

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda ampułko-strzykawka zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.

Repatha jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2 wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przezroczysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy roztwór zasadniczo niezawierający cząstek stałych.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana

Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodziną heterozygotyczną i nierodziną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

#### Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii

Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.

Nie wykazano wpływu stosowania produktu Repatha na ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego ani śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Repatha należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy).

### Dawkowanie

#### *Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana u dorosłych*

Zalecana dawka produktu Repatha to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.

#### *Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat*

Zalecana dawka początkowa produktu Repatha to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 miesiącach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, patrz punkt 4.4 - pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, patrz punkt 4.4 - pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku $\geq 65$ lat)*

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii. Nie ma dostępnych danych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii. Nie ma dostępnych danych.

### Sposób podawania

Podanie podskórne.

Produkt Repatha przeznaczony jest do podawania we wstrzyknięciach podskórnych w powłoki jamy brzusznej, w udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać sekwencyjnie. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Produktu Repatha nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Dawkę 420 mg należy podawać raz w miesiącu lub raz na 2 tygodnie, wstrzykując lek kolejno z trzech ampulko-strzykawek w ciągu 30 minut.

Produkt Repatha jest przeznaczony do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu. Produkt leczniczy Repatha może być również podawany przez osobę odpowiednio przeszkoloną w zakresie techniki wstrzykiwania produktu.

Każda ampulko-strzykawka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego wykorzystania.

Zalecenia dotyczące podawania, patrz punkt 6.6 oraz „Instrukcja stosowania” znajdująca się w opakowaniu.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (określonymi jako  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nie byli badani (patrz punkt 5.3). Produkt Repatha powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano, że zmniejszenie całkowitej ekspozycji na ewolokumab może prowadzić do zmniejszenia efektu redukcji stężenia cholesterolu LDL. W związku z czym, może być uzasadnione ściśle monitorowanie tych pacjentów.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha) nie byli badani (patrz punkt 5.3). Produkt Repatha powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Sucha naturalna guma

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie reakcji alergicznych.

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej dawce, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji produktu Repatha z innymi lekami.

Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy statynami a ewolokumabem oceniano w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Repatha. U pacjentów, którym podawano jednocześnie statyny, obserwowano zwiększenie wartości klirensu ewolokumabu o około 20%. Do zwiększenia wartości klirensu częściowo przyczyniają się statyny powodujące zwiększenie stężenia konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, PCSK9), co jednak nie wpływa w sposób niekorzystny na farmakodynamiczne działanie ewolokumabu na lipidy. Nie jest konieczna modyfikacja dawki statyny podczas stosowania w skojarzeniu z produktem Repatha.

Nie badano interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy produktem Repatha i lekami hipolipemizującymi innymi niż statyny i ezetymib.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Repatha u kobiet w ciąży lub ilość tych danych jest ograniczona.

Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Produktu Repatha nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że kobieta wymaga leczenia ewolokumabem ze względu na stan kliniczny.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ewolokumab przenika do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zrezygnować ze stosowania produktu Repatha lub przerwać terapię tym produktem, po rozważeniu korzyści dla dziecka związanych z karmieniem piersią i korzyści dla matki wynikających z leczenia.

### Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu ewolokumabu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na punkty końcowe dotyczące płodności na podstawie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC), gdy ekspozycja była dużo większa w porównaniu z ekspozycją pacjentów otrzymujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Repatha nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie głównych badań z udziałem pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią podczas stosowania zalecanych dawek były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (4,8%), infekcje górnych dróg oddechowych (3,2%), ból pleców (3,1%), bóle stawów (2,2%), grypa (2,3%) i nudności (2,1%). Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

### Podsumowanie działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią oraz homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii wymieniono w tabeli 1 poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1. Działania niepożądane produktu Repatha**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA            | Działania niepożądane                        | Częstość       |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                | Grypa                                        | Często         |
|                                                   | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła       | Często         |
|                                                   | Infekcje górnych dróg oddechowych            | Często         |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | Wysypka                                      | Często         |
|                                                   | Pokrzywka                                    | Niezbyt często |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Nudności                                     | Często         |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból pleców                                   | Często         |
|                                                   | Bóle stawów                                  | Często         |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia <sup>1</sup> | Często         |

<sup>1</sup>Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

Do najczęściej występujących działań w miejscu wstrzyknięcia należały: rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i zasinienie w miejscu wstrzyknięcia.

### Dzieci i młodzież

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Repatha u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Do badań klinicznych włączono czternastu pacjentów w wieku  $\geq 12$  do  $< 18$  lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Nie wykazano różnic w ocenie bezpieczeństwa u młodzieży i dorosłych pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha u dzieci i młodzieży z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż nie obserwowano żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa, dane w podgrupie wiekowej powyżej 75 lat są ograniczone.

Spośród wszystkich 6026 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych produktu Repatha, 1779 (30%) pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat, a 223 (4%) w wieku  $\geq 75$  lat. Nie obserwowano zasadniczych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi i młodszymi pacjentami.

### Immunogenność

W badaniach klinicznych dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał wiążących uzyskano u 0,1% pacjentów (7 spośród 4846 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią oraz u żadnego spośród 80 pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii), którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę produktu Repatha (u 4 spośród tych pacjentów obecność przeciwciał była przemijająca). U pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała wiążące w surowicy krwi, wykonano dodatkowo testy na obecność przeciwciał neutralizujących, ale nie wykazano ich u żadnej z tych osób. Obecność przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko ewolokumabowi nie miała wpływu na profil farmakokinetyczny, odpowiedź kliniczną ani bezpieczeństwo produktu Repatha.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach na zwierzętach nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, gdy ekspozycja osiągnęła wartość do 300-krotnie większą niż ekspozycja pacjentów otrzymujących produkt Repatha w dawce 420 mg raz w miesiącu.

Nie ma swoistego leczenia po przedawkowaniu produktu Repatha. W przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i, w razie konieczności, wdrożyć postępowanie podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne środki modyfikujące stężenie lipidów. Kod ATC: C10AX13

#### Mechanizm działania

Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein receptor, LDLR) na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

#### Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych produkt Repatha powodował zmniejszenie aktywności niezwiązanej PCSK9, zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego (TC), ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku stężenia cholesterolu całkowitego i stężenia cholesterolu HDL-C (TC/HDL-C), stosunku ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężeń cholesterolu HDL i ApoA1 u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Po jednorazowym podaniu produktu Repatha w dawce 140 mg lub 420 mg we wstrzyknięciu podskórnym obserwowano maksymalne zahamowanie aktywności krążącej niezwiązanej PCSK9 w okresie 4 godzin, a następnie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL osiągające średnią najmniejszą wartość odpowiednio przed upływem 14 i 21 dni. Zmiany aktywności niezwiązanej PCSK9 i stężeń lipoprotein w surowicy krwi cofały się po zaprzestaniu podawania produktu Repatha. W okresie eliminacji ewolokumabu z organizmu nie obserwowano zwiększenia aktywności niezwiązanej PCSK9 ani stężenia cholesterolu LDL powyżej wartości początkowych, co wskazuje na to, że podczas leczenia nie działa mechanizm wyrównawczy powodujący zwiększenie wytwarzania PCSK9 i cholesterolu LDL.

Schematy dawkowania polegające na podawaniu leku we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 140 mg raz na 2 tygodnie i 420 mg raz w miesiącu okazały się równoważne pod względem skuteczności zmniejszania średniej wartości stężenia cholesterolu LDL (średnia z tygodnia 10. i 12.), powodując jej zmniejszenie o -72 do -57% w stosunku do stężenia początkowego w porównaniu z placebo. Leczenie produktem Repatha wiązało się ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL w podobnym stopniu, zarówno w przypadku stosowania w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi

lekami hipolipemizującymi. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL jest długotrwałe; najdłużej utrzymywało się przez 112 tygodni.

#### Skuteczność kliniczna w pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii

Po podaniu produktu Repatha już w ciągu 1 tygodnia osiągnęto zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o około 55 do 75%, które utrzymywało się przez cały czas długotrwałej terapii. Odpowiedź maksymalną uzyskiwano przeważnie w ciągu 1 do 2 tygodni po podaniu produktu w dawce 140 mg raz na dwa tygodnie i 420 mg raz w miesiącu.

U 80-85% pacjentów otrzymujących produkt Repatha w którejkolwiek dawce wykazano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o przynajmniej 50% liczone jako średnia wartość z tygodnia 10. i 12. U maksymalnie 99% pacjentów otrzymujących produkt Repatha w którejkolwiek dawce uzyskano stężenie cholesterolu LDL wynoszące  $< 2,6$  mmol/l, a u maksymalnie 95% chorych uzyskano stężenie cholesterolu LDL wynoszące  $< 1,8$  mmol/l liczone jako średnia wartość z tygodnia 10. i 12.

Produkt Repatha podawany w którejkolwiek dawce okazał się skuteczny w porównaniu z placebo i ezetymibem we wszystkich podgrupach, przy czym nie odnotowano zauważalnych różnic między podgrupami w odniesieniu do takich parametrów, jak wiek, rasa, płeć, region, wartość wskaźnika masy ciała (BMI), ryzyko wg kryteriów National Cholesterol Education Program, palenie tytoniu, początkowe czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, występowanie choroby niedokrwiennej serca u członków rodziny w zbyt młodym wieku, stan tolerancji glukozy (tj. cukrzyca typu 2., zespół metaboliczny lub żadne z tych zaburzeń), nadciśnienie, dawka statyn i intensywność terapii statynami, początkowa aktywność niezwiązanej PCSK-9, początkowe stężenie cholesterolu LDL i początkowe stężenie TG.

Produkt Repatha powodował zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL, ApoB, TC, Lp(a), cholesterolu VLDL, TG, stosunku TC/HDL-C, i ApoB/ApoA1 oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL u pacjentów z mieszaną dyslipidemią.

Produkt Repatha skuteczniej niż ezetymib zmniejszał stężenie cholesterolu LDL, TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, Lp(a), stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1.

#### Leczenie skojarzone ze statynami oraz statynami i innymi lekami hipolipemizującymi

LAPLACE-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, prowadzonym z udziałem 1896 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią, których randomizowano do grup leczonych produktem Repatha w skojarzeniu ze statynami (rosuwastatyną, symwastatyną lub atorwastatyną). Produkt Repatha był porównywany z placebo w grupach leczonych rosuwastatyną i symwastatyną oraz z placebo i ezetymibem w grupie leczonej atorwastatyną.

Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z placebo w grupach stosujących rosuwastatynę i symwastatynę oraz w porównaniu z placebo i ezetymibem w grupie stosującej atorwastatynę ( $p < 0,001$ ). Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z placebo w grupach stosujących rosuwastatynę i symwastatynę ( $p < 0,05$ ), a także istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1 oraz stężenia Lp(a) w porównaniu z placebo i ezetymibem w grupie stosującej atorwastatynę ( $p < 0,001$ ) (patrz tabela 2 i 3).

RUTHERFORD-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, prowadzonym z udziałem 329 pacjentów z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii stosujących leki hipolipemizujące. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL od

wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ ). Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL i ApoA1 od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z placebo ( $p < 0,05$ ) (patrz tabela 2).

**Tabela 2: Działanie terapeutyczne produktu Repatha w porównaniu z placebo u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu (% , 95%CI)**

| Badanie                                                                                                 | Schemat dawkowania              | LDL-C (%)                      | Nie-HDL-C (%)                  | ApoB (%)                       | TC (%)                         | Lp(a) (%)                      | VLDL-C (%)                     | HDL-C (%)                 | TG (%)                         | ApoA1 (%)                 | Stosunek TC/HDL-C %            | Stosunek ApoB/ApoA1 %          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| LAPLACE-2 (HMD)<br>(grupy stosujące rosuwastatinę, symwastatinę i atorwastatinę w leczeniu skojarzonym) | 140 mg 1 x 2 tyg. (n = 555)     | -72 <sup>b</sup><br>(-75, -69) | -60 <sup>b</sup><br>(-63, -58) | -56 <sup>b</sup><br>(-58, -53) | -41 <sup>b</sup><br>(-43, -39) | -30 <sup>b</sup><br>(-35, -25) | -18 <sup>b</sup><br>(-23, -14) | 6 <sup>b</sup><br>(4, 8)  | -17 <sup>b</sup><br>(-22, -13) | 3 <sup>b</sup><br>(1, 5)  | -45 <sup>b</sup><br>(-47, -42) | -56 <sup>b</sup><br>(-59, -53) |
|                                                                                                         | 420 mg raz w miesiącu (n = 562) | -69 <sup>b</sup><br>(-73, -65) | -60 <sup>b</sup><br>(-63, -57) | -56 <sup>b</sup><br>(-58, -53) | -40 <sup>b</sup><br>(-42, -37) | -27 <sup>b</sup><br>(-31, -24) | -22 <sup>b</sup><br>(-28, -17) | 8 <sup>b</sup><br>(6, 10) | -23 <sup>b</sup><br>(-28, -17) | 5 <sup>b</sup><br>(3, 7)  | -46 <sup>b</sup><br>(-48, -43) | -58 <sup>b</sup><br>(-60, -55) |
| RUTHERFORD-2 (HeFH)                                                                                     | 140 mg 1 x 2 tyg. (n = 110)     | -61 <sup>b</sup><br>(-67, -55) | -56 <sup>b</sup><br>(-61, -51) | -49 <sup>b</sup><br>(-54, -44) | -42 <sup>b</sup><br>(-46, -38) | -31 <sup>b</sup><br>(-38, -24) | -23 <sup>b</sup><br>(-29, -16) | 8 <sup>b</sup><br>(4, 12) | -23 <sup>b</sup><br>(-29, -15) | 7 <sup>a</sup><br>(3, 12) | -47 <sup>b</sup><br>(-51, -42) | -53<br>(-58, -48)              |
|                                                                                                         | 420 mg raz w miesiącu (n = 110) | -66 <sup>b</sup><br>(-72, -61) | -60 <sup>b</sup><br>(-65, -55) | -55 <sup>b</sup><br>(-60, -50) | -44 <sup>b</sup><br>(-48, -40) | -31 <sup>b</sup><br>(-38, -24) | -16 <sup>b</sup><br>(-23, -8)  | 9 <sup>b</sup><br>(5, 14) | -17 <sup>b</sup><br>(-24, -9)  | 5 <sup>a</sup><br>(1, 9)  | -49 <sup>b</sup><br>(-54, -44) | -56 <sup>b</sup><br>(-61, -50) |

Legenda: HMD = pierwotna hipercholesterolemia i mieszaną dyslipidemią; HeFH = heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii; <sup>a</sup> Wartość  $p < 0,05$  w porównaniu z placebo. <sup>b</sup> Wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo.

#### Pacjenci nietolerujący statyn

GAUSS-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną leczoną ezetymibem, prowadzonym z udziałem 307 pacjentów nietolerujących statyn lub nietolerujących statyn w skutecznej dawce. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z ezetymibem ( $p < 0,001$ ). Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1 oraz stężenia Lp(a) od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z ezetymibem ( $p < 0,001$ ) (patrz tabela 3).

#### Leczenie bez statyn

MENDEL-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślełą próbą oraz grupą kontrolną placebo i grupą kontrolną leczoną ezetymibem, prowadzonym z zastosowaniem produktu Repatha u 614 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu zarówno z placebo, jak i z ezetymibem ( $p < 0,001$ ). Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1 oraz stężenia Lp(a) od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu zarówno z placebo, jak i z ezetymibem ( $p < 0,001$ ) (patrz tabela 3).

**Tabela 3: Działanie terapeutyczne produktu Repatha w porównaniu z ezetymibem u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu (% , 95% CI)**

| Badanie                                                                   | Schemat dawkowania              | LDL-C (%)                      | Nie-HDL-C (%)                  | ApoB (%)                       | TC (%)                         | Lp(a) (%)                      | VLDL-C (%)       | HDL-C (%)                 | TG (%)          | ApoA1 (%)                 | Stosunek TC/HDL-C %            | Stosunek ApoB/ApoA1 %          |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| LAPLACE-2 (HMD)<br>(grupy stosujące atorwastatynę w leczeniu skojarzonym) | 140 mg 1 x 2 tyg. (n = 219)     | -43 <sup>c</sup><br>(-50, -37) | -34 <sup>c</sup><br>(-39, -30) | -34 <sup>c</sup><br>(-38, -30) | -23 <sup>c</sup><br>(-26, -19) | -30 <sup>c</sup><br>(-35, -25) | -1<br>(-7, 5)    | 7 <sup>c</sup><br>(4, 10) | -2<br>(-9, 5)   | 7 <sup>c</sup><br>(4, 9)  | -27 <sup>c</sup><br>(-30, -23) | -38 <sup>c</sup><br>(-42, -34) |
|                                                                           | 420 mg raz w miesiącu (n = 220) | -46 <sup>c</sup><br>(-51, -40) | -39 <sup>c</sup><br>(-43, -34) | -40 <sup>c</sup><br>(-44, -36) | -25 <sup>c</sup><br>(-29, -22) | -33 <sup>c</sup><br>(-41, -26) | -7<br>(-20, 6)   | 8 <sup>c</sup><br>(5, 12) | -8<br>(-21, -5) | 7 <sup>c</sup><br>(2, 11) | -30 <sup>c</sup><br>(-34, -26) | -42 <sup>c</sup><br>(-47, -38) |
| GAUSS-2 (osoby nietolerujące statyn)                                      | 140 mg 1 x 2 tyg. (n = 103)     | -38 <sup>b</sup><br>(-44, -33) | -32 <sup>b</sup><br>(-36, -27) | -32 <sup>b</sup><br>(-37, -27) | -24 <sup>b</sup><br>(-28, -20) | -24 <sup>b</sup><br>(-31, -17) | -2<br>(-10, 7)   | 5<br>(1, 10)              | -3<br>(-11, 6)  | 5 <sup>a</sup><br>(2, 9)  | -27 <sup>b</sup><br>(-32, -23) | -35 <sup>b</sup><br>(-40, -30) |
|                                                                           | 420 mg raz w miesiącu (n = 102) | -39 <sup>b</sup><br>(-44, -35) | -35 <sup>b</sup><br>(-39, -31) | -35 <sup>b</sup><br>(-40, -30) | -26 <sup>b</sup><br>(-30, -23) | -25 <sup>b</sup><br>(-34, -17) | -4<br>(-13, 6)   | 6<br>(1, 10)              | -6<br>(-17, 4)  | 3<br>(-1, 7)              | -30 <sup>b</sup><br>(-35, -25) | -36 <sup>b</sup><br>(-42, -31) |
| MENDEL-2 (leczenie bez statyn)                                            | 140 mg 1 x 2 tyg. (n = 153)     | -40 <sup>b</sup><br>(-44, -37) | -36 <sup>b</sup><br>(-39, -32) | -34 <sup>b</sup><br>(-37, -30) | -25 <sup>b</sup><br>(-28, -22) | -22 <sup>b</sup><br>(-29, -16) | -7<br>(-14, 1)   | 6 <sup>a</sup><br>(3, 9)  | -9<br>(-16, -1) | 3<br>(0, 6)               | -29 <sup>b</sup><br>(-32, -26) | -35 <sup>b</sup><br>(-39, -31) |
|                                                                           | 420 mg raz w miesiącu (n = 153) | -41 <sup>b</sup><br>(-44, -37) | -35 <sup>b</sup><br>(-38, -33) | -35 <sup>b</sup><br>(-38, -31) | -25 <sup>b</sup><br>(-28, -23) | -20 <sup>b</sup><br>(-27, -13) | -10<br>(-19, -1) | 4<br>(1, 7)               | -9<br>(-18, 0)  | 4 <sup>a</sup><br>(1, 7)  | -28 <sup>b</sup><br>(-31, -24) | -37 <sup>b</sup><br>(-41, -32) |

Legenda: HMD = pierwotna hipercholesterolemia i mieszaną dyslipidemią;

<sup>a</sup> Wartość  $p < 0,05$  w porównaniu z ezetymibem. <sup>b</sup> Wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z ezetymibem. <sup>c</sup> Nominalna wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z ezetymibem.

#### Długoterminowa skuteczność w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii

DESCARTES było międzynarodowym, wielośrodkowym, trwającym 52 tygodnie badaniem z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo, prowadzonym z udziałem 901 pacjentów z hipercholesterolemią stosujących tylko dietę, atorwastatynę lub atorwastatynę w skojarzeniu z ezetymibem. Produkt Repatha podawany w dawce 420 mg raz w miesiącu powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w 52. tygodniu w stosunku do wartości początkowej w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ ). Na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w okresie od 12. do 52. tygodnia wykazano, że efekt terapeutyczny utrzymywał się przez 1 rok. Stopień zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w 52. tygodniu w stosunku do wartości początkowej w porównaniu z placebo był stały w przypadku stosowania wszystkich podstawowych terapii hipolipemizujących, zoptymalizowanych pod kątem zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL i ryzyka sercowo-naczyniowego.

Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL i ApoA1 w 52. tygodniu w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ ) (tabela 4).

**Tabela 4: Działanie terapeutyczne produktu Repatha w porównaniu z placebo u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 52. tygodniu (% , 95% CI)**

| Badanie   | Schemat dawkowania              | LDL-C (%)                      | Nie-HDL-C (%)                  | ApoB (%)                       | TC (%)                         | Lp(a) (%)                      | VLDL-C (%)                     | HDL-C (%)                | TG (%)                        | ApoA1 (%)                | Stosunek TC/HDL-C %            | Stosunek ApoB/ApoA1 %          |
|-----------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| DESCARTES | 420 mg raz w miesiącu (n = 599) | -59 <sup>b</sup><br>(-64, -55) | -50 <sup>b</sup><br>(-54, -46) | -44 <sup>b</sup><br>(-48, -41) | -33 <sup>b</sup><br>(-36, -31) | -22 <sup>b</sup><br>(-26, -19) | -29 <sup>b</sup><br>(-40, -18) | 5 <sup>b</sup><br>(3, 8) | -12 <sup>b</sup><br>(-17, -6) | 3 <sup>a</sup><br>(1, 5) | -37 <sup>b</sup><br>(-40, -34) | -46 <sup>b</sup><br>(-50, -43) |

Legenda: <sup>a</sup> nominalna wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo, <sup>b</sup> wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo.

OSLER i OSLER-2 to dwa nadal trwające badania w fazie przedłużenia z randomizacją i grupą kontrolną, prowadzone metodą otwartej próby i dotyczące oceny długoterminowej skuteczności oraz

bezpieczeństwa stosowania produktu Repatha u pacjentów, którzy ukończyli leczenie w badaniu głównym. W każdym z badań w fazie przedłużenia pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy leczonej w pierwszym roku produktem Repatha w połączeniu z terapią standardową (grupa leczona ewolokumabem) lub do grupy stosującej wyłącznie opiekę standardową (grupa kontrolna). Na zakończenie pierwszego roku (52. tydzień w badaniu OSLER i 48. tydzień w badaniu OSLER-2) pacjenci zostali zakwalifikowani do okresu leczenia wyłącznie produktem Repatha, w którym wszyscy pacjenci mogli otrzymywać produkt Repatha metodą otwartej próby przez następne 4 lata (OSLER) lub 1 rok (OSLER-2).

Do badania OSLER włączono w sumie 1324 pacjentów. Produkt Repatha podawany w dawce 420 mg raz w miesiącu powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej w 12. tygodniu do wartości w 52. tygodniu w porównaniu z kontrolą (nominalna wartość  $p < 0,001$ ). Na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w okresie od 12. tygodnia badania macierzystego do 112. tygodnia fazy przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby wykazano, że działanie terapeutyczne utrzymywało się przez 124 tygodnie. Do badania OSLER-2 włączono w sumie 2928 pacjentów. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w stosunku do wartości początkowej w 12. tygodniu w porównaniu z kontrolą (nominalna wartość  $p < 0,001$ ). Utrzymywanie się działania terapeutycznego wykazano na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w okresie od 12. do 24. tygodnia fazy przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL i ApoA1 od wartości początkowej do wartości w 52. tygodniu w badaniu OSLER i do wartości w 24. tygodniu w badaniu OSLER-2 w porównaniu z kontrolą ( $p < 0,001$ ). Stężenie cholesterolu LDL i inne parametry lipidowe powróciły do wartości początkowych sprzed rozpoczęcia badania OSLER lub OSLER-2 bez efektu „odbicia” w ciągu 12 tygodni po zaprzestaniu stosowania produktu Repatha.

TAUSSIG to trwające nadal wieloośrodkowe badanie w 5-letniej fazie przedłużenia prowadzonej metodą otwartej próby, które ma na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Repatha w leczeniu pomocniczym u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią (w tym z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii) przyjmujących inne leki hipolipemizujące. Do badania TAUSSIG włączono w sumie 102 pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią i 96 pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Wszyscy uczestnicy badania byli początkowo leczeni produktem Repatha podawanym w dawce 420 mg raz w miesiącu, z wyjątkiem osób, u których w momencie rekrutacji wykonywano aferezę i, które rozpoczęły leczenie produktem Repatha od dawki wynoszącej 420 mg raz na dwa tygodnie. U pacjentów, u których nie wykonywano aferezy, częstość dawkowania można było zwiększyć do 420 mg raz na 2 tygodnie w zależności od stężenia cholesterolu LDL oraz aktywności PCSK9. Na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią wykazano, że w przypadku długotrwałego stosowania produktu Repatha efekt terapeutyczny utrzymuje się przez dłuższy czas (tabela 5).

Utrzymywanie się działania terapeutycznego po długotrwałym stosowaniu produktu Repatha u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią wykazano również na podstawie zmiany innych parametrów lipidowych (stężenie TC, ApoB i cholesterolu nie-HDL, stosunek TC/HDL-C i ApoB/ApoA1).

**Tabela 5: Wpływ stosowania produktu Repatha na stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią - mediana procentowej zmiany od wartości początkowej do wartości w 36. tygodniu OLE**

| Grupa pacjentów<br>(N)        | 12. tydzień OLE<br>(n = 16) | 24. tydzień OLE<br>(n = 8) | 36. tydzień OLE<br>(n = 5) |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Ciężka postać FH<br>(N = 102) | -47                         | -45                        | -48                        |

Legenda: OLE (open-label extension) = faza przedłużenia badania prowadzona metodą otwartej próby, N (n) = liczba pacjentów kwalifikujących się do oceny (N) i pacjentów, u których stężenie cholesterolu LDL

oznaczono podczas wizyt wyznaczonych w określonym terminie (n), uwzględnionych w pośredniej analizie statystycznej danych dotyczących ciężkiej rodzinnej hipercholesterolemii

Dotychczas nie ustalono znaczenia klinicznego (w tym także długoterminowego bezpieczeństwa) zjawiska w postaci długo utrzymującego się bardzo małego stężenia cholesterolu LDL [ $< 0,65$  mmol/l ( $< 25$  mg/dl)]. Dostępne dane wskazują na brak znaczących klinicznie różnic pomiędzy profilem bezpieczeństwa produktu u pacjentów, u których stężenie cholesterolu LDL wynosi  $< 0,65$  mmol/l, i u osób, u których stężenie cholesterolu LDL jest większe, patrz punkt 4.8.

#### Skuteczność kliniczna w leczeniu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii

TESLA było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo prowadzonym z udziałem 49 pacjentów w wieku od 12 do 65 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Produkt Repatha, podawany w dawce 420 mg raz w miesiącu w uzupełnieniu do innych leków hipolipemizujących (np. statyn, sekwestrantów kwasów żółciowych), powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i ApoB w okresie 12 tygodni w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ ) (tabela 6). Działanie terapeutyczne produktu leczniczego Repatha u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii wykazano również na podstawie zmiany innych parametrów lipidowych (stężenie TC i cholesterolu nie-HDL, stosunek TC/HDL-C i ApoB/ApoA1).

**Tabela 6: Działanie terapeutyczne produktu Repatha w porównaniu z placebo u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 12. tygodniu (%; 95% CI)**

| Badanie      | Schemat dawkowania             | LDL-C (%)                      | Nie-HDL-C (%)                  | ApoB (%)                       | TC (%)                         | Lp(a) (%)       | VLDL-C (%)        | HDL-C (%)       | TG (%)            | Stosunek TC/HDL-C %            | Stosunek ApoB/ApoA1 %          |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| TESLA (HoFH) | 420 mg raz w miesiącu (n = 33) | -32 <sup>b</sup><br>(-45, -19) | -30 <sup>a</sup><br>(-42, -18) | -23 <sup>b</sup><br>(-35, -11) | -27 <sup>a</sup><br>(-38, -16) | -12<br>(-25, 2) | -44<br>(-128, 40) | -0,1<br>(-9, 9) | 0,3<br>(-15, -16) | -26 <sup>a</sup><br>(-38, -14) | -28 <sup>a</sup><br>(-39, -17) |

Legenda: HoFH = postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii; <sup>a</sup> Nominalna wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo; <sup>b</sup> Wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo.

#### Długoterminowa skuteczność w leczeniu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii

W badaniu TAUSIG, na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL o około 20-30% u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, u których nie wykonywano aferezy i o około 15-25% u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, u których wykonywano aferezę wykazano, że w przypadku długotrwałego stosowania produktu Repatha działanie terapeutyczne utrzymuje się przez dłuższy czas (tabela 7). Utrzymywanie się wyników długotrwałego stosowania produktu Repatha u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii wykazano również na podstawie zmiany innych parametrów lipidowych (stężenie TC, ApoB i cholesterolu nie-HDL, stosunek TC/HDL-C i ApoB/ApoA1). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz zmiany innych parametrów lipidowych u 13 pacjentów w wieku młodzieńczym (od  $\geq 12$  do  $< 18$  lat) z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii były porównywalne do obserwowanych w całej grupie chorych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii.

**Tabela 7. Wpływ stosowania produktu Repatha na stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii - mediana procentowej zmiany od wartości początkowej do wartości w 36. tygodniu OLE**

| Grupa pacjentów (N)  | 12. tydzień OLE | 24. tydzień OLE | 36. tydzień OLE |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| HoFH (N = 96)        | -20<br>(n = 70) | -23<br>(n = 46) | -24<br>(n = 30) |
| Bez aferezy (N = 65) | -22<br>(n = 46) | -24<br>(n = 33) | -24<br>(n = 27) |
| Afereza (N = 31)     | -17<br>(n = 24) | -20<br>(n = 13) | -21<br>(n = 3)  |

Legenda: OLE (open label extension) = faza przedłużenia badania prowadzona metodą otwartej próby.

N (n) = liczba pacjentów kwalifikujących się do oceny (N) i pacjentów, u których stężenie cholesterolu LDL oznaczono podczas wizyt wyznaczonych w określonym terminie (n), uwzględnionych w tymczasowej analizie statystycznej danych dotyczących HoFH

Nie wykazano dotychczas wpływu stosowania produktu Repatha na ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego ani śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Repatha we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu dyslipidemii mieszanej.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Repatha w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zwiększonych stężeń cholesterolu.

Ilość dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Repatha u dzieci i młodzieży jest ograniczona. Do badań klinicznych włączono 14 pacjentów w wieku młodzieńczym (od  $\geq 12$  do  $< 18$  lat) z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Nie wykazano ogólnych różnic w ocenie bezpieczeństwa ani skuteczności u młodzieży i dorosłych pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii.

Informacje dotyczące stosowania leku u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie i dystrybucja

Po jednorazowym podaniu zdrowym, dorosłym osobom produktu Repatha we wstrzyknięciu podskórnym w dawce wynoszącej 140 mg lub 420 mg medianę szczytowych wartości stężeń w surowicy krwi osiągnęto w ciągu 3 do 4 dni. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 140 mg średnia wartość  $C_{max}$  wynosiła 13,0 [odchylenie standardowe (ang. standard deviation, SD) 10,4]  $\mu\text{g/ml}$ , a średnia wartość  $AUC_{last}$  wynosiła 96,5 (SD 78,7) na  $\text{dobę} \cdot \mu\text{g/ml}$ . Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 420 mg średnia wartość  $C_{max}$  wynosiła 46,0 (SD 17,2)  $\mu\text{g/ml}$ , a średnia wartość  $AUC_{last}$  wynosiła 842 (SD 333) na  $\text{dobę} \cdot \mu\text{g/ml}$ . Trzy dawki 140 mg podawane we wstrzyknięciach podskórnych były biorównoważne z pojedynczą dawką podskórną w wysokości 420 mg. Biodostępność całkowita po podaniu podskórnym wyniosła 72% na podstawie modeli farmakokinetycznych.

Po podaniu produktu Repatha dożylnie w pojedynczej dawce 420 mg, średnia objętość dystrybucji stanu stacjonarnego wynosiła 3,3 (SD 0,5) l, co wskazuje na ograniczoną dystrybucję ewolokumabu w tkankach.

## Metabolizm

Repatha składa się wyłącznie z aminokwasów i węglowodanów, tak jak naturalna immunoglobulina, zatem mało prawdopodobna jest jego eliminacja w mechanizmie metabolizmu wątrobowego. Można oczekiwać, że produkt będzie metabolizowany i wydalany tak, jak immunoglobuliny, czyli rozkładany do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów.

## Eliminacja

Według danych szacunkowych, efektywny okres półtrwania ewolokumabu wynosi od 11 do 17 dni.

U pacjentów z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii stosujących statyny w dużych dawkach, poziom ekspozycji ustrojowej na ewolokumab był nieco niższy niż u osób przyjmujących małe lub umiarkowanie duże dawki statyn [współczynnik  $AUC_{last}$  0,74 (90%CI 0,29; 1,9)]. Do zwiększenia wartości klirensu o około 20% przyczyniają się częściowo statyny powodujące zwiększenie aktywności enzymu PCSK9, co jednak nie wpływa w sposób niekorzystny na farmakodynamiczne działanie ewolokumabu na lipidy. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak widocznych różnic stężeń ewolokumabu w surowicy krwi u pacjentów z hipercholesterolemią (rodinną lub nierodziną) przyjmujących jednocześnie statyny.

## Liniowość lub nielineowość

Po podaniu produktu dożylnie w pojedynczej dawce 420 mg, średnia wartość klirensu ogólnoustrojowego wynosiła 12 (SD 2) ml/godz. W badaniach klinicznych, podczas których produkt podawany był wielokrotnie we wstrzyknięciach podskórnych w okresie 12 tygodni, obserwowano proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji po zastosowaniu dawek wynoszących co najmniej 140 mg. W przypadku podawania produktu w dawkach 140 mg raz na 2 tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu odnotowano około 2-3-krotne zwiększenie stężenia minimalnego w przedziale dawkowania [z  $C_{min}$  7,21 (SD 6,6) do  $C_{min}$  11,2 (SD 10,8)], które osiągało stan stacjonarny w okresie 12 tygodni po rozpoczęciu dawkowania.

Nie wykazano żadnych zależnych od czasu zmian stężenia produktu w surowicy krwi w okresie 124 tygodni.

## Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki. W analizie farmakokinetyki populacyjnej z uwzględnieniem zintegrowanych danych z badań klinicznych produktu Repatha nie wykazano różnic parametrów farmakokinetycznych ewolokumabu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń czynności nerek. Nie przeprowadzono badań produktu Repatha u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

## Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie jest konieczna modyfikacja dawki. Produkt Repatha oceniano w dawkach wynoszących 140 mg podawanych we wstrzyknięciach podskórnych u 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, u 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u 8 zdrowych osób. Poziom ekspozycji na ewolokumab był o około 40-50% niższy niż u zdrowych osób. Wykazano jednak, że początkowa aktywność PCSK9 oraz stopień i przebieg w czasie neutralizacji PCSK9 były podobne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i u zdrowych ochotników. W konsekwencji, zarówno przebieg procesu zmniejszania się stężenia cholesterolu LDL, jak i zakres bezwzględного zmniejszenia stężenia LDL-C, były zbliżone. Nie przeprowadzono badań produktu Repatha u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.4.).

## Masa ciała

Masa ciała była istotną zmienną w analizie farmakokinetycznej populacji, mającą wpływ na stężenie minimalne ewolokumabu; jednak nie miało to wpływu na zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. Po podaniu wielokrotnym podskórnie dawki 140 mg raz na dwa tygodnie, stężenia minimalne w 12. tygodniu u pacjentów o masie ciała 69 kg i 93 kg były odpowiednio 147% większe i 70% mniejsze niż u pacjenta ważącego 81 kg. Mniejszy wpływ masy ciała obserwowano po podaniu wielokrotnym podskórnie dawki 420 mg raz w miesiącu.

## Inne szczególne grupy pacjentów

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak konieczności modyfikacji dawki ze względu na wiek, rasę lub płeć pacjenta. Masa ciała wpływała na farmakokinetykę ewolokumabu, chociaż nie odnotowano zauważalnego wpływu na stopień zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na masę ciała.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Ewolokumab nie wykazał właściwości rakotwórczych w badaniach na chomikach przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu. Nie oceniano właściwości mutagennych ewolokumabu.

U chomików i małp z gatunku makaków przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu nie wykazano wpływu na płodność osobników płci męskiej ani żeńskiej.

U małp z gatunku makaków przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu nie obserwowano żadnego wpływu na rozwój zarodka i płodu ani rozwój pourodzeniowy (do 6. miesiąca życia).

Oprócz zmniejszonej, zależnej od komórek T odpowiedzi ze strony przeciwciał u małp z gatunku makaków immunizowanych KLH po 3 miesiącach stosowania ewolokumabu nie odnotowano żadnych działań niepożądanych u chomików (do 3 miesięcy) i małp z gatunku makaków (do 6 miesięcy) przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu. W tych badaniach wykazano zamierzone działanie farmakologiczne w postaci zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego, które okazało się odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

U makaków nie obserwowano żadnych działań niepożądanych w przypadku podawania ewolokumabu w skojarzeniu z rosuvastatiną przez 3 miesiące przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego w surowicy krwi było silniej wyrażone niż po zastosowaniu ewolokumabu w monoterapii i okazało się odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Prolina

Kwas octowy lodowaty

Polisorbat 80

Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)

Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C-8°C). Nie zamrażać.

Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu z lodówki produkt Repatha może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym i musi być zużyty w ciągu 1 tygodnia.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Jeden mililitr roztworu w ampułko-strzykawce, przeznaczonej do jednorazowego użycia, wykonanej ze szkła typu I, z igłą ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu, patrz punkt 4.4).

Wielkość opakowania: jedna ampułko-strzykawka.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Należy sprawdzić roztwór przed podaniem. Roztworu nie należy wstrzykiwać, jeśli zawiera cząstki stałe, jest mętny lub zmienił barwę. Aby uniknąć uczucia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, przed wstrzyknięciem produktu należy poczekać, aż ampułko-strzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej (do 25°C). Należy wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Holandia

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1016/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.

Repatha jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2 wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) (SureClick).

Przezroczysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy roztwór zasadniczo niezawierający cząstek stałych.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana

Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

#### Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii

Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.

Nie wykazano wpływu stosowania produktu Repatha na ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego ani śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Repatha należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy).

## Dawkowanie

### *Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana u dorosłych*

Zalecana dawka produktu Repatha to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.

### *Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat*

Zalecana dawka początkowa produktu Repatha to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 miesiącach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, patrz punkt 4.4 - pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, patrz punkt 4.4 - pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku $\geq 65$ lat)*

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii. Nie ma dostępnych danych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii. Nie ma dostępnych danych.

## Sposób podawania

Podanie podskórne.

Produkt Repatha przeznaczony jest do podawania we wstrzyknięciach podskórnych w powłoki jamy brzusznej, w udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać sekwencyjnie. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Produktu Repatha nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Dawkę 420 mg należy podawać raz w miesiącu lub raz na 2 tygodnie, wstrzykując lek kolejno z trzech wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych w ciągu 30 minut.

Produkt Repatha jest przeznaczony do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu. Produkt leczniczy Repatha może być również podawany przez osobę odpowiednio przeszkoloną w zakresie techniki wstrzykiwania produktu.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego wykorzystania.

Zalecenia dotyczące podawania, patrz punkt 6.6 oraz „Instrukcja stosowania” znajdująca się w opakowaniu.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (określonymi jako  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nie byli badani (patrz punkt 5.3). Produkt Repatha powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano, że zmniejszenie całkowitej ekspozycji na ewolokumab może prowadzić do zmniejszenia efektu redukcji stężenia cholesterolu LDL. W związku z czym, może być uzasadnione ścisłe monitorowanie tych pacjentów.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha) nie byli badani (patrz punkt 5.3). Produkt Repatha powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Sucha naturalna guma

Osłonka na igłę we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie reakcji alergicznych.

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej dawce, co oznacza, że zasadniczo jest „wolny od sodu”.

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji produktu Repatha z innymi lekami.

Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy statynami a ewolokumabem oceniano w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Repatha. U pacjentów, którym podawano jednocześnie statyny, obserwowano zwiększenie wartości klirensu ewolokumabu o około 20%. Do zwiększenia wartości klirensu częściowo przyczyniają się statyny powodujące zwiększenie stężenia konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, PCSK9), co jednak nie wpływa w sposób niekorzystny na farmakodynamiczne działanie ewolokumabu na lipidy. Nie jest konieczna modyfikacja dawki statyny podczas stosowania w skojarzeniu z produktem Repatha.

Nie badano interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy produktem Repatha i lekami hipolipemizującymi innymi niż statyny i ezetymib.

### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

#### Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Repatha u kobiet w ciąży lub ilość tych danych jest ograniczona.

Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Produktu Repatha nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że kobieta wymaga leczenia ewolokumabem ze względu na stan kliniczny.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ewolokumab przenika do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zrezygnować ze stosowania produktu Repatha lub przerwać terapię tym produktem, po rozważeniu korzyści dla dziecka związanych z karmieniem piersią i korzyści dla matki wynikających z leczenia.

#### Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu ewolokumabu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na punkty końcowe dotyczące płodności na podstawie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC), gdy ekspozycja (AUC) była dużo większa w porównaniu z ekspozycją pacjentów otrzymujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Repatha nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie głównych badań z udziałem pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią podczas stosowania zalecanych dawek były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (4,8%), infekcje górnych dróg oddechowych (3,2%), ból pleców (3,1%), bóle stawów (2,2%), grypa (2,3%) i nudności (2,1%). Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazany w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

##### Podsumowanie działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią oraz homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii wymieniono w tabeli 1 poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1. Działania niepożądane produktu Repatha**

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Działania niepożądane                        | Częstość       |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                | Grypa                                        | Często         |
|                                                   | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła       | Często         |
|                                                   | Infekcje górnych dróg oddechowych            | Często         |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | Wysypka                                      | Często         |
|                                                   | Pokrzywka                                    | Niezbyt często |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Nudności                                     | Często         |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból pleców                                   | Często         |
|                                                   | Bóle stawów                                  | Często         |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia <sup>1</sup> | Często         |

<sup>1</sup>Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*

Do najczęściej występujących działań w miejscu wstrzyknięcia należały: rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i zasinienie w miejscu wstrzyknięcia.

#### Dzieci i młodzież

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Repatha u dzieci i młodzieży jest ograniczone. Do badań klinicznych włączono czternastu pacjentów w wieku  $\geq 12$  do  $< 18$  lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Nie wykazano różnic w ocenie bezpieczeństwa u młodzieży i dorosłych pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha u dzieci i młodzieży z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Chociaż nie obserwowano żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa, dane w podgrupie wiekowej powyżej 75 lat są ograniczone.

Spośród wszystkich 6026 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych produktu Repatha, 1779 (30%) pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat, a 223 (4%) w wieku  $\geq 75$  lat. Nie obserwowano zasadniczych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi i młodszymi pacjentami.

#### Immunogenność

W badaniach klinicznych dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał wiążących uzyskano u 0,1% pacjentów (7 spośród 4846 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią oraz u żadnego spośród 80 pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii), którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę produktu Repatha (u 4 spośród tych pacjentów obecność przeciwciał była przemijająca). U pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała wiążące w surowicy krwi, wykonano dodatkowo testy na obecność przeciwciał neutralizujących, ale nie wykazano ich u żadnej z tych osób. Obecność przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko ewolokumabowi nie miała wpływu na profil farmakokinetyczny, odpowiedź kliniczną ani bezpieczeństwo produktu Repatha.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach na zwierzętach nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, gdy ekspozycja osiągnęła wartość do 300-krotnie większą niż ekspozycja pacjentów otrzymujących produkt Repatha w dawce 420 mg raz w miesiącu.

Nie ma swoistego leczenia po przedawkowaniu produktu Repatha. W przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i, w razie konieczności, wdrożyć postępowanie podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne środki modyfikujące stężenie lipidów. Kod ATC: C10AX13

#### Mechanizm działania

Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein receptor, LDLR) na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

#### Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych produkt Repatha powodował zmniejszenie aktywności niezwiązanej PCSK9, zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego (TC), ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku stężenia cholesterolu całkowitego i stężenia cholesterolu HDL-C (TC/HDL-C), stosunku ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężeń cholesterolu HDL i ApoA1 u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Po jednorazowym podaniu produktu Repatha w dawce 140 mg lub 420 mg we wstrzyknięciu podskórnym obserwowano maksymalne zahamowanie aktywności krążącej niezwiązanej PCSK9 w okresie 4 godzin, a następnie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL osiągające średnią najmniejszą wartość odpowiednio przed upływem 14 i 21 dni. Zmiany aktywności niezwiązanej PCSK9 i stężeń lipoprotein w surowicy krwi cofały się po zaprzestaniu podawania produktu Repatha. W okresie eliminacji ewolokumabu z organizmu nie obserwowano zwiększenia aktywności niezwiązanej PCSK9 ani stężenia cholesterolu LDL powyżej wartości początkowych, co wskazuje na to, że podczas leczenia nie działa mechanizm wyrównawczy powodujący zwiększenie wytwarzania PCSK9 i cholesterolu LDL.

Schematy dawkowania polegające na podawaniu leku we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 140 mg raz na 2 tygodnie i 420 mg raz w miesiącu okazały się równoważne pod względem skuteczności zmniejszania średniej wartości stężenia cholesterolu LDL (średnia z tygodnia 10. i 12.), powodując jej zmniejszenie o -72 do -57% w stosunku do stężenia początkowego w porównaniu z placebo. Leczenie produktem Repatha wiązało się ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL w podobnym stopniu, zarówno w przypadku stosowania w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi

lekami hipolipemizującymi. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL jest długotrwałe; najdłużej utrzymywało się przez 112 tygodni.

#### Skuteczność kliniczna w pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii

Po podaniu produktu Repatha już w ciągu 1 tygodnia osiągnęto zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o około 55 do 75%, które utrzymywało się przez cały czas długotrwałej terapii. Odpowiedź maksymalną uzyskiwano przeważnie w ciągu 1 do 2 tygodni po podaniu produktu w dawce 140 mg raz na dwa tygodnie i 420 mg raz w miesiącu.

U 80-85% pacjentów otrzymujących produkt Repatha w którejkolwiek dawce wykazano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o przynajmniej 50% liczone jako średnia wartość z tygodnia 10. i 12. U maksymalnie 99% pacjentów otrzymujących produkt Repatha w którejkolwiek dawce uzyskano stężenie cholesterolu LDL wynoszące  $< 2,6$  mmol/l, a u maksymalnie 95% chorych uzyskano stężenie cholesterolu LDL wynoszące  $< 1,8$  mmol/l liczone jako średnia wartość tygodnia 10. i 12.

Produkt Repatha podawany w którejkolwiek dawce okazał się skuteczny w porównaniu z placebo i ezetymibem we wszystkich podgrupach, przy czym nie odnotowano zauważalnych różnic między podgrupami w odniesieniu do takich parametrów, jak wiek, rasa, płeć, region, wartość wskaźnika masy ciała (BMI), ryzyko wg kryteriów National Cholesterol Education Program, palenie tytoniu, początkowe czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, występowanie choroby niedokrwiennej serca u członków rodziny w zbyt młodym wieku, stan tolerancji glukozy (tj. cukrzyca typu 2., zespół metaboliczny lub żadne z tych zaburzeń), nadciśnienie, dawka statyn i intensywność terapii statynami, początkowa aktywność niezwiązanej PCSK-9, początkowe stężenie cholesterolu LDL i początkowe stężenie TG.

Produkt Repatha powodował zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL, ApoB, TC, Lp(a), cholesterolu VLDL, TG, stosunku TC/HDL-C, i ApoB/ApoA1 oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL u pacjentów z mieszaną dyslipidemią.

Produkt Repatha skuteczniej niż ezetymib zmniejszał stężenie cholesterolu LDL, TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, Lp(a), stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1.

#### Leczenie skojarzone ze statynami oraz statynami i innymi lekami hipolipemizującymi

LAPLACE-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, prowadzonym z udziałem 1896 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią, których randomizowano do grup leczonych produktem Repatha w skojarzeniu ze statynami (rosuwastatyną, symwastatyną lub atorwastatyną). Produkt Repatha był porównywany z placebo w grupach leczonych rosuwastatyną i symwastatyną oraz z placebo i ezetymibem w grupie leczonej atorwastatyną.

Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z placebo w grupach stosujących rosuwastatynę i symwastatynę oraz w porównaniu z placebo i ezetymibem w grupie stosującej atorwastatynę ( $p < 0,001$ ). Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z placebo w grupach stosujących rosuwastatynę i symwastatynę ( $p < 0,05$ ), a także istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1 oraz stężenia Lp(a) w porównaniu z placebo i ezetymibem w grupie stosującej atorwastatynę ( $p < 0,001$ ) (patrz tabela 2 i 3).

RUTHERFORD-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, prowadzonym z udziałem 329 pacjentów z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii stosujących leki hipolipemizujące. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL od

wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ ). Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL i ApoA1 od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z placebo ( $p < 0,05$ ) (patrz tabela 2).

**Tabela 2: Działanie terapeutyczne produktu Repatha w porównaniu z placebo u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu (%; 95%CI)**

| Badanie                                                                                                 | Schemat dawkowania              | LDL-C (%)                      | Nie-HDL-C (%)                  | ApoB (%)                       | TC (%)                         | Lp(a) (%)                      | VLDL-C (%)                     | HDL-C (%)                 | TG (%)                         | ApoA1 (%)                 | Stosunek TC/HDL-C %            | Stosunek ApoB/ApoA1 %          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| LAPLACE-2 (HMD)<br>(grupy stosujące rosuvastatinę, symwastatinę i atorwastatinę w leczeniu skojarzonym) | 140 mg 1 x 2 tyg. (n = 555)     | -72 <sup>b</sup><br>(-75, -69) | -60 <sup>b</sup><br>(-63, -58) | -56 <sup>b</sup><br>(-58, -53) | -41 <sup>b</sup><br>(-43, -39) | -30 <sup>b</sup><br>(-35, -25) | -18 <sup>b</sup><br>(-23, -14) | 6 <sup>b</sup><br>(4, 8)  | -17 <sup>b</sup><br>(-22, -13) | 3 <sup>b</sup><br>(1, 5)  | -45 <sup>b</sup><br>(-47, -42) | -56 <sup>b</sup><br>(-59, -53) |
|                                                                                                         | 420 mg raz w miesiącu (n = 562) | -69 <sup>b</sup><br>(-73, -65) | -60 <sup>b</sup><br>(-63, -57) | -56 <sup>b</sup><br>(-58, -53) | -40 <sup>b</sup><br>(-42, -37) | -27 <sup>b</sup><br>(-31, -24) | -22 <sup>b</sup><br>(-28, -17) | 8 <sup>b</sup><br>(6, 10) | -23 <sup>b</sup><br>(-28, -17) | 5 <sup>b</sup><br>(3, 7)  | -46 <sup>b</sup><br>(-48, -43) | -58 <sup>b</sup><br>(-60, -55) |
| RUTHERFORD-2 (HeFH)                                                                                     | 140 mg 1 x 2 tyg. (n = 110)     | -61 <sup>b</sup><br>(-67, -55) | -56 <sup>b</sup><br>(-61, -51) | -49 <sup>b</sup><br>(-54, -44) | -42 <sup>b</sup><br>(-46, -38) | -31 <sup>b</sup><br>(-38, -24) | -23 <sup>b</sup><br>(-29, -16) | 8 <sup>b</sup><br>(4, 12) | -23 <sup>b</sup><br>(-29, -15) | 7 <sup>a</sup><br>(3, 12) | -47 <sup>b</sup><br>(-51, -42) | -53<br>(-58, -48)              |
|                                                                                                         | 420 mg raz w miesiącu (n = 110) | -66 <sup>b</sup><br>(-72, -61) | -60 <sup>b</sup><br>(-65, -55) | -55 <sup>b</sup><br>(-60, -50) | -44 <sup>b</sup><br>(-48, -40) | -31 <sup>b</sup><br>(-38, -24) | -16 <sup>b</sup><br>(-23, -8)  | 9 <sup>b</sup><br>(5, 14) | -17 <sup>b</sup><br>(-24, -9)  | 5 <sup>a</sup><br>(1, 9)  | -49 <sup>b</sup><br>(-54, -44) | -56 <sup>b</sup><br>(-61, -50) |

Legenda: HMD = pierwotna hipercholesterolemia i mieszaną dyslipidemią; HeFH = heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii; <sup>a</sup> Wartość  $p < 0,05$  w porównaniu z placebo. <sup>b</sup> Wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo.

#### Pacjenci nietolerujący statyn

GAUSS-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną leczoną ezetymibem, prowadzonym z udziałem 307 pacjentów nietolerujących statyn lub nietolerujących statyn w skutecznej dawce. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z ezetymibem ( $p < 0,001$ ). Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1 oraz stężenia Lp(a) od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z ezetymibem ( $p < 0,001$ ) (patrz tabela 3).

#### Leczenie bez statyn

MENDEL-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślełą próbą oraz grupą kontrolną placebo i grupą kontrolną leczoną ezetymibem, prowadzonym z zastosowaniem produktu Repatha u 614 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu zarówno z placebo, jak i z ezetymibem ( $p < 0,001$ ). Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1 oraz stężenia Lp(a) od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu zarówno z placebo, jak i z ezetymibem ( $p < 0,001$ ) (patrz tabela 3).

**Tabela 3: Działanie terapeutyczne produktu Repatha w porównaniu z ezetymibem u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu (% , 95% CI)**

| Badanie                                                                   | Schemat dawkowania              | LDL-C (%)                      | Nie-HDL-C (%)                  | ApoB (%)                       | TC (%)                         | Lp(a) (%)                      | VLDL-C (%)       | HDL-C (%)                 | TG (%)          | ApoA1 (%)                 | Stosunek TC/HDL-C %            | Stosunek ApoB/ApoA1 %          |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| LAPLACE-2 (HMD)<br>(grupy stosujące atorwastatinę w leczeniu skojarzonym) | 140 mg 1 x 2 tyg. (n = 219)     | -43 <sup>c</sup><br>(-50, -37) | -34 <sup>c</sup><br>(-39, -30) | -34 <sup>c</sup><br>(-38, -30) | -23 <sup>c</sup><br>(-26, -19) | -30 <sup>c</sup><br>(-35, -25) | -1<br>(-7, 5)    | 7 <sup>c</sup><br>(4, 10) | -2<br>(-9, 5)   | 7 <sup>c</sup><br>(4, 9)  | -27 <sup>c</sup><br>(-30, -23) | -38 <sup>c</sup><br>(-42, -34) |
|                                                                           | 420 mg raz w miesiącu (n = 220) | -46 <sup>c</sup><br>(-51, -40) | -39 <sup>c</sup><br>(-43, -34) | -40 <sup>c</sup><br>(-44, -36) | -25 <sup>c</sup><br>(-29, -22) | -33 <sup>c</sup><br>(-41, -26) | -7<br>(-20, 6)   | 8 <sup>c</sup><br>(5, 12) | -8<br>(-21, -5) | 7 <sup>c</sup><br>(2, 11) | -30 <sup>c</sup><br>(-34, -26) | -42 <sup>c</sup><br>(-47, -38) |
| GAUSS-2<br>(osoby nietolerujące statyn)                                   | 140 mg 1 x 2 tyg. (n = 103)     | -38 <sup>b</sup><br>(-44, -33) | -32 <sup>b</sup><br>(-36, -27) | -32 <sup>b</sup><br>(-37, -27) | -24 <sup>b</sup><br>(-28, -20) | -24 <sup>b</sup><br>(-31, -17) | -2<br>(-10, 7)   | 5<br>(1, 10)              | -3<br>(-11, 6)  | 5 <sup>a</sup><br>(2, 9)  | -27 <sup>b</sup><br>(-32, -23) | -35 <sup>b</sup><br>(-40, -30) |
|                                                                           | 420 mg raz w miesiącu (n = 102) | -39 <sup>b</sup><br>(-44, -35) | -35 <sup>b</sup><br>(-39, -31) | -35 <sup>b</sup><br>(-40, -30) | -26 <sup>b</sup><br>(-30, -23) | -25 <sup>b</sup><br>(-34, -17) | -4<br>(-13, 6)   | 6<br>(1, 10)              | -6<br>(-17, 4)  | 3<br>(-1, 7)              | -30 <sup>b</sup><br>(-35, -25) | -36 <sup>b</sup><br>(-42, -31) |
| MENDEL-2<br>(leczenie bez statyn)                                         | 140 mg 1 x 2 tyg. (n = 153)     | -40 <sup>b</sup><br>(-44, -37) | -36 <sup>b</sup><br>(-39, -32) | -34 <sup>b</sup><br>(-37, -30) | -25 <sup>b</sup><br>(-28, -22) | -22 <sup>b</sup><br>(-29, -16) | -7<br>(-14, 1)   | 6 <sup>a</sup><br>(3, 9)  | -9<br>(-16, -1) | 3<br>(0, 6)               | -29 <sup>b</sup><br>(-32, -26) | -35 <sup>b</sup><br>(-39, -31) |
|                                                                           | 420 mg raz w miesiącu (n = 153) | -41 <sup>b</sup><br>(-44, -37) | -35 <sup>b</sup><br>(-38, -33) | -35 <sup>b</sup><br>(-38, -31) | -25 <sup>b</sup><br>(-28, -23) | -20 <sup>b</sup><br>(-27, -13) | -10<br>(-19, -1) | 4<br>(1, 7)               | -9<br>(-18, 0)  | 4 <sup>a</sup><br>(1, 7)  | -28 <sup>b</sup><br>(-31, -24) | -37 <sup>b</sup><br>(-41, -32) |

Legenda: HMD = pierwotna hipercholesterolemia i mieszaną dyslipidemią;

<sup>a</sup> Wartość  $p < 0,05$  w porównaniu z ezetymibem. <sup>b</sup> Wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z ezetymibem. <sup>c</sup> Nominalna wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z ezetymibem.

#### Długoterminowa skuteczność w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii

DESCARTES było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 52 tygodnie badaniem z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, prowadzonym z udziałem 901 pacjentów z hipercholesterolemią stosujących tylko dietę, atorwastatinę lub atorwastatinę w skojarzeniu z ezetymibem. Produkt Repatha podawany w dawce 420 mg raz w miesiącu powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w 52. tygodniu w stosunku do wartości początkowej w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ ). Na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w okresie od 12. do 52. tygodnia wykazano, że efekt terapeutyczny utrzymywał się przez 1 rok. Stopień zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w 52. tygodniu w stosunku do wartości początkowej w porównaniu z placebo był stały w przypadku stosowania wszystkich podstawowych terapii hipolipemizujących, zoptymalizowanych pod kątem zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL i ryzyka sercowo-naczyniowego.

Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL i ApoA1 w 52 tygodniu w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ ) (tabela 4).

**Tabela 4: Działanie terapeutyczne produktu Repatha w porównaniu z placebo u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 52. tygodniu (% , 95%CI)**

| Badanie   | Schemat dawkowania              | LDL-C (%)                      | Nie-HDL-C (%)                  | ApoB (%)                       | TC (%)                         | Lp(a) (%)                      | VLDL-C (%)                     | HDL-C (%)                | TG (%)                        | ApoA1 (%)                | Stosunek TC/HDL-C %            | Stosunek ApoB/ApoA1 %          |
|-----------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| DESCARTES | 420 mg raz w miesiącu (n = 599) | -59 <sup>b</sup><br>(-64, -55) | -50 <sup>b</sup><br>(-54, -46) | -44 <sup>b</sup><br>(-48, -41) | -33 <sup>b</sup><br>(-36, -31) | -22 <sup>b</sup><br>(-26, -19) | -29 <sup>b</sup><br>(-40, -18) | 5 <sup>b</sup><br>(3, 8) | -12 <sup>b</sup><br>(-17, -6) | 3 <sup>a</sup><br>(1, 5) | -37 <sup>b</sup><br>(-40, -34) | -46 <sup>b</sup><br>(-50, -43) |

Legenda: <sup>a</sup> nominalna wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo, <sup>b</sup> wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo.

OSLER i OSLER-2 to dwa nadal trwające badania w fazie przedłużenia z randomizacją i grupą kontrolną, prowadzone metodą otwartej próby i dotyczące oceny długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu Repatha u pacjentów, którzy ukończyli leczenie w badaniu głównym. W każdym z badań w fazie przedłużenia pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy leczonej w pierwszym roku produktem Repatha w połączeniu z terapią standardową (grupa leczona ewolokumabem) lub do grupy stosującej wyłącznie opiekę standardową (grupa kontrolna). Na zakończenie pierwszego roku (52. tydzień w badaniu OSLER i 48. tydzień w badaniu OSLER-2) pacjenci zostali zakwalifikowani do okresu leczenia wyłącznie produktem Repatha, w którym wszyscy pacjenci mogli otrzymywać produkt Repatha metodą otwartej próby przez następne 4 lata (OSLER) lub 1 rok (OSLER-2).

Do badania OSLER włączono w sumie 1324 pacjentów. Produkt Repatha podawany w dawce 420 mg raz w miesiącu powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej w 12. tygodniu do wartości w 52. tygodniu w porównaniu z kontrolą (nominalna wartość  $p < 0,001$ ). Na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w okresie od 12. tygodnia badania macierzystego do 112. tygodnia fazy przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby wykazano, że działanie terapeutyczne utrzymywało się przez 124 tygodnie. Do badania OSLER-2 włączono w sumie 2928 pacjentów. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w stosunku do wartości początkowej w 12. tygodniu w porównaniu z kontrolą (nominalna wartość  $p < 0,001$ ). Utrzymywanie się działania terapeutycznego wykazano na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w okresie od 12. do 24. tygodnia fazy przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL i ApoA1 od wartości początkowej do wartości w 52. tygodniu w badaniu OSLER i do wartości w 24. tygodniu w badaniu OSLER-2 w porównaniu z kontrolą ( $p < 0,001$ ). Stężenie cholesterolu LDL i inne parametry lipidowe powróciły do wartości początkowych sprzed rozpoczęcia badania OSLER lub OSLER-2 bez efektu „odbicia” w ciągu 12 tygodni po zaprzestaniu stosowania produktu Repatha.

TAUSSIG to trwające nadal wieloośrodkowe badanie w 5-letniej fazie przedłużenia prowadzonej metodą otwartej próby, które ma na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Repatha w leczeniu pomocniczym u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią (w tym z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii) przyjmujących inne leki hipolipemizujące. Do badania TAUSSIG włączono w sumie 102 pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią i 96 pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Wszyscy uczestnicy badania byli początkowo leczeni produktem Repatha podawanym w dawce 420 mg raz w miesiącu, z wyjątkiem osób, u których w momencie rekrutacji wykonywano aferezę i, które rozpoczęły leczenie produktem Repatha od dawki wynoszącej 420 mg raz na dwa tygodnie. U pacjentów, u których nie wykonywano aferezy, częstość dawkowania można było zwiększyć do 420 mg raz na 2 tygodnie w zależności od stężenia cholesterolu LDL oraz aktywności PCSK9. Na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią wykazano, że w przypadku długotrwałego stosowania produktu Repatha efekt terapeutyczny utrzymuje się przez dłuższy czas (tabela 5).

Utrzymywanie się działania terapeutycznego po długotrwałym stosowaniu produktu Repatha u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią wykazano również na podstawie zmiany innych parametrów lipidowych (stężenie TC, ApoB i cholesterolu nie-HDL, stosunek TC/HDL-C i ApoB/ApoA1).

**Tabela 5: Wpływ stosowania produktu Repatha na stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią - mediana procentowej zmiany od wartości początkowej do wartości w 36. tygodniu OLE**

| Grupa pacjentów (N)        | 12. tydzień OLE (n = 16) | 24. tydzień OLE (n = 8) | 36. tydzień OLE (n = 5) |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Ciężka postać FH (N = 102) | -47                      | -45                     | -48                     |

Legenda: OLE (open-label extension) = faza przedłużenia badania prowadzona metodą otwartej próby, N (n) = liczba pacjentów kwalifikujących się do oceny (N) i pacjentów, u których stężenie cholesterolu LDL oznaczono podczas wizyt wyznaczonych w określonym terminie (n), uwzględnionych w pośredniej analizie statystycznej danych dotyczących ciężkiej rodzinnej hipercholesterolemii

Dotychczas nie ustalono znaczenia klinicznego (w tym także długoterminowego bezpieczeństwa) zjawiska w postaci długo utrzymującego się bardzo małego stężenia cholesterolu LDL [ $< 0,65$  mmol/l ( $< 25$  mg/dl)]. Dostępne dane wskazują na brak znaczących klinicznie różnic pomiędzy profilem bezpieczeństwa produktu u pacjentów, u których stężenie cholesterolu LDL wynosi  $< 0,65$  mmol/l, i u osób, u których stężenie cholesterolu LDL jest większe, patrz punkt 4.8.

#### Skuteczność kliniczna w leczeniu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii

TESLA było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo prowadzonym z udziałem 49 pacjentów w wieku od 12 do 65 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Produkt Repatha, podawany w dawce 420 mg raz w miesiącu w uzupełnieniu do innych leków hipolipemizujących (np. statyn, sekwestrantów kwasów żółciowych), powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i ApoB w okresie 12 tygodni w porównaniu z placebo ( $p < 0,001$ ) (tabela 6). Działanie terapeutyczne produktu leczniczego Repatha u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii wykazano również na podstawie zmiany innych parametrów lipidowych (stężenie TC i cholesterolu nie-HDL, stosunek TC/HDL-C i ApoB/ApoA1).

**Tabela 6: Działanie terapeutyczne produktu Repatha w porównaniu z placebo u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 12. tygodniu (% , 95% CI)**

| Badanie      | Schemat dawkowania             | LDL-C (%)                      | Nie-HDL-C (%)                  | ApoB (%)                       | TC (%)                         | Lp(a) (%)       | VLDL-C (%)        | HDL-C (%)       | TG (%)            | Stosunek TC/HDL-C %            | Stosunek ApoB/ApoA1 %          |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| TESLA (HoFH) | 420 mg raz w miesiącu (n = 33) | -32 <sup>b</sup><br>(-45, -19) | -30 <sup>a</sup><br>(-42, -18) | -23 <sup>b</sup><br>(-35, -11) | -27 <sup>a</sup><br>(-38, -16) | -12<br>(-25, 2) | -44<br>(-128, 40) | -0,1<br>(-9, 9) | 0,3<br>(-15, -16) | -26 <sup>a</sup><br>(-38, -14) | -28 <sup>a</sup><br>(-39, -17) |

Legenda: HoFH = postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii; <sup>a</sup> Nominalna wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo; <sup>b</sup> Wartość  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo.

#### Długoterminowa skuteczność w leczeniu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii

W badaniu TAUSSIG, na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL o około 20-30% u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, u których nie wykonywano aferezy i o około 15-25% u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, u których wykonywano aferezę wykazano, że w przypadku długotrwałego stosowania produktu Repatha działanie terapeutyczne utrzymuje się przez dłuższy czas (tabela 7). Utrzymywanie się wyników długotrwałego stosowania produktu Repatha u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii wykazano również na podstawie zmiany innych parametrów lipidowych (stężenie TC, ApoB i cholesterolu nie-HDL, stosunek TC/HDL-C i ApoB/ApoA1). Zmniejszenie stężenia

cholesterolu LDL oraz zmiany innych parametrów lipidowych u 13 pacjentów w wieku młodzieńczym (od  $\geq 12$  do  $< 18$  lat) z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii były porównywalne do obserwowanych w całej grupie chorych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii.

**Tabela 7: Wpływ stosowania produktu Repatha na stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii - mediana procentowej zmiany od wartości początkowej do wartości w 36. tygodniu OLE**

| Grupa pacjentów (N)  | 12. tydzień OLE | 24. tydzień OLE | 36. tydzień OLE |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| HoFH (N = 96)        | -20<br>(n = 70) | -23<br>(n = 46) | -24<br>(n = 30) |
| Bez aferezy (N = 65) | -22<br>(n = 46) | -24<br>(n = 33) | -24<br>(n = 27) |
| Afereza (N = 31)     | -17<br>(n = 24) | -20<br>(n = 13) | -21<br>(n = 3)  |

Legenda: OLE (open label extension) = faza przedłużenia badania prowadzona metodą otwartej próby.

N (n) = liczba pacjentów kwalifikujących się do oceny (N) i pacjentów, u których stężenie cholesterolu LDL oznaczono podczas wizyt wyznaczonych w określonym terminie (n), uwzględnionych w tymczasowej analizie statystycznej danych dotyczących HoFH

Nie wykazano dotychczas wpływu stosowania produktu Repatha na ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego ani śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Repatha we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu dyslipidemii mieszanej.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Repatha w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zwiększonych stężeń cholesterolu.

Ilość dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Repatha u dzieci i młodzieży jest ograniczona. Do badań klinicznych włączono 14 pacjentów w wieku młodzieńczym (od  $\geq 12$  do  $< 18$  lat) z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Nie wykazano ogólnych różnic w ocenie bezpieczeństwa ani skuteczności u młodzieży i dorosłych pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii.

Informacje dotyczące stosowania leku u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie i dystrybucja

Po jednorazowym podaniu zdrowym, dorosłym osobom produktu Repatha we wstrzyknięciu podskórnym w dawce wynoszącej 140 mg lub 420 mg medianę szczytowych wartości stężeń w surowicy krwi osiągnęto w ciągu 3 do 4 dni. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 140 mg średnia wartość  $C_{max}$  wynosiła 13,0 [odchylenie standardowe (ang. standard deviation, SD) 10,4]  $\mu\text{g/ml}$ , a średnia wartość  $AUC_{last}$  wynosiła 96,5 (SD 78,7) na  $\text{dobę} \cdot \mu\text{g/ml}$ . Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 420 mg średnia wartość  $C_{max}$  wynosiła 46,0 (SD 17,2)  $\mu\text{g/ml}$ , a średnia wartość  $AUC_{last}$  wynosiła 842 (SD 333) na  $\text{dobę} \cdot \mu\text{g/ml}$ . Trzy dawki 140 mg podawane we wstrzyknięciach podskórnych były biorównoważne z pojedynczą dawką podskórną w wysokości 420 mg. Biodostępność całkowita po podaniu podskórnym wyniosła 72% na podstawie modeli farmakokinetycznych.

Po podaniu produktu Repatha dożylnie w pojedynczej dawce 420 mg, średnia objętość dystrybucji stanu stacjonarnego wynosiła 3,3 (SD 0,5) l, co wskazuje na ograniczoną dystrybucję ewolokumabu w tkankach.

### Metabolizm

Repatha składa się wyłącznie z aminokwasów i węglowodanów, tak jak naturalna immunoglobulina, zatem mało prawdopodobna jest jego eliminacja w mechanizmie metabolizmu wątrobowego. Można oczekiwać, że produkt będzie metabolizowany i wydalany tak, jak immunoglobuliny, czyli rozkładany do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów.

### Eliminacja

Według danych szacunkowych, efektywny okres półtrwania ewolokumabu wynosi od 11 do 17 dni.

U pacjentów z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii stosujących statyny w dużych dawkach, poziom ekspozycji ustrojowej na ewolokumab był nieco niższy niż u osób przyjmujących małe lub umiarkowanie duże dawki statyn [współczynnik  $AUC_{last}$  0,74 (90%CI 0,29; 1,9)]. Do zwiększenia wartości klirensu o około 20% przyczyniają się częściowo statyny powodujące zwiększenie aktywności enzymu PCSK9, co jednak nie wpływa w sposób niekorzystny na farmakodynamiczne działanie ewolokumabu na lipidy. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak widocznych różnic stężeń ewolokumabu w surowicy krwi u pacjentów z hipercholesterolemią (rodzinną lub nierodzinną) przyjmujących jednocześnie statyny.

### Liniiowość lub nieliniiowość

Po podaniu produktu dożylnie w pojedynczej dawce 420 mg, średnia wartość klirensu ogólnoustrojowego wynosiła 12 (SD 2) ml/godz. W badaniach klinicznych, podczas których produkt podawany był wielokrotnie we wstrzyknięciach podskórnych w okresie 12 tygodni, obserwowano proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji po zastosowaniu dawek wynoszących co najmniej 140 mg. W przypadku podawania produktu w dawkach 140 mg raz na 2 tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu odnotowano około 2-3-krotne zwiększenie stężenia minimalnego w przedziale dawkowania [z  $C_{min}$  7,21 (SD 6,6) do  $C_{min}$  11,2 (SD 10,8)], które osiągało stan stacjonarny w okresie 12 tygodni po rozpoczęciu dawkowania.

Nie wykazano żadnych zależnych od czasu zmian stężenia produktu w surowicy krwi w okresie 124 tygodni.

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki. W analizie farmakokinetyki populacyjnej z uwzględnieniem zintegrowanych danych z badań klinicznych produktu Repatha nie wykazano różnic parametrów farmakokinetycznych ewolokumabu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń czynności nerek. Nie przeprowadzono badań produktu Repatha u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie jest konieczna modyfikacja dawki. Produkt Repatha oceniano w dawkach wynoszących 140 mg podawanych we wstrzyknięciach podskórnych u 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, u 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u 8 zdrowych osób. Poziom ekspozycji na ewolokumab był o około 40-50% niższy niż u zdrowych osób. Wykazano jednak, że początkowa aktywność PCSK9 oraz stopień i przebieg w czasie neutralizacji PCSK9 były podobne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i u zdrowych ochotników. W konsekwencji, zarówno przebieg procesu zmniejszania się stężenia cholesterolu LDL,

jak i zakres bezwzględne zmniejszenia stężenia LDL-C, były zbliżone. Nie przeprowadzono badań produktu Repatha u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.4.).

### Masa ciała

Masa ciała była istotną zmienną w analizie farmakokinetycznej populacji, mającą wpływ na stężenie minimalne ewolokumabu; jednak nie miało to wpływu na zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. Po podaniu wielokrotnym podskórnie dawki 140 mg raz na dwa tygodnie, stężenia minimalne w 12. tygodniu u pacjentów o masie ciała 69 kg i 93 kg były odpowiednio 147% większe i 70% mniejsze niż u pacjenta ważącego 81 kg. Mniejszy wpływ masy ciała obserwowano po podaniu wielokrotnym podskórnie dawki 420 mg raz w miesiącu.

### Inne szczególne grupy pacjentów

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak konieczności modyfikacji dawki ze względu na wiek, rasę lub płeć pacjenta. Masa ciała wpływała na farmakokinetykę ewolokumabu, chociaż nie odnotowano zauważalnego wpływu na stopień zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na masę ciała.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Ewolokumab nie wykazał właściwości rakotwórczych w badaniach na chomikach przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu. Nie oceniano właściwości mutagennych ewolokumabu.

U chomików i małp z gatunku makaków przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu nie wykazano wpływu na płodność osobników płci męskiej ani żeńskiej.

U małp z gatunku makaków przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu nie obserwowano żadnego wpływu na rozwój zarodka i płodu ani rozwój pourodzeniowy (do 6. miesiąca życia).

Oprócz zmniejszonej, zależnej od komórek T odpowiedzi ze strony przeciwciał u małp z gatunku makaków immunizowanych KLH po 3 miesiącach stosowania ewolokumabu nie odnotowano żadnych działań niepożądanych u chomików (do 3 miesięcy) i małp z gatunku makaków (do 6 miesięcy) przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu. W tych badaniach wykazano zamierzone działanie farmakologiczne w postaci zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego, które okazało się odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

U makaków nie obserwowano żadnych działań niepożądanych w przypadku podawania ewolokumabu w skojarzeniu z rosuvastatiną przez 3 miesiące przy ekspozycji znacznie większą w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego w surowicy krwi było silniej wyrażone niż po zastosowaniu ewolokumabu w monoterapii i okazało się odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Prolina  
Kwas octowy lodowaty  
Polisorbat 80  
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu z lodówki produkt Repatha może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym i musi być zużyty w ciągu 1 tygodnia.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Jeden mililitr roztworu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, przeznaczonym do jednorazowego użycia, zawierającym strzykawkę wykonaną ze szkła typu I, z igłą ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G.

Oślonka na igłę we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu, patrz punkt 4.4).

Wielkość opakowań: jeden, dwa, trzy lub wielopak składający się z sześciu (3x2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Należy sprawdzić roztwór produktu przed podaniem. Roztworu nie należy wstrzykiwać, jeśli zawiera cząstki stałe, jest mętny lub zmienił barwę. Aby uniknąć uczucia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, przed wstrzyknięciem produktu należy poczekać, aż wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony ogrzeje się do temperatury pokojowej (do 25°C). Należy wstrzyknąć całą zawartość wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony służy do podania całej zawartości jako dawki stałej.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Holandia

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1016/002 - 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony  
EU/1/15/1016/003 - 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione  
EU/1/15/1016/004 - 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione  
EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych (wielopak)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ  
SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI  
CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY  
(WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE  
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

Immunex Rhode Island Corporation  
40 Technology Way  
West Greenwich  
Rhode Island, 02817  
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Holandia

Amgen Technology Ireland  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE, i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

|                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH</b><br><b>PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO</b> |
|--------------------------------------|

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Ewolokumab

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ</b> |
|----------------------------------------|

Każda ampułko-strzykawka zawiera 140 miligramów ewolokumabu w 1 ml roztworu.

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH</b> |
|-----------------------------------------|

Prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA</b> |
|--------------------------------------------------------|

Roztwór do wstrzykiwań.  
1 ampułko-strzykawka.

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>5. SPOSÓB I DROGA PODANIA</b> |
|----------------------------------|

Podanie podskórne.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

|                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE</b> |
|-------------------------------------------------------|

Zawiera lateks, należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

|                           |
|---------------------------|
| <b>8. TERMIN WAŻNOŚCI</b> |
|---------------------------|

Termin ważności (EXP)

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA</b> |
|----------------------------------|

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1016/001

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Repatha 140 strzykawka

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań  
Ewolokumab

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Amgen Europe B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Repatha 140 mg wstrzyknięcie  
Ewolokumab  
SC.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 ml

**6. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym  
Ewolokumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 140 miligramów ewolokumabu w 1 ml roztworu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań.

- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony SureClick.
- 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione SureClick.
- 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione SureClick.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Do podawania podskórnego.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Zawiera naturalną gumę, należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Holandia

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1016/002

EU/1/15/1016/003

EU/1/15/1016/004

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Repatha 140 wstrzykiwacz

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY  
(bez Blue Box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym  
Ewolokumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 140 miligramów ewolokumabu w 1 ml roztworu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań.  
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione SureClick. Elementy wielopaku nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Do podawania podskórnego.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Zawiera lateks, należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Holandia

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1016/005

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Repatha 140 wstrzykiwacz

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****ETYKIETA NA WIELOPAK ZAWIERAJACY WSTRZYKIWACZE PÓŁAUTOMATYCZNE NAPEŁNIONE (z blue box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym  
Ewolokumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 140 miligramów ewolokumabu w 1 ml roztworu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań.

Wielopak: 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napelnionych SureClick do jednorazowego użycia.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Do podawania podskórnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Zawiera lateks, należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1016/005

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Repatha 140 wstrzykiwacz

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Repatha 140 mg wstrzyknięcie  
Ewolokumab  
SC.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce** Ewolokumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Repatha i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repatha
3. Jak stosować lek Repatha
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Repatha
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Repatha i w jakim celu się go stosuje**

##### **Co to jest i jak działa lek Repatha**

Repatha jest lekiem, który zmniejsza stężenie „złego” cholesterolu, rodzaju tłuszczu, we krwi.

Lek Repatha zawiera substancję czynną ewolokumab, przeciwciało monoklonalne (typ specjalnego białka przeznaczonego do wiązania się z określoną substancją w organizmie). Ewolokumab ma właściwości wiązania substancji zwanej PCSK9, która wpływa na zdolność komórek wątroby do wychwytywania cholesterolu. Poprzez wiązanie i usuwanie PCSK9 lek zwiększa ilość cholesterolu dostającego się do wątroby i tym samym zmniejsza stężenie cholesterolu we krwi.

Lek Repatha jest stosowany u pacjentów, u których stosowanie jedynie diety zmniejszającej stężenie cholesterolu nie wystarcza do kontrolowania stężenia cholesterolu we krwi. Przyjmując ten lek, należy nadal przestrzegać diety zmniejszającej stężenie cholesterolu.

##### **W jakim celu stosuje się lek Repatha**

Lek Repatha jest stosowany łącznie z dietą zmniejszającą stężenie cholesterolu w następujących przypadkach:

- u osób dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi [pierwotna hipercholesterolemia (rodzinna heterozygotyczna i nierodzinna) lub mieszana dyslipidemia]. Jest stosowany:
  - w skojarzeniu ze statynami lub innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, jeśli statyna w najwyższej tolerowanej dawce nie zmniejsza stężenia cholesterolu w wystarczający sposób.

- jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, jeśli nie można zastosować statyn lub statyny są nieskuteczne.
- u osób w wieku co najmniej 12 lat z dużym stężeniem cholesterolu we krwi związanym ze schorzeniem występującym rodzinnie (homozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii). Jest stosowany:
  - w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repatha**

**Nie należy stosować leku Repatha**, jeśli pacjent ma uczulenie na ewolokumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Repatha należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką następujące sytuacje, jeśli:

- u pacjenta występuje choroba wątroby,
- pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Oślonka na igłę w ampułko-strzykawce wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie reakcji alergicznych.

### **Dzieci i młodzież**

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Repatha u dzieci w wieku poniżej 18 lat leczonych z powodu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Repatha u dzieci w wieku poniżej 12 lat leczonych z powodu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii.

### **Lek Repatha a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie przeprowadzono badań dotyczących zastosowania leku Repatha u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy Repatha wpłynie niekorzystnie na nienarodzone dziecko.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę, przypuszcza, że może być w ciąży lub zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku Repatha.

Nie wiadomo, czy lek Repatha znajduje się w mleku kobiecym.

Ważne jest, aby kobiety karmiące piersią lub zamierzające karmić piersią powiedziały o tym lekarzowi prowadzącemu. Lekarz pomoże podjąć decyzję, czy należy przerwać karmienie piersią, czy raczej zaprzestać stosowania leku Repatha, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki związane z przyjmowaniem leku Repatha.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Repatha nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **Lek Repatha zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej dawce, co oznacza, że w zasadzie „nie zawiera sodu” i nie powinien mieć wpływu na dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

## **3. Jak stosować lek Repatha**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek Repatha podawany jest we wstrzyknięciach pod skórę (podskórnych).

Zalecana dawka leku uzależniona jest od warunków podstawowych:

- w pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii dawka to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu.
- w homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii zalecana dawka początkowa to 420 mg raz w miesiącu. Po upływie 12 tygodni lekarz może zalecić zwiększenie dawki do 420 mg raz na dwa tygodnie. U osób stosujących jednocześnie zabiegi aferezy, procedury podobnej do dializy, w której cholesterol i inne tłuszcze są usuwane z krwi, lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie leku w dawce początkowej wynoszącej 420 mg raz na dwa tygodnie, tak aby schemat dawkowania był zgodny z terminami aferezy.

Jeśli lekarz przepisze dawkę 420 mg, pacjent musi użyć trzy ampułko-strzykawki, ponieważ każda ampułko-strzykawka zawiera tylko 140 mg leku. Po osiągnięciu temperatury pokojowej, wszystkie wstrzyknięcia powinny zostać wykonane w ciągu 30 minut.

Jeśli lekarz prowadzący uzna, że wstrzyknięcia leku Repatha może wykonywać samodzielnie pacjent lub jego opiekun, pacjent lub opiekun powinni zostać przeszkoleni, w jaki sposób prawidłowo przygotować i wykonać wstrzyknięcie leku Repatha. Nie należy samodzielnie podejmować prób podawania leku Repatha we wstrzyknięciach, dopóki lekarz lub pielęgniarka nie pokażą, jak należy to robić.

Dokładne wskazówki dotyczące przechowywania, przygotowywania i podawania leku Repatha we wstrzyknięciach w domu znajdują się na końcu tej ulotki w punkcie „Instrukcja stosowania”.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Repatha należy stosować dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu we krwi. Podczas przyjmowania leku Repatha należy nadal przestrzegać diety zmniejszającej stężenie cholesterolu.

Pacjenci, którym lekarz przepisał lek Repatha łącznie z innym lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu we krwi, powinni przyjmować obydwa leki zgodnie z zaleceniami lekarza. W takim przypadku należy również zapoznać się ze sposobem dawkowania podanym w ulotce dołączonej do opakowania drugiego leku.

## **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Repatha**

Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **Pominięcie zastosowania dawki leku Repatha**

Po pominięciu dawki lek Repatha należy przyjąć jak najszybciej. Następnie należy skonsultować się z lekarzem, który wyznaczy termin przyjęcia następnej dawki, i dokładnie przestrzegać nowego schematu dawkowania ustalonego przez lekarza.

#### 4.     **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### **Często: mogą wystąpić co najmniej u 1 osoby na 10**

- Grypa (wysoka temperatura, ból gardła, katar, kaszel i dreszcze)
- Przeziębienie: katar, ból gardła lub zakażenie zatok (zapalenie błony śluzowej nosa i gardła lub zakażenia górnych dróg oddechowych)
- Uczucie mdłości (nudności)
- Ból pleców
- Bóle stawów
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, podbiegnięcie krwawe (siniak) lub ból w miejscu wstrzyknięcia
- Wysypka

##### **Niezbyt często: mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 100**

- Pokrzywka, czerwone, swędzące, wypukłe wykwity skórne

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### 5.     **Jak przechowywać lek Repatha**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia ampułko-strzykawkę można wyjąć z lodówki i poczekać, aż ogrzeje się do temperatury pokojowej (maksymalnie 25°C). Dzięki temu wstrzyknięcia mogą być mniej nieprzyjemne. Po wyjęciu z lodówki lek Repatha może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym i musi zostać zużyty w ciągu 1 tygodnia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki.

Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

#### 6.     **Zawartość opakowania i inne informacje**

##### **Co zawiera lek Repatha**

- Substancją czynną leku jest ewolokumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki leku to prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbata 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

## Jak wygląda lek Repatha i co zawiera opakowanie

Lek Repatha ma postać przezroczystego lub opalizującego, bezbarwnego lub żółtawego roztworu, zasadniczo niezawierającego cząstek stałych. Nie należy stosować tego leku w przypadku zauważenia zmiany barwy roztworu lub obecności dużych grudek, zmętnień albo barwnych zanieczyszczeń stałych.

W każdym opakowaniu znajduje się jedna ampulko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użycia.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Holandia

### Podmiot odpowiedzialny:

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Holandia

### Wytwórca:

Amgen Technology Ireland  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

### Danmark

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

### Malta

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

### Deutschland

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

### Nederland

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 5125 501

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 292 84807

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 33 321 13 22

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

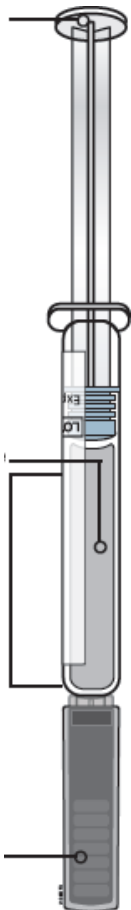
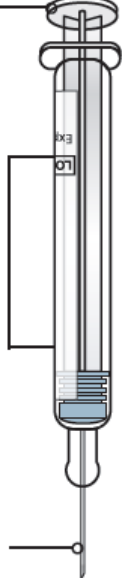
**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania:  
 Ampułko-strzykawka do jednorazowego użycia zawierająca lek Repatha

**Przewodnik po elementach urządzenia**

| Przed użyciem                                                                                                                                                                                                 | Po użyciu                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Tłok<br/>ampułko-strzykawki</p>  <p>Lek</p> <p>Cylinder ampułko-strzykawki</p> <p>Szara nasadka<br/>nałożona na igłę</p> | <p>Tłok<br/>po użyciu</p>  <p>Cylinder<br/>ampułko-strzykawki<br/>po użyciu</p> <p>Użyta<br/>igła</p>  <p>Szara nasadka<br/>zdejta z igły</p> |
|                                                                                                                            | <p>Igła znajduje się w środku</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

### Ważne

**Przed użyciem jednorazowej ampułko-strzykawki zawierającej lek Repatha należy przeczytać ważne informacje poniżej:**

- Personel medyczny poinformuje pacjenta, ile ampułko-strzykawek zawierających lek Repatha potrzebnych jest na dawkę przepisaną pacjentowi. Jeśli konieczne jest wstrzyknięcie leku Repatha z więcej niż jednej ampułko-strzykawki, po osiągnięciu temperatury pokojowej wszystkie wstrzyknięcia powinny być wykonane w ciągu 30 minut.
  - Ampułko-strzykawkę zawierającą lek Repatha należy przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem.
  - Ampułko-strzykawkę zawierającą lek Repatha należy przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C).
  - Ważne jest, aby pacjent nie próbował wykonywać samodzielnie wstrzyknięcia, dopóki nie zostanie przeszkolony przez personel medyczny.
  - Szara nasadka na igłę ampułko-strzykawki zawiera suchą naturalną gumę, która jest pochodną lateksu. Jeśli pacjent ma uczulenie na lateks, należy powiedzieć o tym personelowi medycznemu.
  - Ampułko-strzykawkę zawierającą lek Repatha należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- ⊗ **NIE NALEŻY:**
- ✗ używać ampułko-strzykawki zawierającej lek Repatha, jeśli opakowanie jest otwarte lub zniszczone,
  - ✗ zamrażać ampułko-strzykawki zawierającej lek Repatha lub używać takiej, która była zamrożona,
  - ✗ używać ampułko-strzykawki zawierającej lek Repatha, jeśli została upuszczona na twarde podłoże. Części strzykawki mogą być uszkodzone, nawet jeśli stłuczenie nie jest widoczne. Należy użyć nowej ampułko-strzykawki zawierającej lek Repatha,
  - ✗ zdejmować szarą nasadkę z igły ampułko-strzykawki, dopóki pacjent nie jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.

### Krok 1.: Przygotowanie

|          |                                                                                                     |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> | <b>Wyjąć z lodówki pudełko zawierające ampułko-strzykawkę z lekiem Repatha i poczekać 30 minut.</b> |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

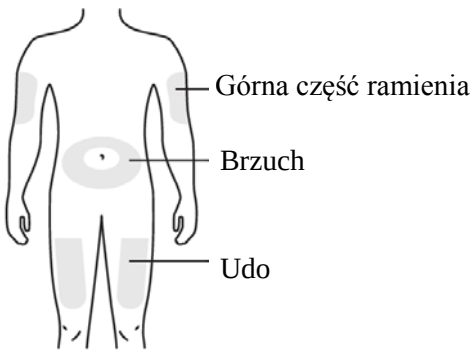
Począć co najmniej 30 minut, aby ampułko-strzykawka w pudełku osiągnęła w sposób naturalny temperaturę pokojową przed wykonaniem wstrzyknięcia.

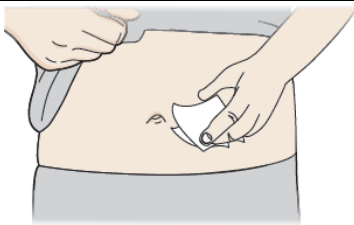
Sprawdzić, czy na etykiecie pudełka jest nazwa Repatha.

⊗ **NIE NALEŻY:**

- ✗ próbować ogrzewać ampułko-strzykawki za pomocą źródła ciepła takiego, jak gorąca woda czy mikrofalówka,
- ✗ zostawiać ampułko-strzykawki w miejscu, gdzie jest narażona na bezpośrednie działanie światła słonecznego,
- ✗ wstrząsać ampułko-strzykawką.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Przygotować wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia.</b> |
| <p>Starannie umyć ręce mydłem i wodą.</p> <p><b>Na czystej, dobrze oświetlonej, płaskiej powierzchni umieścić:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jedną ampułko-strzykawkę w blistrze zawierającą lek Repatha,</li> <li>• chusteczki nasączone alkoholem,</li> <li>• wacik lub gazik,</li> <li>• plaster,</li> <li>• pojemnik na ostre odpady.</li> </ul> <p>⊘ <b>NIE STOSOWAĆ</b>, jeśli upłynął termin ważności umieszczony na pudełku z ampułko-strzykawką zawierającą lek Repatha.</p> |                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>C</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Wybrać miejsce wstrzyknięcia.</b> |
|  <p><b>Można wybrać:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udo,</li> <li>• brzuch, poza częścią znajdującą się w promieniu 5 cm wokół pępka,</li> <li>• zewnętrzną część ramienia (tylko, jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba niż pacjent).</li> </ul> <p>⊘ <b>NIE NALEŻY</b> wybierać do podania leku miejsc, gdzie skóra jest obolała, posiniaczona, czerwona lub twarda. Należy unikać wstrzykiwania w okolicach blizn lub znamion.</p> <p><b>!</b> Należy wybierać za każdym razem inne miejsce podania leku, jeśli pacjent wykonuje wstrzyknięcia samodzielnie. Jeżeli musi zostać użyte to samo miejsce, należy upewnić się, że nie jest to ten sam punkt, który był użyty ostatnim razem.</p> |                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>D</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia.</b> |
|  <p>Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia za pomocą chusteczki nasączonej alkoholem. Pozwolić skórze przeschnąć przed wykonaniem wstrzyknięcia.</p> <p>⊘ <b>NIE NALEŻY</b> dotykać ponownie tej powierzchni skóry przed wykonaniem wstrzyknięcia.</p> |                                          |

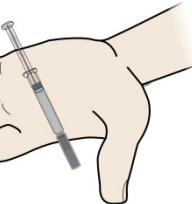
|          |                                             |
|----------|---------------------------------------------|
| <b>E</b> | <b>Wyjąć ampułko-strzykawkę z blistera.</b> |
|----------|---------------------------------------------|

Odwrócić blister



Delikatnie nacisnąć



Aby wyjąć należy:

- oderwać papier z blistera.
- umieścić blister na dłoni.
- odwrócić blister i delikatnie nacisnąć środek tyłu blistera, by ampułko-strzykawka znalazła się w dłoni.
- Jeśli ampułko-strzykawka nie wysunie się z blistera, należy delikatnie nacisnąć tył blistera.

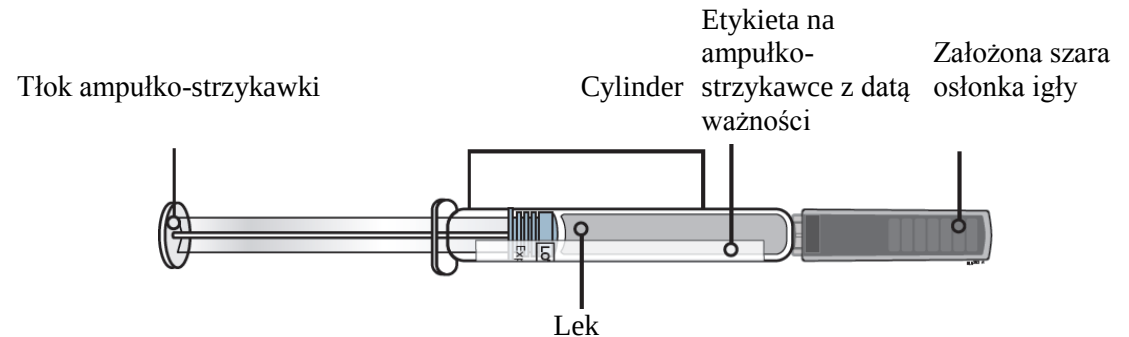
⊘ **NIE NALEŻY:**

- ✗ podnosić lub ciągnąć ampułko-strzykawki za tłok lub szarą nasadkę igły. Może to uszkodzić ampułko-strzykawkę,
- ✗ usuwać szarej nasadki igły z ampułko-strzykawki aż do momentu, kiedy wszystko jest gotowe do wykonania wstrzyknięcia.

!

Ampułko-strzykawkę zawsze należy trzymać za cylinder.

|          |                                            |
|----------|--------------------------------------------|
| <b>F</b> | <b>Sprawdzić lek i ampułko-strzykawkę.</b> |
|----------|--------------------------------------------|

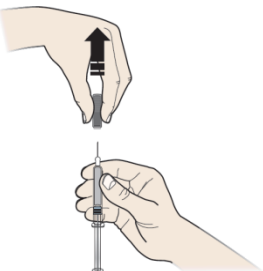


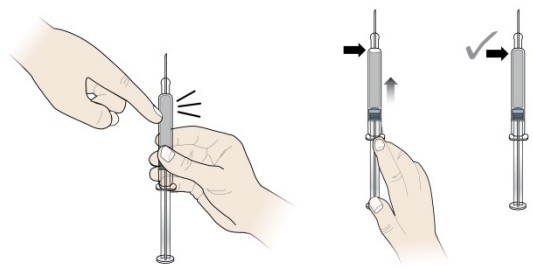
**Zawsze należy trzymać ampułko-strzykawkę za cylinder.**  
**Należy sprawdzić, czy:**

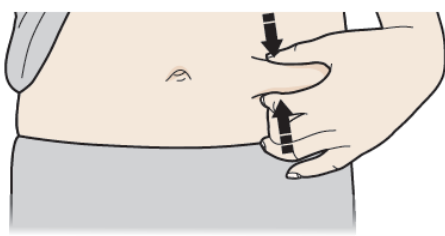
- nazwa leku Repatha znajduje się na etykiecie ampułko-strzykawki.
- lek w ampułko-strzykawce jest przejrzysty i bezbarwny do lekko żółtego.

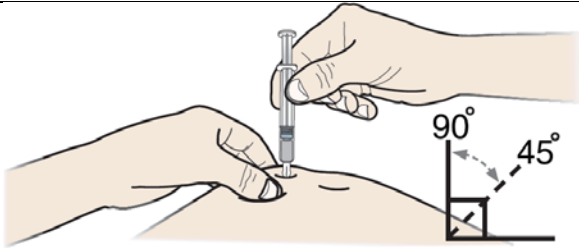
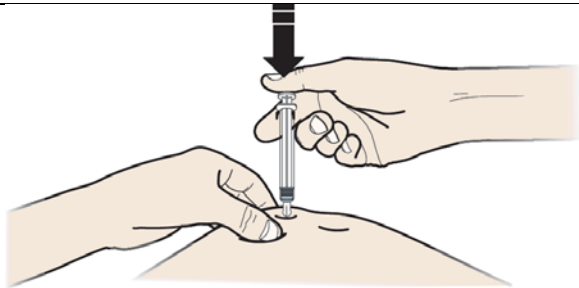
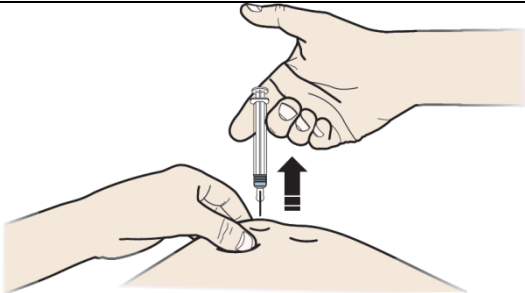
⊘ **NIE NALEŻY** używać ampułko-strzykawki, jeżeli:

- ✗ jakkolwiek część ampułko-strzykawki wydaje się pęknięta lub uszkodzona,
- ✗ brakuje szarej nasadki na igłę lub, gdy nie jest bezpiecznie zamocowana,
- ✗ lek jest przebarwiony lub zawiera duże grudki, zmętnienia i kolorowe cząstki,
- ✗ upłynął termin ważności podany na etykiecie ampułko-strzykawki.

| Krok 2.: Przygotowanie bezpośrednie                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b>                                                                                                                                                                                                                       | <b>Ostrożnie zdjąć szarą nasadkę z igły prosto w osi ampułko-strzykawki trzymanej z dala od ciała pacjenta.</b>                                     |
| 1.                                                                                                                                                                                                                             | 2.                                                                                                                                                  |
|  <p>Obecność kropli leku na końcu igły jest zjawiskiem normalnym.</p>                                                                         |  <p>Natychmiast umieścić nasadkę w pojemniku na ostre odpady.</p> |
| <p>⊘ <b>NIE NALEŻY:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ przekręcać lub wyginać szarej nasadki na igłę. Może to uszkodzić igłę.</li> <li>✗ nakładać ponownie szarej nasadki na igłę ampułko-strzykawki.</li> </ul> |                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>B</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Usunąć pęcherzyki/warstwy powietrza.</b> |
| <p>Pęcherzyki powietrza/warstwa powietrza mogą być widoczne w ampułko-strzykawce.</p> <p><b>Jeżeli pęcherzyki powietrza/warstwy powietrza będą widoczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przytrzymać ampułko-strzykawkę skierowaną igłą do góry,</li> <li>• delikatnie opukiwać palcami cylinder ampułko-strzykawki, dopóki pęcherzyki powietrza/warstwa powietrza nie znajdą się w jej górnej części,</li> <li>• powoli i delikatnie popchnąć tłok do góry w celu usunięcia powietrza z ampułko-strzykawki. Należy zachować ostrożność, aby nie usunąć leku.</li> </ul> |                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                             |
| <p>⊘ <b>NIE STUKAĆ</b> w igłę.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>C</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>UCHWYCIĆ miejsce wstrzyknięcia, aby uzyskać twardą powierzchnię.</b> |
|  <p>Uchwycić mocno fałd skóry pomiędzy kciuk i pozostałe palce, aby powstała powierzchnia o szerokości około 5 centymetrów.</p> <p><b>!</b> Ważne, aby w trakcie wstrzykiwania trzymać fałd skóry.</p> |                                                                         |

| Krok 3.: Wstrzyknięcie                                                                                                                                                 |                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b>                                                                                                                                                               | Trzymając <b>FALD SKÓRY</b> wkuć igłę w skórę pod kątem od 45 do 90 stopni.                                  |
|  <p>⊘ <b>NIE UMIESZCZAĆ</b> palca na tłoku podczas wkuwania igły.</p>                |                                                                                                              |
| <b>B</b>                                                                                                                                                               | Powoli i ze stałym naciskiem <b>PCHAĆ</b> tłok do samego dołu, aż do momentu opróżnienia ampulko-strzykawki. |
|                                                                                      |                                                                                                              |
| <b>C</b>                                                                                                                                                               | Po zakończeniu <b>ZWOLNIĆ</b> kciuk i delikatnie wyjąć ampulko-strzykawkę ze skóry.                          |
|  <p>⊘ <b>NIE NAKŁADAĆ</b> szarej nasadki ponownie na użytą ampulko-strzykawkę.</p> |                                                                                                              |

| Krok 4.: Zakończenie |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b>             | <p><b>Zużytą ampułko-strzykawkę wrzucić natychmiast do pojemnika na ostre odpady.</b></p> <div data-bbox="654 235 933 593" data-label="Image"> </div> <p>Należy zapytać personel medyczny o właściwy sposób utylizacji. Mogą obowiązywać lokalne przepisy w tym zakresie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊘ NIE UŻYWAĆ ponownie użytej ampułko-strzykawki.</li> <li>⊘ NIE UŻYWAĆ leku, który pozostał w użytej ampułko-strzykawce.</li> <li>⊘ NIE WYRZUCAĆ ampułko-strzykawki lub pojemnika na ostre odpady do pojemnika na domowe odpady.</li> </ul> <p><b>!</b> Zużytą ampułko-strzykawkę i pojemnik na odpady ostre należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.</p> |
| <b>B</b>             | <p><b>Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia.</b></p> <p>Jeśli pojawi się krew, w miejscu wstrzyknięcia przyłożyć bawełniany wacik lub gazę. Jeśli to konieczne, przykleić plaster.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊘ NIE POCIERAĆ miejsca wstrzyknięcia.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym Ewolokumab**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Repatha i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repatha
3. Jak stosować lek Repatha
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Repatha
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Repatha i w jakim celu się go stosuje**

##### **Co to jest i jak działa lek Repatha**

Repatha jest lekiem, który zmniejsza stężenie „złego” cholesterolu, rodzaju tłuszczu we krwi.

Lek Repatha zawiera substancję czynną ewolokumab, przeciwciało monoklonalne (typ specjalnego białka przeznaczonego do wiązania się z określoną substancją w organizmie). Ewolokumab ma właściwości wiązania substancji zwanej PCSK9, która wpływa na zdolność komórek wątroby do wychwytywania cholesterolu. Poprzez wiązanie i usuwanie PCSK9 lek zwiększa ilość cholesterolu dostającego się do wątroby i tym samym zmniejsza stężenie cholesterolu we krwi.

Lek Repatha jest stosowany u pacjentów, u których stosowanie jedynie diety zmniejszającej stężenie cholesterolu nie wystarcza do kontrolowania stężenia cholesterolu we krwi. Przyjmując ten lek, należy nadal przestrzegać diety zmniejszającej stężenie cholesterolu.

##### **W jakim celu stosuje się lek Repatha**

Lek Repatha jest stosowany łącznie z dietą zmniejszającą stężenie cholesterolu w następujących przypadkach:

- u osób dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi [pierwotna hipercholesterolemia (rodzinna heterozygotyczna i nierodzinna) lub mieszana dyslipidemia]. Jest stosowany:
  - w skojarzeniu ze statynami lub innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, jeśli statyna w najwyższej tolerowanej dawce nie zmniejsza stężenia cholesterolu w wystarczający sposób.

- jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, jeśli nie można zastosować statyn lub statyny są nieskuteczne.
- u osób w wieku co najmniej 12 lat z dużym stężeniem cholesterolu we krwi związanym ze schorzeniem występującym rodzinnie (homozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii). Jest stosowany:
  - w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repatha**

**Nie należy stosować leku Repatha**, jeśli pacjent ma uczulenie na ewolokumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Repatha należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką następujące sytuacje, jeśli:

- u pacjenta występuje choroba wątroby,
- pacjent ma ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Osłonka na igłę we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie reakcji alergicznych.

### **Dzieci i młodzież**

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Repatha u dzieci w wieku poniżej 18 lat leczonych z powodu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Repatha u dzieci w wieku poniżej 12 lat leczonych z powodu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii.

### **Lek Repatha a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie przeprowadzono badań dotyczących zastosowania leku Repatha u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy Repatha wpłynie niekorzystnie na nienarodzone dziecko.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę, przypuszcza, że może być w ciąży lub zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku Repatha.

Nie wiadomo, czy lek Repatha znajduje się w mleku kobiecym.

Ważne jest, aby kobiety karmiące piersią lub zamierzające karmić piersią powiedziały o tym lekarzowi prowadzącemu. Lekarz pomoże podjąć decyzję, czy należy przerwać karmienie piersią, czy raczej zaprzestać stosowania leku Repatha, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki związane z przyjmowaniem leku Repatha.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Repatha nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **Lek Repatha zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej dawce, co oznacza, że w zasadzie „nie zawiera sodu” i nie powinien mieć wpływu na dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

### **3. Jak stosować lek Repatha**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek Repatha podawany jest we wstrzyknięciach pod skórę (podskórnych).

Zalecana dawka leku uzależniona jest od warunków podstawowych:

- w pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu.
- w homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii zalecana dawka początkowa to 420 mg raz w miesiącu. Po upływie 12 tygodni lekarz może zalecić zwiększenie dawki do 420 mg raz na dwa tygodnie. U osób stosujących jednocześnie zabiegi aferezy, procedury podobnej do dializy, w której cholesterol i inne tłuszcze są usuwane z krwi, lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie leku w dawce początkowej wynoszącej 420 mg raz na dwa tygodnie, tak aby schemat dawkowania był zgodny z terminami aferezy.

Jeśli lekarz przepisze dawkę 420 mg, pacjent musi użyć trzy wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, ponieważ każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera tylko 140 mg leku. Po osiągnięciu temperatury pokojowej, wszystkie wstrzyknięcia powinny zostać wykonane w ciągu 30 minut.

Jeśli lekarz prowadzący uzna, że wstrzyknięcia leku Repatha może wykonywać samodzielnie pacjent lub jego opiekun, pacjent lub opiekun powinni zostać przeszkoleni, w jaki sposób prawidłowo przygotować i wykonać wstrzyknięcie leku Repatha. Nie należy samodzielnie podejmować prób podawania leku Repatha we wstrzyknięciach, dopóki lekarz lub pielęgniarka nie pokażą, jak należy to robić.

Dokładne wskazówki dotyczące prawidłowego przechowywania, przygotowywania i podawania leku Repatha we wstrzyknięciach w domu znajdują się na końcu tej ulotki w punkcie „Instrukcja stosowania”.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Repatha należy stosować dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu we krwi. Podczas przyjmowania leku Repatha należy nadal przestrzegać diety zmniejszającej stężenie cholesterolu.

Pacjenci, którym lekarz przepisał lek Repatha łącznie z innym lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu we krwi, powinni przyjmować obydwa leki zgodnie z zaleceniami lekarza. W takim przypadku należy również zapoznać się ze sposobem dawkowania podanym w ulotce dołączonej do opakowania drugiego leku.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Repatha**

Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Pominięcie zastosowania dawki leku Repatha**

Po pominięciu dawki lek Repatha należy przyjąć jak najszybciej. Następnie należy skonsultować się z lekarzem, który wyznaczy termin przyjęcia następnej dawki, i dokładnie przestrzegać nowego schematu dawkowania ustalonego przez lekarza.

#### 4.     **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### **Często: mogą wystąpić co najmniej u 1 osoby na 10**

- Grypa (wysoka temperatura, ból gardła, katar, kaszel i dreszcze)
- Przeziębienie: katar, ból gardła lub zakażenie zatok (zapalenie błony śluzowej nosa i gardła lub zakażenia górnych dróg oddechowych)
- Uczucie mdłości (nudności)
- Ból pleców
- Bóle stawów
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, podbiegnięcie krwawe (siniak) lub ból w miejscu wstrzyknięcia
- Wysypka

##### **Niezbyt często: mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 100**

- Pokrzywka, czerwone, swędzące, wypukłe wykwity skórne

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### 5.     **Jak przechowywać lek Repatha**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony można wyjąć z lodówki i poczekać, aż ogrzeje się do temperatury pokojowej (maksymalnie 25°C). Dzięki temu wstrzyknięcia mogą być mniej nieprzyjemne. Po wyjęciu z lodówki lek Repatha może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym i musi zostać zużyty w ciągu 1 tygodnia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki.

Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Repatha

- Substancją czynną leku jest ewolokumab. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony SureClick zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki leku to prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbata 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Repatha i co zawiera opakowanie

Lek Repatha ma postać przezroczystego lub opalizującego, bezbarwnego lub żółtawego roztworu, zasadniczo niezawierającego cząstek stałych. Nie należy stosować tego leku w przypadku zauważenia zmiany barwy roztworu lub obecności dużych grudek, zmętnień albo barwnych zanieczyszczeń stałych.

W każdym opakowaniu znajduje się jeden, dwa, trzy lub sześć wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych SureClick.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Holandia

### Podmiot odpowiedzialny:

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Holandia

### Wytwórca:

Amgen Technology Ireland  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### België/Belgique/Belgien

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

### България

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

### Česká republika

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

### Lietuva

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Magyarország

Amgen Kft.  
Tel.: +36 1 35 44 700

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 5125 501

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 292 84807

**Malta**

Amgen B.V.  
The Netherlands  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.  
Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH  
Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 33 321 13 22

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania:

Wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony SureClick do jednorazowego użycia zawierający lek Repatha

### Przewodnik po elementach urządzenia

Przed użyciem

Szary przycisk  
startowy

Okienko

Lek

Założona  
pomarańczowa  
osłonka

Po użyciu

Żółte okienko  
(wstrzyknięcie zostało  
wykonane)

Żółte zabezpieczenie

Pomarańczowa  
osłonka zdjęta



Igła znajduje się w środku

### Ważne

**Przed użyciem wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego zawierającego lek Repatha należy przeczytać ważne informacje poniżej:**

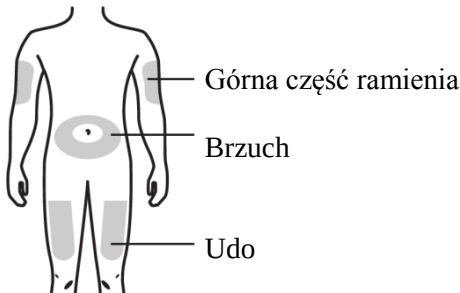
- Personel medyczny poinformuje pacjenta, ile wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych zawierających lek Repatha potrzebnych jest na dawkę dla pacjenta. Jeśli potrzebne jest wstrzyknięcie leku Repatha z więcej niż jednego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, po osiągnięciu temperatury pokojowej wszystkie wstrzyknięcia powinny być wykonane w ciągu 30 minut.
  - Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawierający lek Repatha należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
  - Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawierający lek Repatha należy przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C).
  - Ważne jest, aby pacjent nie próbował wykonywać samodzielnie wstrzyknięcia, dopóki nie zostanie przeszkolony przez personel medyczny.
  - Pomarańczowa osłonka dołączona do wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego zawiera nasadkę na igłę (umieszczoną wewnątrz osłonki) wykonaną z suchej naturalnej gumy, która jest pochodną lateksu. Jeśli pacjent ma uczulenie na lateks, należy powiedzieć o tym personelowi medycznemu.
  - Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawierający lek Repatha należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- ⊘ **NIE NALEŻY:**
- ✗ zamrażać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego zawierającego lek Repatha lub używać takiego, który był zamrożony,
  - ✗ wstrząsać wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym zawierającym lek Repatha,
  - ✗ zdejmować pomarańczowej osłonki ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego zawierającego lek Repatha do momentu, gdy wszystko jest gotowe do wykonania wstrzyknięcia,
  - ✗ używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego zawierającego lek Repatha, jeśli został upuszczony na twarde podłoże. Części wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego mogą być uszkodzone, nawet jeśli stłuczenie nie jest widoczne,
  - ✗ używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego po upływie terminu ważności.

### Krok 1.: Przygotowanie

|          |                                                                                                                                                           |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> | <b>Wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z opakowania.</b>                                                                                        |
| 1.       | Ostrożnie wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony podnosząc go z pudełka prosto do góry.                                                            |
| 2.       | Umieścić oryginalne opakowanie zawierające niewykorzystane wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione ponownie w lodówce.                                   |
| 3.       | Począć co najmniej 30 minut, aby wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony osiągnął w sposób naturalny temperaturę pokojową przed wykonaniem wstrzyknięcia. |
| ⊘        | <b>NIE NALEŻY:</b>                                                                                                                                        |
| ✗        | próbować ogrzewać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego za pomocą źródła ciepła takiego, jak gorąca woda czy mikrofalówka,                         |
| ✗        | zostawiać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego w miejscu, gdzie jest narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego,                      |
| ✗        | wstrząsać wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym,                                                                                                    |
| ✗        | usuwać pomarańczowej osłonki ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego na tym etapie.                                                               |

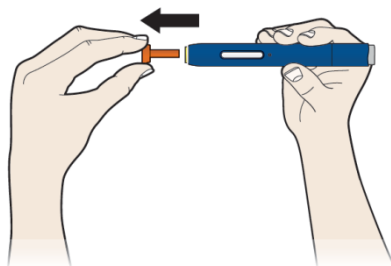
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Sprawdzić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawierający lek Repatha.</b> |
|  <p>Należy upewnić się, że lek w okienku jest przejrzysty i bezbarwny do lekko żółtego.</p> <p><b>Sprawdzić termin ważności.</b></p> <p>⊘ <b>NIE UŻYWAĆ</b> wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ lek jest przebarwiony lub zawiera duże grudki, zmętnienia i kolorowe cząstki,</li> <li>✗ jakkolwiek część wydaje się pęknięta lub uszkodzona,</li> <li>✗ wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony został upuszczony,</li> <li>✗ brakuje pomarańczowej osłonki lub, gdy nie jest bezpiecznie zamocowana,</li> <li>✗ upłynął termin ważności.</li> </ul> <p>We wszystkich tych przypadkach należy użyć nowego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.</p> |                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Przygotować wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia.</b> |
| <p>Starannie umyć ręce mydłem i wodą.</p> <p>Na czystej, dobrze oświetlonej powierzchni umieścić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony</li> <li>• chusteczki nasączone alkoholem</li> <li>• wacik lub gazik</li> <li>• plaster</li> <li>• pojemnik na ostre odpady</li> </ul> |                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>D</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Przygotować i oczyścić miejsce wstrzyknięcia.</b> |
|  <p><b>Można wybrać:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udo,</li> <li>• brzuch, poza częścią znajdującą się w promieniu 5 cm wokół pępka,</li> <li>• zewnętrzną część ramienia (tylko, jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba niż pacjent).</li> </ul> <p>Oczyścić miejsce wstrzyknięcia za pomocą chusteczki nasączonej alkoholem. Pozwolić skórze przeschnąć przed wykonaniem wstrzyknięcia.</p> <p>⊘ <b>NIE DOTYKAĆ</b> ponownie tej powierzchni skóry przed wstrzyknięciem.</p> <p> Należy wybierać za każdym razem inne miejsce podania leku, jeśli pacjent wykonuje wstrzyknięcia samodzielnie. Jeżeli musi zostać użyte to samo miejsce, należy upewnić się, że nie jest to ten sam punkt, który był użyty ostatnim razem.</p> <p><b>NIE WSTRZYKIWAĆ</b> leku w miejsca, gdzie skóra jest obolała, posiniaczona, czerwona lub twarda. Należy unikać wstrzykiwania w okolicach blizn lub znamion.</p> |                                                      |

## Krok 2.: Przygotowanie bezpośrednie

- A** Pociągnąć prosto pomarańczową nasadkę, kiedy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.



Obecność kropli leku na końcu igły lub żółtego zabezpieczenia jest zjawiskiem normalnym.

**⊘ NIE NALEŻY:**

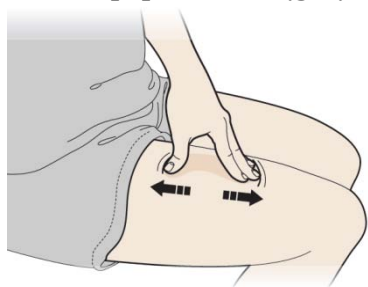
- ✗ przekręcać, wyginać lub poruszać pomarańczowej osłonki,
- ✗ nakładać pomarańczowej osłonki ponownie na wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony,
- ✗ wkładać palców w żółte zabezpieczenie.



**NIE USUWAĆ** pomarańczowej osłonki ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do momentu, gdy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.

- B** Rozciągnąć lub uchwycić miejsce wstrzyknięcia, aby uzyskać twardą powierzchnię.

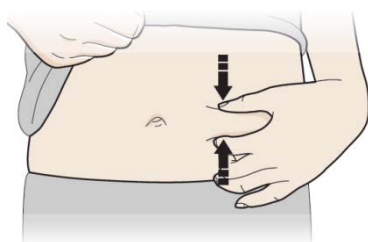
**Metoda poprzez rozciągnięcie skóry**



Mocno rozciągnąć skórę poprzez przesunięcie kciuka i reszty palców w przeciwnym kierunku, aby powstała powierzchnia o szerokości około 5 centymetrów.

**LUB**

**Metoda poprzez uchwycenie fałdu skóry**



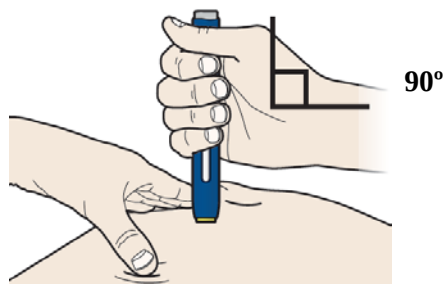
Uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk i pozostałe palce, aby powstała powierzchnia o szerokości około 5 centymetrów.



Ważne jest, aby skóra była rozciągnięta lub trzymana w czasie wykonania wstrzyknięcia.

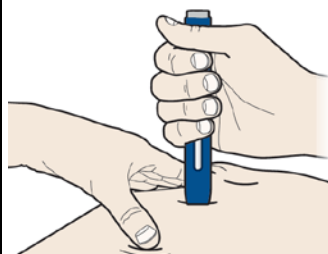
### Krok 3.: Wstrzyknięcie

- A** Trzymać fałd skóry lub rozciągnąć skórę. Po zdjęciu pomarańczowej osłonki **UMIEŚCIĆ** wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony na skórze pod kątem 90 stopni.

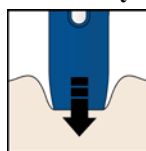


**NIE DOTYKAĆ** jeszcze szarego przycisku startowego.

- B** Wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony należy mocno **WCISNĄĆ** w skórę aż do momentu, gdy przestanie się poruszać.

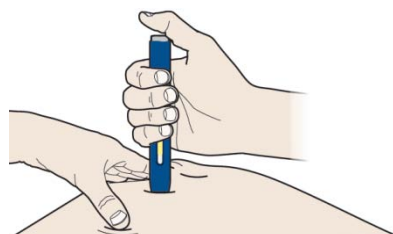


**WCISNĄĆ**



Należy naciskać w dół, ale **NIE DOTYKAĆ** szarego przycisku startowego, aż do momentu, kiedy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.

- C** Kiedy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia, **NACISNĄĆ** szary przycisk startu. Będzie słyszalne pstryknięcie.



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>D</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Kontynuować PRZYCISKANIE do skóry. Następnie PODNIEŚĆ kciuk. Wstrzyknięcie powinno trwać około 15 sekund.</b> |
| <div data-bbox="354 241 887 689"> </div> <div data-bbox="1038 439 1235 616"> </div> <div data-bbox="1026 624 1307 728"> <p>Po zakończeniu wstrzyknięcia okienko zmienia kolor na żółty</p> </div> <div data-bbox="240 736 379 875"> </div> <div data-bbox="430 766 1394 837"> <p><b>UWAGA:</b> Po usunięciu wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego ze skóry igła zostanie zabezpieczona automatycznie.</p> </div> |                                                                                                                  |

| <b>Krok 4.: Zakończenie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz półautomatyczny napelnlony i pomarańczową osłonkę igły.</b> |
| <div data-bbox="667 1025 916 1350"> </div> <p>Zużyty wstrzykiwacz półautomatyczny napelnlony i pomarańczową osłonkę igły wrzucić do pojemnika na ostre odpady.</p> <p>Należy zapytać personel medyczny o właściwy sposób utylizacji. Mogą obowiązywać lokalne przepisy w tym zakresie.</p> <p>Wstrzykiwacz półautomatyczny napelnlony i pojemnik na ostre odpady należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.</p> <p><b>⊘ NIE NALEŻY:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ używać ponownie wstrzykiwacza półautomatycznego napelnlonego,</li> <li>✗ nakładać ponownie osłonki lub wkładać palców w żółte zabezpieczenie,</li> <li>✗ wyrzucać wstrzykiwacza półautomatycznego napelnlonego lub pojemnika na ostre odpady do pojemnika na domowe odpady.</li> </ul> |                                                                                             |

|                                                                                                                                                                              |                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>B</b>                                                                                                                                                                     | <b>Sprawdzenie miejsca wstrzyknięcia.</b> |
| <p>Jeśli pojawi się krew, w miejscu wstrzyknięcia przyłożyć bawełniany wacik lub gazę. <b>NIE POCIERAĆ</b> miejsca wstrzyknięcia. Jeśli to konieczne, przykleić plaster.</p> |                                           |