

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

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

Repatha 420 mg, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Każdy wkład zawiera 420 mg ewolokumabu w 3,5 ml roztworu (120 mg/ml).

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).

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (SureClick).

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) (automatyczny mini-dozownik).

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 oraz u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, 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 oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.

Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego

Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:

- w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii zmniejszających stężenie lipidów lub,
- samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Wyniki badań dotyczących wpływu produktu Repatha na stężenie LDL-C, incydenty sercowo-naczyniowe i badane populacje patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana (w tym heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii)

Dorośli oraz dzieci i młodzież (w wieku co najmniej 10 lat)

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

Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat

Zalecana dawka początkowa produktu Repatha to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 tygodniach 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.

Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego u dorosłych

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

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.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha u dzieci w wieku poniżej 10 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii (ang. heterozygous familial hypercholesterolaemia, HeFH) lub homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii ((ang. homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH) oraz u dzieci i młodzieży z pozostałymi typami hiperlipidemii.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Ewolokumab 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.

Ewolokumabu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Dawkę 140 mg należy podać za pomocą jednej ampulko-strzykawki.

Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując produkt kolejno z trzech ampulko-strzykawek w ciągu 30 minut.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Dawkę 140 mg należy podać za pomocą pojedynczego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując produkt kolejno z trzech wstrzykiwaczy w ciągu 30 minut.

Repatha 420 mg, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując lek z jednego wkładu za pomocą automatycznego mini-dozownika.

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

Do jednorazowego wykorzystania.

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

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

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. Dlatego może być uzasadniona uważna obserwacja tych pacjentów.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie byli badani (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność stosując ewolokumab u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Sucha naturalna guma

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

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

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

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

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy statynami a ewolokumabem oceniano w badaniach klinicznych. 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 ewolokumabem.

Nie badano interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy ewolokumabem a produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie lipidów, 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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania zalecanych dawek są: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%). 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.

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną i ze zgłoszeń spontanicznych 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

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	Nadwrażliwość	Często
	Wysypka	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zmiany skórne i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Bóle stawów	Często
	Ból mięśniowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ¹	Często
	Objawy grypopodobne	Niezbyt często

¹ Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Repatha u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną i homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Przeprowadzono badanie kliniczne oceniające działanie produktu Repatha u 158 pacjentów w wieku ≥ 10 do < 18 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Nie odnotowano żadnych nowych danych związanych z bezpieczeństwem, a dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tej populacji dzieci i młodzieży były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu u dorosłych z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Dwudziestu sześciu pacjentów w wieku ≥ 10 do < 18 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii włączono do badań klinicznych i poddano leczeniu produktem Repatha. Nie wykazano różnic w ocenie bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 18 546 pacjentów, u których zastosowano ewolokumab w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych 7656 (41,3%) pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 1500 (8,1%) w wieku ≥ 75 lat. Nie obserwowano zasadniczych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi i młodszymi pacjentami.

Immunogenność

W badaniach klinicznych u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ewolokumabu, dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał wiążących uzyskano u 0,3% pacjentów (48 spośród 17 992). 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 ewolokumabu.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży leczonych produktem Repatha nie stwierdzono wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciwko ewolokumabowi.

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:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki modyfikujące stężenie lipidów, 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 ewolokumab 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 ewolokumabu 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 ewolokumabu. 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 od 72% do 57% w stosunku do stężenia początkowego w porównaniu z placebo. Leczenie ewolokumabem wiązało się ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL w

podobnym stopniu, zarówno w przypadku stosowania w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi.

Skuteczność kliniczna w pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii

Po podaniu ewolokumabu 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. Ewolokumab 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, wyjściowe czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, występowanie przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca u członków rodziny, 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.

U 80-85% pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, otrzymujących ewolokumab 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 ewolokumab 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.

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 ewolokumabem w skojarzeniu ze statynami (rosuwastatyną, symwastatyną lub atorwastatyną). Ewolokumab 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 tabele 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 ewolokumabu 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) (grupy stosujące rosuvastatinę, symwastatinę i atorwastatinę w leczeniu skojarzonym)	140 mg 1 x 2 tyg. (n = 555)	-72 ^b (-75, -69)	-60 ^b (-63, -58)	-56 ^b (-58, -53)	-41 ^b (-43, -39)	-30 ^b (-35, -25)	-18 ^b (-23, -14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, -13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, -42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg raz w miesiącu (n = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg 1 x 2 tyg. (n = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-22 ^b (-29, -16)	8 ^b (4, 12)	-22 ^b (-29, -15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg raz w miesiącu (n = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

Legenda: HMD = pierwotna hipercholesterolemia i mieszaną dyslipidemia, HeFH = heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii, ^a wartość $p < 0,05$ w porównaniu z placebo, ^b wartość $p < 0,001$ w porównaniu z placebo.

Pacjenci nietolerujący statyn

GAUSS-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślepą 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 ślepą 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 ewolokumabu 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) (grupy stosujące atorwastatinę w leczeniu skojarzonym)	140 mg 1 x 2 tyg. (n = 219)	-43 ^c (-50, -37)	-34 ^c (-39, -30)	-34 ^c (-38, -30)	-23 ^c (-26, -19)	-30 ^c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, -23)	-38 ^c (-42, -34)
	420 mg raz w miesiącu (n = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (osoby nietolerujące statyn)	140 mg 1 x 2 tyg. (n = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg raz w miesiącu (n = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (leczenie bez statyn)	140 mg 1 x 2 tyg. (n = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg raz w miesiącu (n = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

Legenda: HMD = pierwotna hipercholesterolemia i mieszaną dyslipidemią, ^a wartość p <0,05 w porównaniu z ezetymibem, ^b wartość p <0,001 w porównaniu z ezetymibem, ^c 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) (patrz tabela 4).

Tabela 4. Działanie terapeutyczne ewolokumabu 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 ^b (-64, -55)	-50 ^b (-54, -46)	-44 ^b (-48, -41)	-33 ^b (-36, -31)	-22 ^b (-26, -19)	-29 ^b (-40, -18)	5 ^b (3, 8)	-12 ^b (-17, -6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, -34)	-46 ^b (-50, -43)

Legenda: ^a nominalna wartość p <0,001 w porównaniu z placebo, ^b wartość p <0,001 w porównaniu z placebo.

OSLER i OSLER-2 to dwa 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 rozpoczęli okres leczenia wyłącznie produktem Repatha, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Repatha metodą otwartej próby przez następne 4 lata (OSLER) lub 2 lata (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 i 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 260. tygodnia fazy przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby wykazano, że działanie terapeutyczne utrzymywało się przez 272 tygodnie. Do badania OSLER-2 włączono w sumie 3681 pacjentów. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w stosunku do wartości początkowej w 12. tygodniu i w 48. 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 104. 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 obserwowanych w 52. tygodniu w badaniu OSLER i w 48. 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 było wieloośrodkowym badaniem w 5-letniej fazie przedłużenia prowadzonej metodą otwartej próby, które miało na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Repatha w leczeniu pomocniczym u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią (FH) (w tym z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii) przyjmujących inne leki hipolipemizujące. Do badania TAUSSIG włączono w sumie 194 pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią (nie-HoFH) i 106 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 LDL-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 (nie-HoFH) wykazano, że w przypadku długotrwałego stosowania produktu Repatha efekt terapeutyczny utrzymuje się przez dłuższy czas (patrz tabela 5).

Utrzymywanie się działania terapeutycznego po długotrwałym stosowaniu produktu Repatha u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią (nie-HoFH) 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 ewolokumabu na stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią (nie-HoFH) – średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 216. tygodniu OLE (i powiązany 95% CI)

Grupa pacjentów (N)	12. tydzień OLE (n = 191)	24. tydzień OLE (n = 191)	36. tydzień OLE (n = 187)	48. tydzień OLE (n = 187)	96. tydzień OLE (n = 180)	144. tydzień OLE (n = 180)	192. tydzień OLE (n = 147)	216. tydzień OLE (n = 96)
Ciężka postać FH (nie-HoFH) (N = 194)	-54,9 (-57,4; -52,4)	-54,1 (-57,0; -51,3)	-54,7 (-57,4; -52,0)	-56,9 (-59,7; -54,1)	-53,3 (-56,9; -49,7)	-53,5 (-56,7; -50,2)	-48,3 (-52,9; -43,7)	-47,2 (-52,8; -41,5)

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 końcowej analizie statystycznej danych dotyczących ciężkiej rodzinnej hipercholesterolemii (nie-HoFH).

Dotychczas nie ustalono 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.

Leczenie heterozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży

HAUSER-RCT było randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepieniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupami równoległymi, trwającym 24 tygodnie badaniem z udziałem 158 pacjentów w wieku od 10 do <18 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Pacjenci musieli być na diecie niskotłuszczowej i musieli otrzymywać zoptymalizowaną terapię obniżającą stężenie lipidów (statyna w optymalnej dawce, nie wymagająca zwiększania dawki). Pacjenci włączeni do badania byli randomizowani w stosunku 2:1 do otrzymywania przez 24 tygodnie 420 mg produktu Repatha lub placebo podskórnie raz w miesiącu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w tym badaniu była procentowa zmiana stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do 24. tygodnia. Różnica pomiędzy produktem Repatha a placebo w zakresie średniej procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowej do 24. tygodnia wynosiła 38% (95% CI: 45%, 31%; $p < 0,0001$). Średnie obniżenie stężenia cholesterolu LDL liczone metodą najmniejszych kwadratów (błąd standardowy, SE) ($p < 0,0001$) względem wartości początkowej w 24. tygodniu wynosiło 44% (2%) w grupie przyjmującej produkt leczniczy Repatha i 6% (3%) w grupie przyjmującej placebo. Średnie wartości bezwzględnego stężenia cholesterolu LDL w 24. tygodniu wynosiły 104 mg/dl w grupie przyjmującej produkt Repatha i 172 mg/dl w grupie przyjmującej placebo. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL zaobserwowano podczas pierwszej oceny w 12. tygodniu i utrzymywało się ono przez cały czas trwania badania.

Drugorzędownym punktem końcowym tego badania była średnia procentowa zmiana stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do 22. i 24. tygodnia, gdzie 22. tydzień odzwierciedla wartość szczytową, a 24. tydzień długość okresu dawkowania podskórnego raz w miesiącu, i dostarcza informacji na temat uśrednionego w czasie skutku terapii produktem Repatha w całym okresie dawkowania. Średnia różnica między leczeniem produktem Repatha a podawaniem placebo w zakresie średniej procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do średniej z 22. tygodnia i 24. tygodnia wynosiła 42% (95% CI: 48%, 36%; $p < 0,0001$). Dodatkowe wyniki zamieszczono w tabeli 6.

Tabela 6. Działanie terapeutyczne produktu Repatha w porównaniu z placebo u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 24. tygodniu

Badanie	Schemat dawkowania	LDL-C (%)	Nie-HDL-C (%)	ApoB (%)	Stosunek TC/HDL-C (%)	Stosunek ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-RCT (dzieci i młodzież z HeFH)	420 mg raz w miesiącu podskórnym (n = 104)	-38,3 (-45,5; -31,1)	-35,0 (-41,8; -28,3)	-32,5 (-38,8; -26,1)	-30,3 (-36,4; -24,2)	-36,4 (-43,0; -29,8)

CI = przedział ufności; LDL-C = cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C = cholesterol lipoprotein o wysokiej gęstości; ApoB = apolipoproteina B; ApoA1 = apolipoproteina A1, TC = cholesterol całkowity

Wszystkie skorygowane wartości p < 0,0001

n = liczba pacjentów zrandomizowanych i poddanych dawkowaniu w pełnym zestawie analiz.

HAUSER-OLE było otwartym, jednoramiennym, wieloośrodkowym, trwającym 80 tygodni badaniem z zastosowaniem produktu Repatha u 150 pacjentów w wieku od 10 do 17 lat z HeFH, którzy przeszli z badania HAUSER-RCT, i do którego włączono 13 dzieci z nowo rozpoznaną (*de novo*) HoFH. Pacjenci musieli być na diecie niskotłuszczowej i musieli otrzymywać terapię obniżającą stężenie lipidów. Wszyscy pacjenci z HeFH w badaniu otrzymywali 420 mg produktu Repatha podawanego podskórnym raz w miesiącu (mediana czasu trwania narażenia: 18,4 miesiąca). Średnia (SE) zmiana procentowa stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej wynosiła: -44,4% (1,7%) w 12. tygodniu, -41,0% (2,1%) w 48. tygodniu i -35,2% (2,5%) w 80. tygodniu. Średnia (SE) zmiana procentowa od wartości początkowej do 80. tygodnia w punktach końcowych innych lipidów wynosiła: -32,1% (2,3%) nie-HDL-C, -25,1% (2,3%) ApoB, -28,5% (2,0%) stosunek TC/HDL-C, -30,3% (2,2%) stosunek ApoB/ApoA1 oraz -24,9% (1,9%) TC.

Leczenie 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) (patrz tabela 7). 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 7. Działanie terapeutyczne ewolokumabu 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 dawko- wania	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 ^b (-45, -19)	-30 ^a (-42, -18)	-23 ^b (-35, -11)	-27 ^a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, 16)	-26 ^a (-38, -14)	-28 ^a (-39, -17)

Legenda: HoFH = postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii, ^a nominalna wartość p < 0,001 w porównaniu z placebo, ^b 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 10-30% u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, u których wykonywano aferezę wykazano, że w przypadku długotrwałego stosowania produktu Repatha efekt terapeutyczny utrzymuje się przez dłuższy czas (patrz tabela 8). 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 14 pacjentów w wieku młodzieńczym (od ≥ 12 do < 18 lat) z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii były porównywalne z obserwowanymi w całej grupie chorych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii.

Tabela 8. Wpływ stosowania ewolokumabu na stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 216. tygodniu OLE (i powiązany 95% CI)

Grupa pacjentów (N)	12. tydzień OLE	24. tydzień OLE	36. tydzień OLE	48. tydzień OLE	96. tydzień OLE	144. tydzień OLE	192. tydzień OLE	216. tydzień OLE
HoFH (N = 106)	-21,2 (-26,0; -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8; -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1; -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4; -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2; -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9; -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9; -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0; -14,0) (n = 68)
Bez aferezy (N = 72)	-22,7 (-28,1; -17,2) (n = 70)	-25,8 (-33,1; -18,5) (n = 69)	-30,5 (-36,4; -24,7) (n = 65)	-27,6 (-35,8; -19,4) (n = 64)	-23,5 (-31,0; -16,0) (n = 62)	-27,1 (-35,9; -18,3) (n = 60)	-30,1 (-37,9; -22,2) (n = 55)	-23,4 (-32,5; -14,2) (n = 50)
Afereza (N = 34)	-18,1 (-28,1; -8,1) (n = 34)	-11,2 (-24,0; 1,7) (n = 30)	-19,1 (-28,9; -9,3) (n = 29)	-18,7 (-29,5; -7,9) (n = 29)	-29,7 (-40,6; -18,8) (n = 20)	-29,6 (-42,1; -17,1) (n = 19)	-19,6 (-51,2; 12,1) (n = 19)	-25,9 (-56,4; 4,6) (n = 18)

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 końcowej analizie statystycznej danych dotyczących HoFH.

HAUSER-OLE było otwartym, jednoramiennym, wieloośrodkowym, trwającym 80 tygodni badaniem prowadzonym z udziałem 12 uczestników z HoFH w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności produktu Repatha w zmniejszaniu stężenia cholesterolu LDL u dzieci i młodzieży w wieku ≥ 10 do < 18 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Pacjenci musieli być na diecie niskotłuszczowej i musieli otrzymywać terapię obniżającą stężenie lipidów. Wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali 420 mg produktu Repatha podawanego podskórnie raz w miesiącu. Średnie (Q1, Q3) początkowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło 398 (343, 475) mg/dl. Średnia zmiana procentowa (Q1, Q3) stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do 80. tygodnia wynosiła -14% (-41, 4). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL obserwowano podczas pierwszej oceny w 12. tygodniu i utrzymywało się ono przez cały czas trwania badania, przy czym średnie (Q1, Q3) zmniejszenie wynosiło od 12% (-3, 32) do 15% (-4, 39). Dodatkowe wyniki zamieszczono w tabeli 9.

Tabela 9. Działanie terapeutyczne ewolokumabu w porównaniu z placebo u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii - średnia (Q1, Q3) procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 80. tygodniu

Badanie	Schemat dawkowania	LDL-C (%)	Nie-HDL-C (%)	ApoB (%)	Stosunek TC/HDL-C (%)	Stosunek ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-OLE (dzieci i młodzież z HoFH)	420 mg raz w miesiącu podskórnie (n = 12)	-14,3 (-40,6; 3,5)	-13 (-40,7; 2,7)	-19,1 (-33,3; 11,6)	-3,7 (-41,6; 7,6)	-3 (-35,7; 9,3)

LDL-C = cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C = cholesterol lipoprotein o wysokiej gęstości; ApoB = apolipoproteina B; ApoA1 = apolipoproteina A1, TC = cholesterol całkowity
n = liczba pacjentów zrandomizowanych i poddanych dawkowaniu w pośrednim zestawie analiz.

Wpływ leczenia produktem Repatha na nasilenie choroby miażdżycowej

Wpływ leczenia produktem Repatha podawanym w dawce 420 mg raz na miesiąc na nasilenie miażdżycy mierzone za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (ang. intravascular ultrasound, IVUS) oceniono w trwającym 78 tygodni, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym z udziałem 968 pacjentów z chorobą wieńcową, przyjmujących optymalną dawkę statyn. Produkt Repatha powodował zmniejszenie zarówno procentowej objętości blaszki miażdżycowej (PAV; 1,01% [95% CI 0,64; 1,38], $p < 0,0001$), jak i całkowitej objętości blaszki miażdżycowej (TAV; 4,89 mm³ [95% CI 2,53; 7,25], $p < 0,0001$) w porównaniu z placebo. Regresję miażdżycy ocenianą wartością PAV obserwowano u odpowiednio 64,3% (95% CI 59,6; 68,7) i 47,3% (95% CI 42,6; 52,0) pacjentów, którzy przyjmowali produkt Repatha lub placebo. Regresję miażdżycy na podstawie TAV obserwowano u odpowiednio 61,5% (95% CI: 56,7; 66,0) i 48,9% (95% CI, 44,2; 53,7) pacjentów, którzy przyjmowali produkt Repatha lub placebo. W badaniu nie analizowano korelacji między regresją miażdżycy a występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych.

Wpływ leczenia produktem Repatha na morfologię blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych

Wpływ produktu Repatha podawanego w dawce 420 mg raz w miesiącu na blaszki miażdżycowe w naczyniach wieńcowych oceniano za pomocą optycznej koherentnej tomografii (OCT) w trwającym 52 tygodnie, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym z udziałem dorosłych pacjentów, u których leczenie rozpoczęto w ciągu 7 dni od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Dla pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego bezwzględną zmianę minimalną FCT (grubość torebki włóknistej) w dopasowanym odcinku tętnicy względem wartości początkowej, średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) (95% CI) wzrosła w stosunku do wartości początkowej o 42,7 µm (32,4; 53,1) w grupie otrzymującej produkt Repatha i o 21,5 µm (10,9; 32,1) w grupie otrzymującej placebo, czyli o dodatkowe 21,2 µm (4,7; 37,7) w porównaniu z placebo ($p = 0,015$; różnica 38% ($p = 0,041$)). Zgłoszone wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych wykazują różnice w leczeniu, w tym zmianę średniej minimalnej FCT (wzrost o 32,5 µm (12,7; 52,4); $p = 0,016$) i bezwzględną zmianę maksymalnego łuku lipidowego (-26° (-49,6; -2,4); $p = 0,041$).

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego

Badanie FOURIER było, opartym na wystąpieniu określonych zdarzeń, badaniem klinicznym z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 27 564 pacjentów w wieku od 40 do 86 lat (średnio 62,5 roku), z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego; u 81% pacjentów w przeszłości wystąpił zawał mięśnia sercowego, u 19% udar, a u 13% choroba naczyń obwodowych. Ponad 99% pacjentów przyjmowało leczenie statyną o umiarkowanej lub wysokiej intensywności oraz dodatkowo co najmniej jeden lek stosowany

w chorobach układu krążenia, np. lek przeciwpłytkowy, beta-adrenolityk, inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonist receptoru angiotensyny; mediana (Q1, Q3) początkowego stężenia cholesterolu LDL wynosiła 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). Obie grupy były zrównoważone pod względem bezwzględnego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych; poza wcześniejszym wystąpieniem zdarzenia, wszyscy pacjenci byli obarczeni przynajmniej 1 dużym lub 2 małymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego; u 80% występowało nadciśnienie tętnicze, 36% chorowało na cukrzycę, a 28% pacjentów codziennie paliło papierosy. Pacjentów losowo przydzielono do grupy przyjmującej produkt Repatha (140 mg co 2 tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu) lub placebo w stosunku 1:1; średni czas obserwacji wyniósł 26 miesięcy.

Podczas badania zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL; podczas każdej oceny uzyskane mediany stężenia cholesterolu LDL wynosiły od 0,8 do 0,9 mmol/l; 25% pacjentów osiągnęło stężenie cholesterolu LDL <0,5 mmol/l. Pomimo osiągnięcia bardzo niskich stężeń cholesterolu LDL, nie stwierdzono żadnych nowych zagrożeń dla bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8); częstość występowania nowo zdiagnozowanej cukrzycy i zaburzeń poznawczych u pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL <0,65 mmol/l i u pacjentów z większym stężeniem cholesterolu LDL była porównywalna.

Produkt Repatha istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych zdefiniowanych łącznie jako czas do: pierwszego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej (patrz tabela 10); krzywe Kaplana-Meiera dla pierwszorzędowych i najważniejszych drugorzędowych złożonych punktów końcowych rozchodziły się po około 5 miesiącach (3-letnia krzywa Kaplana-Meiera dla MACE, patrz Ryc. 1). Ryzyko względne wystąpienia złożonego punktu końcowego MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar) uległo znamiennej zmniejszeniu o 20%. Wynik leczenia był podobny we wszystkich podgrupach (w tym podgrupach wyodrębnionych wg wieku, typu choroby, początkowego stężenia cholesterolu LDL, początkowej intensywności leczenia statyną, użycia ezetymibu i cukrzycy) i wynikał ze zmniejszenia ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru i rewaskularyzacji wieńcowej; nie zaobserwowano znamiennej różnicy w śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub śmiertelności ogólnej, należy jednak pamiętać, że badanie to nie było zaprojektowane pod kątem wykrycia takiej różnicy.

Tabela 10. Wpływ ewolokumabu na poważne incydenty sercowo-naczyniowe

	Placebo (N = 13 780) n (%)	Ewolokumab (N = 13 784) n (%)	Wpółczynniki ryzyka^a (95% CI)	Wartość p^b
MACE+ (łącznie MACE, rewaskularyzacja wieńcowa lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej)	1563 (11,34)	1344 (9,75)	0,85 (0,79, 0,92)	<0,0001
MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar)	1013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73, 0,88)	<0,0001
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88, 1,25)	0,62
Śmiertelność ogólna	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91, 1,19)	0,54
Zawał mięśnia sercowego (zakończony zgonem/niezakończony zgonem)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65, 0,82)	<0,0001 ^c
Udar (zakończony zgonem/niezakończony zgonem) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0101 ^c

	Placebo (N = 13 780) n (%)	Ewolokumab (N = 13 784) n (%)	Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	Wartość p ^b
Rewaskularyzacja wieńcowa	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71, 0,86)	<0,0001 ^c
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej ^c	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82, 1,18)	0,89

^a Na podstawie modelu Coxa stratyfikowanego wg czynników stratyfikacji dla randomizacji zebranych za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IVRS).

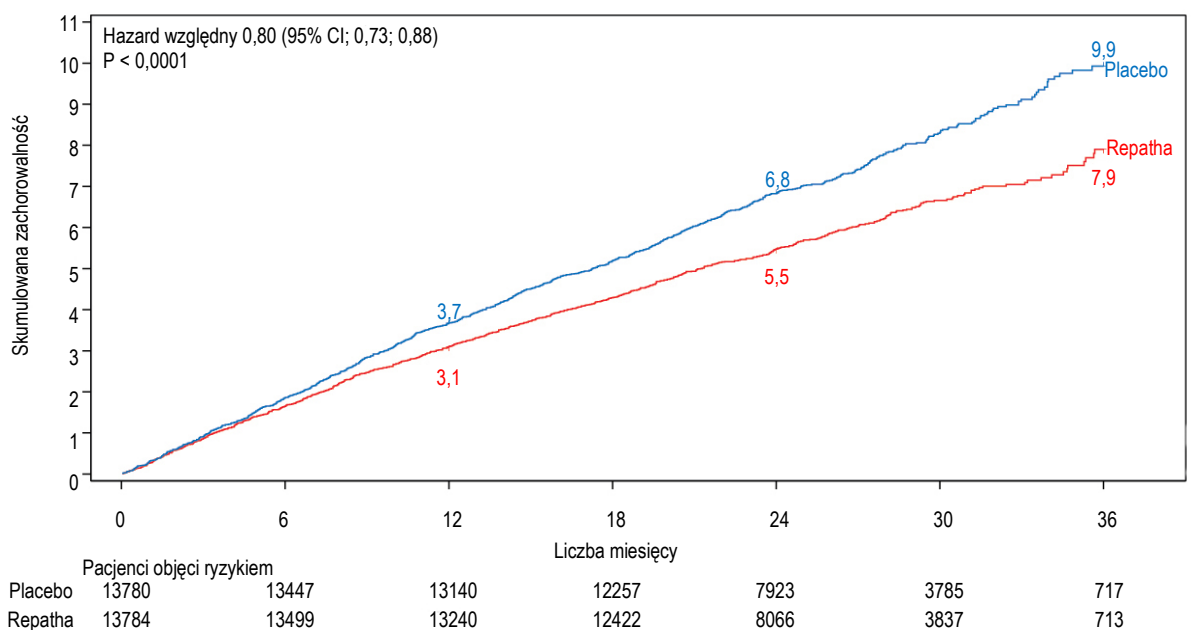
^b 2-stronny test log-rank stratyfikowany wg czynników stratyfikacji dla randomizacji zebranych za pomocą IVRS.

^c istotność nominalna.

^d Wpływ leczenia udaru odnosił się głównie do zmniejszenia ryzyka udaru niedokrwinnego; nie było wpływu na udar krwotoczny lub udar o nieustalonej przyczynie.

^e Ocenę czasu do hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej przeprowadzono *ad-hoc*.

Ryc. 1. Czas do wystąpienia MACE (łącznie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu); 3-letnia krzywa Kaplana-Meiera



Wpływ na stężenie cholesterolu LDL podczas ostrej fazy ostrego zespołu wieńcowego (OZW)

EVOPACS było badaniem prowadzonym w jednym kraju, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym z grupą kontrolną przyjmującą placebo, trwającym 8 tygodni z udziałem 308 pacjentów z OZW, u których rozpoczęto podawanie ewolokumabu w warunkach szpitalnych w ciągu 24–72 godzin od wystąpienia objawów.

Jeśli przed badaniem przesiewowym pacjenci nie przyjmowali statyn lub byli leczeni statynami innymi niż atorwastatyna 40 mg, zaprzestano ich stosowania i rozpoczęto podawanie atorwastatyny w dawce 40 mg raz na dobę. W randomizacji zastosowano stratyfikację według ośrodka badawczego i obecności stabilnego leczenia statynami w ciągu ≥ 4 tygodni przed włączeniem do badania. Większość uczestników (241 [78%]) nie była poddawana stabilnemu leczeniu statynami przez ≥ 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i większość z nich (235 [76%]) nie przyjmowała statyn na etapie początkowym. W 4. tygodniu 281 (97%) uczestników otrzymywało statyny wysokiej intensywności. Ewolokumab podawany w dawce 420 mg raz w miesiącu powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w 8. tygodniu w stosunku do wartości początkowej w porównaniu z placebo ($p < 0,001$). Średnie (SD) zmniejszenie obliczonej wartości stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowej w 8. tygodniu wyniosło 77,1% (15,8%) w grupie przyjmującej ewolokumab i 35,4% (26,6%) w grupie przyjmującej placebo, ze średnią różnicą obliczoną metodą najmniejszych kwadratów (LS) (95% CI) wynoszącą 40,7% (36,2%, 45,2%). Początkowe wartości stężenia cholesterolu LDL wynosiły 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) w grupie przyjmującej ewolokumab i 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) w grupie przyjmującej placebo. Zmniejszenie

stężenia cholesterolu LDL w tym badaniu było zgodne z wcześniejszymi badaniami, w których ewolokumab był dodawany do stabilnego leczenia obniżającego stężenie lipidów, na co wskazywało stężenie cholesterolu LDL w 8. tygodniu tego badania (odzwierciedlające efekty podawania statyn wysokiej intensywności w obu grupach terapeutycznych) wynoszące 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) i 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) odpowiednio w grupie przyjmującej ewolokumab w skojarzeniu z atorwastatyną i w grupie przyjmującej placebo w skojarzeniu z atorwastatyną.

Skutki działania ewolokumabu w tej populacji pacjentów były zgodne z tymi obserwowanymi w poprzednich badaniach w programie rozwoju klinicznego dotyczącym ewolokumabu i nie odnotowano żadnych nowych obaw związanych z bezpieczeństwem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po jednorazowym podaniu zdrowym, dorosłym osobom ewolokumabu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce wynoszącej 140 mg lub 420 mg medianę szczytowych wartości stężeń w surowicy krwi osiągnano 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] µg/ml, a średnia wartość AUC_{last} wynosiła 96,5 (SD 78,7) na dobę•µg/ml. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 420 mg średnia wartość C_{max} wynosiła 46,0 (SD 17,2) µg/ml, a średnia wartość AUC_{last} wynosiła 842 (SD 333) na dobę•µg/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 ewolokumabu 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

Ewolokumab 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 pierwotną hipercholesterolemią lub z dyslipidemią mieszaną 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 nierodziną) 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 zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki. Dane z badań klinicznych ewolokumabu nie wykazały różnic parametrów farmakokinetycznych ewolokumabu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń czynności nerek.

W badaniu klinicznym z udziałem 18 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m², n = 6), ciężką niewydolnością nerek (eGFR od 15 do 29 ml/min/1,73 m², n = 6) lub schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) otrzymujących leczenie hemodializą (n = 6), ekspozycja na niezwiązany ewolokumab, oceniana na podstawie wartości $C_{\max}$ po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 140 mg, była mniejsza o 30% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i o 45% u pacjentów z ESRD otrzymujących leczenie hemodializą. Ekspozycja oceniana na podstawie wartości AUC_{last} była mniejsza o około 24% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i o około 45% u pacjentów z ESRD otrzymujących leczenie hemodializą. Dokładny mechanizm różnic w farmakokinetyce jest nieznany i nie da się ich wytłumaczyć różnicami masy ciała. Podczas interpretacji tych wyników należy wziąć pod uwagę pewne czynniki, w tym mały rozmiar próby czy dużą zmienność pomiędzy uczestnikami badania. Bezpieczeństwo i właściwości farmakodynamiczne ewolokumabu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i z ESRD były podobne jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i nie wykryto żadnych znaczących klinicznie różnic w zmniejszeniu stężenia cholesterolu LDL. Dlatego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub z ESRD otrzymujących leczenie hemodializą nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ewolokumab 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 wątroby 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 ewolokumabu 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 podskórnym 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 podskórnym 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,

choć nie odnotowano zauważalnego wpływu na stopień zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na masę ciała.

Farmakokinetykę produktu Repatha oceniano u 103 pacjentów w wieku ≥ 10 do < 18 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii (badanie HAUSER-RCT). Po podaniu podskórnym 420 mg produktu Repatha raz w miesiącu, średnie (SD) stężenia w surowicy wynosiły 22,4 (14,7) $\mu\text{g/ml}$, 64,9 (34,4) $\mu\text{g/ml}$ i 25,8 (19,2) $\mu\text{g/ml}$ w punktach czasowych odpowiednio w 12. tygodniu, 22. tygodniu i 24. tygodniu. Farmakokinetykę produktu Repatha oceniano u 12 pacjentów w wieku ≥ 10 do < 18 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii (badanie HAUSER-OLE). Po podaniu podskórnym 420 mg produktu Repatha raz w miesiącu, średnie (SD) stężenia w surowicy wynosiły 20,3 (14,6) $\mu\text{g/ml}$ i 17,6 (28,6) $\mu\text{g/ml}$ odpowiednio w 12. tygodniu i 80. tygodniu.

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 (ang. Keyhole Limpet Haemocyanin, 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 mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

3 lata.

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

3 lata.

Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

2 lata.

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 miesiąca.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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 wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu, patrz punkt 4.4).

Wielkość opakowania: jedna ampułko-strzykawka.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

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

Osłonka na igłę we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym wykonana jest z suchej, naturalnej gumy (pochodnej lateksu, patrz punkt 4.4).

Wielkość opakowań: jeden, dwa, trzy wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione lub wielopak zawierający 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwacze półautomatycznych napelnionych.

Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Roztwór o objętości 3,5 ml w jednorazowym wkładzie wykonanym z policykloolefiny (COP) z przegrodą i tłokiem z elastomeru (jako materiałami stykającymi się z produktem) oraz z nasadką z żywicy. W napełnionym wkładzie zamontowana jest śruba teleskopowa. Wkład zapakowany jest razem z urządzeniem dozującym. Kanał przepływu płynu w urządzeniu dozującym wykonany jest ze stali nierdzewnej i polichlorku winylu „non-DEHP”, z igłą ze stali nierdzewnej o rozmiarze 29 G. Urządzenie dozujące wyposażone jest w baterie srebrowo-cynkowe i plaster samoprzylepny wykonany z taśmy poliestrowej powleczonej klejem akrylowym. Urządzenie dozujące przeznaczone jest do stosowania wyłącznie z dołączonym do opakowania napełnionym wkładem o pojemności 3,5 ml.

Wielkość opakowań: jeden wkład/automatyczny mini-dozownik lub opakowanie zbiorcze zawierające trzy (3x1) wkłady/automatyczne mini-dozowniki.

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 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 leczniczego należy poczekać, aż produkt leczniczy ogrzeje się do temperatury pokojowej (do 25°C). Należy wstrzyknąć całą zawartość.

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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/15/1016/001 - 1 ampułko-strzykawka

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

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)

Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

EU/1/15/1016/006 - 1 jeden wkład z automatycznym mini-dozownikiem

EU/1/15/1016/007 - 3 (3x1) wkłady z automatycznymi mini-dozownikami (wielopak)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 kwietnia 2020

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

Kwiecień 2022

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