

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
Repatha 420 mg injekčný roztok v náplni

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 140 mg evolokumabu v 1 ml roztoku.

### Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 140 mg evolokumabu v 1 ml roztoku.

### Repatha 420 mg injekčný roztok v náplni

Každá náplň obsahuje 420 mg evolokumabu v 3,5 ml roztoku (120 mg/ml).

Repatha je ľudská monoklonálna IgG2 protilátka produkovaná v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (CHO) rekombinantnou DNA technológiou.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Injekčný roztok (injekcia) naplnený v injekčnom pere (SureClick).

Injekčný roztok (injekcia) (automatizovaný minidávkoč).

Roztok je číry až opaleskujúci, bezfarebný až žltkastý a prakticky bez čiastočiek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Hypercholesterolémia a zmiešaná dyslipidémia

Repatha je indikovaná dospelým s primárnou hypercholesterolémiou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) alebo zmiešanou dyslipidémiou ako adjuvantná liečba k diéte:

- v kombinácii so statínom alebo statínom s inou liečbou znižujúcou lipidy u pacientov, ktorí nemôžu dosiahnuť ciele LDL-C s maximálnou tolerovanou dávkou statínu, alebo
- samotná alebo v kombinácii s inou liečbou znižujúcou lipidy u pacientov, ktorí netolerujú statíny alebo u ktorých sú statíny kontraindikované.

#### Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

Repatha je indikovaná dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starších s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou v kombinácii s inou liečbou znižujúcou lipidy.

## Preukázané aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie

Repatha je indikovaná dospelým s preukázaným aterosklerotickým kardiovaskulárnym (KV) ochorením (infarkt myokardu, mozgová príhoda alebo ochorenie periférnych artérií) na zníženie KV rizika znížením hladín LDL-C ako adjuvantná liečba na nápravu iných rizikových faktorov;

- v kombinácii s maximálnou tolerovanou dávkou statínu s inou liečbou znižujúcou lipidy alebo bez nej, alebo
- samotná alebo v kombinácii s inou liečbou znižujúcou lipidy u pacientov, ktorí netolerujú statíny alebo u ktorých sú statíny kontraindikované.

Výsledky štúdie týkajúcej sa účinkov na LDL-C, kardiovaskulárne príhody a sledované populácie, pozri časť 5.1.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Pred začatím liečby evolokumabom sa majú vylúčiť sekundárne príčiny hyperlipidémie alebo zmiešanej dyslipidémie (napr. nefrotický syndróm, hypotyreóza).

#### Dávkovanie

##### *Primárna hypercholesterolémia a zmiešaná dyslipidémia u dospelých*

Odporúčaná dávka evolokumabu je buď 140 mg každé dva týždne, alebo 420 mg raz mesačne; obe dávky sú klinicky rovnocenné.

##### *Homozygotná familiárna hypercholesterolémia u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších*

Začiatočná odporúčaná dávka je 420 mg raz mesačne. Ak sa nedosiahne klinicky významná odpoveď, po 12 týždňoch liečby možno frekvenciu dávkovania titrovať nahor na 420 mg jedenkrát každé 2 týždne. Pacienti, ktorí dostávajú aferézu, môžu začať liečbu s dávkou 420 mg každé dva týždne tak, aby zodpovedala časovému rozvrhu aferézy.

##### *Preukázané aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie u dospelých*

Odporúčaná dávka evolokumabu je buď 140 mg každé dva týždne, alebo 420 mg raz mesačne; obe dávky sú klinicky rovnocenné.

#### Osobitné populácie

##### *Starší pacienti (vo veku $\geq 65$ rokov)*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky, v prípade pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene pozri časť 4.4.

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Repathy u detí vo veku menej ako 18 rokov pre indikáciu primárnej hypercholesterolémie a zmiešanej dyslipidémie nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Bezpečnosť a účinnosť Repathy u detí vo veku menej ako 12 rokov pre indikáciu homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

## Spôsob podávania

Subkutánne použitie.

Evolokumab je určený na subkutánnu injekciu do oblasti brucha, stehna alebo ramena. Miesta vpichu treba meniť a injekcie sa nemajú podávať do oblastí, kde je koža citlivá, s podliatinami, červená alebo stvrdnutá.

Evolokumab sa nesmie podávať intravenózne ani intramuskulárne.

*Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke*

Dávka 140 mg sa má aplikovať vo forme jednej naplnenej injekčnej striekačky.

Dávka 420 mg sa má aplikovať vo forme troch naplnených injekčných striekačiek podaných za sebou do 30 minút.

*Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere*

Dávka 140 mg sa má aplikovať vo forme jedného naplneného pera.

Dávka 420 mg sa má aplikovať vo forme troch naplnených pier podaných za sebou do 30 minút.

*Repatha 420 mg injekčný roztok v náplni*

Dávka 420 mg sa má aplikovať vo forme jednej náplne s automatizovaným minidávkovacím.

Repatha je určená na samopodávanie pacientom po príslušnom zaškolení. Podanie evolokumabu môže uskutočniť aj osoba, ktorá bola vyškolená na podanie lieku.

Iba na jednorazové použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene bolo pozorované zníženie celkovej expozície evolokumabu, čo môže viesť k menšiemu účinku na zníženie LDL-C. Preto treba u týchto pacientov zabezpečiť dôkladné monitorovanie.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) neboli skúmaní (pozri časť 5.2). Evolokumab sa má používať opatrne u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

#### Suchý prírodný kaučuk

*Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke*

Kryt ihly sklenej naplnenej injekčnej striekačky je zhotovený zo suchého prírodného kaučuku (derivát latexu), ktorý môže vyvolať závažné alergické reakcie.

*Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere*

Kryt ihly naplneného injekčného pera je zhotovený zo suchého prírodného kaučuku (derivát latexu), ktorý môže vyvolať závažné alergické reakcie.

## Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

V klinických štúdiách sa hodnotila farmakokinetická interakcia medzi statínmi a evolokumabom. Približne 20 % zvýšenie klírensu evolokumabu sa pozorovalo u pacientov, ktorým sa súbežne podávali statíny. Tento zvýšený klírens je sčasti sprostredkovaný statínmi zvyšujúcimi koncentráciu propteínu konvertáza subtilizín/kexín 9 (PCSK9), ktorý neovplyvnil nepriaznivo farmakodynamický účinok evolokumabu na lipidy. Pri používaní spolu s evolokumabom úpravy dávky statínov nie sú potrebné.

Nevykonal sa štúdie o farmakokinetickej a farmakodynamickej interakcii medzi evolokumabom a liekmi znižujúcimi lipidy inými ako sú statíny a ezetimib.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití Repathy u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame účinky na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Repatha sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu evolokumabom.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa evolokumab vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Riziko pre novorodenca/dojča nemožno vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu Repathou, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

#### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve evolokumabu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali účinky na koncové ukazovatele fertility vyjadrené ako plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC) pri hladinách expozícií oveľa vyšších ako u pacientov, ktorí dostávali evolokumab v dávke 420 mg raz mesačne (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Repatha nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri odporúčaných dávkach sú nazofaryngitída (7,4 %), infekcia horných dýchacích ciest (4,6 %), bolesť chrbta (4,4 %), artralgia (3,9 %), chrípka (3,2 %) a reakcie v mieste vpichu (2,2 %). Profil bezpečnosti v populácii s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa zhodoval s profilom bezpečnosti preukázaným v populácii s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou.

### Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Nežiaduce reakcie hlásené v pivotných kontrolovaných klinických štúdiách a zo spontánnych hlásení sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 1 nižšie na základe nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie**

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie	Trieda frekvencie
Infekcie a nákazy	Chrípka	Časté
	Nazofaryngitída	Časté
	Infekcia horných dýchacích ciest	Časté
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	Časté
	Vyrážka	Časté
	Urtikária	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Angioedém	Zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Časté
	Artralgia	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste vpichu <sup>1</sup>	Časté
	Ochorenie podobné chrípke	Menej časté

<sup>1</sup> Pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Reakcie v mieste vpichu*

Najčastejšie reakcie v mieste vpichu boli modrina, erytém, hemorágia, bolesť a opuch.

### Pediatrická populácia

Skúsenosti s evolokumabom u pediatrických pacientov sú obmedzené. Do klinických štúdií bolo zaradených štrnásť pacientov vo veku  $\geq 12$  až  $< 18$  rokov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. Medzi dospelými a dospelými pacientmi s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa nepozoroval žiadny rozdiel v bezpečnosti.

Bezpečnosť a účinnosť evolokumabu u pediatrických pacientov s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou neboli stanovené.

### Staršia populácia

Z 18 546 pacientov liečených evolokumabom v dvojito zaslepených klinických štúdiách bolo 7 656 (41,3 %) vo veku  $\geq 65$  rokov, zatiaľ čo 1 500 (8,1 %) bolo vo veku  $\geq 75$  rokov. Medzi týmito pacientmi a mladšími pacientmi sa nepozorovali celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.

## Imunogenita

V klinických štúdiách 0,3 % pacientov (48 zo 17 992 pacientov) liečených najmenej jednou dávkou evolokumabu malo pozitívny test na vývoj viažucich protilátok. Pacienti, u ktorých sa zistili pozitívne viažuce protilátky v sére, boli ďalej hodnotení z hľadiska neutralizujúcich protilátok a u žiadneho pacienta sa nezistili pozitívne neutralizujúce protilátky. Prítomnosť viažucich protilátok proti evolokumabu neovplyvnila farmakokinetický profil, klinickú odpoveď ani bezpečnosť evolokumabu.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

V štúdiách na zvieratách pri expozíciách až 300-násobne vyšších ako expozície u pacientov liečených 420 mg evolokumabu raz mesačne sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky.

Neexistuje špecifická liečba predávkovania evolokumabom. V prípade predávkovania sa má pacient liečiť symptomaticky a podľa potreby sa majú vykonať podporné opatrenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, iné látky upravujúce lipidy. ATC kód: C10AX13

#### Mechanizmus účinku

Evolokumab sa selektívne viaže na PCSK9 a cirkulujúcemu proteínu PCSK9 bráni naviazať sa na receptor lipoproteínu s nízkou hustotou (LDLR) na povrchu pečenej buniek, čím zabraňuje degradácii LDL receptorov sprostredkovanou proteínom PCSK9. Zvýšenie počtu LDL receptorov v pečeni má za následok súvisiace zníženie LDL cholesterolu (LDL-C) v sére.

#### Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách evolokumab znížil neviazaný PCSK9, LDL-C, TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG a Lp(a) a zvýšila HDL-C a ApoA1 u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou.

Jednorazové subkutánne podanie 140 mg alebo 420 mg evolokumabu viedlo k maximálnemu potlačeniu cirkulujúceho neviazaného PCSK9 do 4 hodín, za ktorým nasledovalo zníženie LDL-C dosahujúce priemernú najnižšiu hodnotu (nadir) odpovede do 14 a 21 dní, v uvedenom poradí. Zmeny v neviazanom PCSK9 a sérových lipoproteínov boli reverzibilné po prerušení liečby evolokumabom. Počas vymývania evolokumabu sa nepozoroval nárast neviazaného PCSK9 alebo LDL-C nad východiskové hodnoty, čo nasvedčuje, že kompenzačné mechanizmy na zvýšenie tvorby PCSK9 a LDL-C sa počas liečby nevyskytujú.

Subkutánne režimy dávok 140 mg každé 2 týždne a 420 mg raz mesačne boli pri priemernom znížení LDL-C (priemer 10. a 12. týždňa) ekvivalentné, čo viedlo k 72 % až 57 % zníženiu od začiatku liečby

v porovnaní s placebom. Liečba evolokumabom používaným samostatne alebo v kombinácii s inou liečbou znižujúcou lipidy viedla k podobnému zníženiu LDL-C.

#### Klinická účinnosť pri primárnej hypercholesterolemii a zmiešanej dyslipidémii

Zníženie LDL-C približne o 55 % až 75 % sa s evolokumabom dosiahlo už 1. týždeň a počas dlhodobej liečby sa udržalo. Maximálna odpoveď sa zvyčajne dosiahla do 1 až 2 týždňov po podávaní dávok 140 mg každé 2 týždne a 420 mg raz mesačne. Evolokumab bol účinný oproti placebo a ezetimibu vo všetkých podskupinách, pričom medzi podskupinami sa nepozorovali žiadne významné rozdiely napríklad z hľadiska veku, rasy, pohlavia, regiónu, indexu telesnej hmotnosti, rizika podľa Národného cholesterolového edukačného programu (NCEP, National Cholesterol Education Program risk), súčasného stavu fajčenia, východiskových rizikových faktorov koronárneho ochorenia srdca (KOS), rodinnej anamnézy predčasného KOS, stavu glukózovej tolerancie (t. j. diabetes mellitus 2. typu, metabolický syndróm alebo ani jedno z nich), hypertenzie, dávky a účinnosti statínu, neviazaného východiskového PCSK9, východiskových hladín LDL-C a východiskových hladín TG.

Evolokumab u 80 - 85 % všetkých pacientov s primárnou hyperlipidémiou liečených jednou alebo druhou dávkou preukázal  $\geq 50$  % zníženie LDL-C v priemere za 10. a 12. týždeň. Až 99 % pacientov liečených jednou alebo druhou dávkou evolokumabu dosiahlo LDL-C  $< 2,6$  mmol/l a až 95 % pacientov dosiahlo LDL-C  $< 1,8$  mmol/l v priemere za 10. a 12. týždeň.

#### Kombinácia so statínom a statínom s inou liečbou znižujúcou lipidy

LAPLACE-2 bola medzinárodná, multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná 12-týždňová štúdia s 1 896 pacientmi s primárnou hypercholesterolemiou alebo zmiešanou dyslipidémiou, ktorí boli randomizovaní na používanie evolokumabu v kombinácii so statínmi (rosuvastatínom, simvastatínom alebo atorvastatínom). Evolokumab sa porovnával s placebom v skupine s rosuvastatínom a simvastatínom a s placebom a ezetimibom v skupine s atorvastatínom.

Repatha významne znížila LDL-C od začiatku liečby po priemer 10. a 12. týždňa v porovnaní s placebom v skupine s rosuvastatínom a simvastatínom a v porovnaní s placebom a ezetimibom v skupine s atorvastatínom ( $p < 0,001$ ). Repatha významne znížila TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG a Lp(a) a zvýšila HDL-C od začiatku liečby po priemer 10. a 12. týždňa v porovnaní s placebom v skupine s rosuvastatínom a simvastatínom ( $p < 0,05$ ) a významne znížila TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 a Lp(a) v porovnaní s placebom a ezetimibom v skupine s atorvastatínom ( $p < 0,001$ ) (pozri tabuľky 2 a 3).

RUTHERFORD-2 bola medzinárodná, multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná 12-týždňová štúdia s 329 pacientmi s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolemiou, ktorí dostávali liečbu znižujúcu lipidy. Repatha významne znížila LDL-C od začiatku liečby po priemer 10. a 12. týždňa v porovnaní s placebom ( $p < 0,001$ ). Repatha významne znížila TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG a Lp(a) a zvýšila HDL-C a ApoA1 od začiatku liečby po priemer 10. a 12. týždňa v porovnaní s placebom ( $p < 0,05$ ) (pozri tabuľku 2).



**Tabuľka 2. Liečebné účinky evolokumabu v porovnaní s placebom u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou – priemerná percentuálna zmena od začiatku liečby po priemer 10. a 12. týždňa (% , 95 % CI)**

Štúdia	Dávkovací režim	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Pomer TC/HDL-C %	Pomer ApoB/ApoA1 %
LA-PLACE-2 (HMD) (skupiny s rosuvastatínom, simvastatínom a atorvastatínom spolu)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 <sup>b</sup> (-75, -69)	-60 <sup>b</sup> (-63, -58)	-56 <sup>b</sup> (-58, -53)	-41 <sup>b</sup> (-43, -39)	-30 <sup>b</sup> (-35, -25)	-18 <sup>b</sup> (-23, -14)	6 <sup>b</sup> (4, 8)	-17 <sup>b</sup> (-22, -13)	3 <sup>b</sup> (1, 5)	-45 <sup>b</sup> (-47, -42)	-56 <sup>b</sup> (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 <sup>b</sup> (-73, -65)	-60 <sup>b</sup> (-63, -57)	-56 <sup>b</sup> (-58, -53)	-40 <sup>b</sup> (-42, -37)	-27 <sup>b</sup> (-31, -24)	-22 <sup>b</sup> (-28, -17)	8 <sup>b</sup> (6, 10)	-23 <sup>b</sup> (-28, -17)	5 <sup>b</sup> (3, 7)	-46 <sup>b</sup> (-48, -43)	-58 <sup>b</sup> (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 <sup>b</sup> (-67, -55)	-56 <sup>b</sup> (-61, -51)	-49 <sup>b</sup> (-54, -44)	-42 <sup>b</sup> (-46, -38)	-31 <sup>b</sup> (-38, -24)	-22 <sup>b</sup> (-29, -16)	8 <sup>b</sup> (4, 12)	-22 <sup>b</sup> (-29, -15)	7 <sup>a</sup> (3, 12)	-47 <sup>b</sup> (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 <sup>b</sup> (-72, -61)	-60 <sup>b</sup> (-65, -55)	-55 <sup>b</sup> (-60, -50)	-44 <sup>b</sup> (-48, -40)	-31 <sup>b</sup> (-38, -24)	-16 <sup>b</sup> (-23, -8)	9 <sup>b</sup> (5, 14)	-17 <sup>b</sup> (-24, -9)	5 <sup>a</sup> (1, 9)	-49 <sup>b</sup> (-54, -44)	-56 <sup>b</sup> (-61, -50)

Legenda: Q2W = jedenkrát každé 2 týždne, QM = raz mesačne, HMD = primárna hypercholesterolémia a zmiešaná dyslipidémia; HeFH = heterozygotná familiárna hypercholesterolémia; <sup>a</sup> hodnota p < 0,05 pri porovnaní s placebom. <sup>b</sup> hodnota p < 0,001 pri porovnaní s placebom.

#### Pacienti netolerujúci statíny

GAUSS-2 bola medzinárodná, multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná, ezetimibom kontrolovaná 12-týždňová štúdia s 307 pacientmi, ktorí netolerujú statíny alebo nedokážu tolerovať účinnú dávku statínu. Repatha významne znížila LDL-C v porovnaní s ezetimibom (p < 0,001). Repatha významne znížila TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 a Lp(a) od začiatku liečby po priemer 10. a 12. týždňa v porovnaní s ezetimibom (p < 0,001) (pozri tabuľku 3).

#### Liečba bez statínov

MENDEL-2 bola medzinárodná, multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom a ezetimibom kontrolovaná 12-týždňová štúdia s Repathou so 614 pacientmi s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou. Repatha významne znížila LDL-C od začiatku liečby po priemer 10. a 12. týždňa v porovnaní s placebom aj ezetimibom (p < 0,001). Repatha významne znížila TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 a Lp(a) od začiatku liečby po priemer 10. a 12. týždňa v porovnaní s placebom aj ezetimibom (p < 0,001) (pozri tabuľku 3).

**Tabuľka 3. Liečebné účinky evolokumabu v porovnaní s ezetimibom u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou – priemerná percentuálna zmena od začiatku liečby po priemer 10. a 12. týždňa (% , 95 % CI)**

Štúdia	Dávkovací režim	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Pomer TC/HDL-C %	Pomer ApoB/ApoA1 %
LA-PLACE-2 (HMD) (skupiny s atorvastatínom spolu)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 <sup>c</sup> (-50, -37)	-34 <sup>c</sup> (-39, -30)	-34 <sup>c</sup> (-38, -30)	-23 <sup>c</sup> (-26, -19)	-30 <sup>c</sup> (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 <sup>c</sup> (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 <sup>c</sup> (4, 9)	-27 <sup>c</sup> (-30, -23)	-38 <sup>c</sup> (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 <sup>c</sup> (-51, -40)	-39 <sup>c</sup> (-43, -34)	-40 <sup>c</sup> (-44, -36)	-25 <sup>c</sup> (-29, -22)	-33 <sup>c</sup> (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 <sup>c</sup> (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 <sup>c</sup> (2, 11)	-30 <sup>c</sup> (-34, -26)	-42 <sup>c</sup> (-47, -38)
GAUSS-2 (intolerancia statínov)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 <sup>b</sup> (-44, -33)	-32 <sup>b</sup> (-36, -27)	-32 <sup>b</sup> (-37, -27)	-24 <sup>b</sup> (-28, -20)	-24 <sup>b</sup> (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 <sup>a</sup> (2, 9)	-27 <sup>b</sup> (-32, -23)	-35 <sup>b</sup> (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 <sup>b</sup> (-44, -35)	-35 <sup>b</sup> (-39, -31)	-35 <sup>b</sup> (-40, -30)	-26 <sup>b</sup> (-30, -23)	-25 <sup>b</sup> (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 <sup>b</sup> (-35, -25)	-36 <sup>b</sup> (-42, -31)
MENDEL-2 (liečba bez statínov)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 <sup>b</sup> (-44, -37)	-36 <sup>b</sup> (-39, -32)	-34 <sup>b</sup> (-37, -30)	-25 <sup>b</sup> (-28, -22)	-22 <sup>b</sup> (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 <sup>a</sup> (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 <sup>b</sup> (-32, -26)	-35 <sup>b</sup> (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 <sup>b</sup> (-44, -37)	-35 <sup>b</sup> (-38, -33)	-35 <sup>b</sup> (-38, -31)	-25 <sup>b</sup> (-28, -23)	-20 <sup>b</sup> (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 <sup>a</sup> (1, 7)	-28 <sup>b</sup> (-31, -24)	-37 <sup>b</sup> (-41, -32)

Legenda: Q2W = jedenkrát každé 2 týždne, QM = raz mesačne, HMD = primárna hypercholesterolémia a zmiešaná dyslipidémia, <sup>a</sup> hodnota p < 0,05 pri porovnaní s ezetimibom, <sup>b</sup> hodnota p < 0,001 pri porovnaní s ezetimibom, <sup>c</sup> nominálna hodnota p < 0,001 pri porovnaní s ezetimibom.

#### Dlhodobá účinnosť pri primárnej hypercholesterolémii a zmiešanej dyslipidémi

DESCARTES bola medzinárodná, multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebo kontrolovaná 52-týždňová štúdia s 901 pacientmi s hyperlipidémiou, ktorí dostávali samotnú diétu, atorvastatín alebo kombináciu atorvastatínu s ezetimibom. Repatha v dávke 420 mg raz mesačne významne znížila LDL-C od začiatku liečby po 52. týždeň v porovnaní s placebo (p < 0,001). Liečebné účinky sa udržali celý 1 rok, ako dokazuje zníženie LDL-C od 12. do 52. týždňa. Zníženie LDL-C od začiatku liečby po 52. týždeň v porovnaní s placebo bolo konzistentné vo všetkých základných liečbach znižujúcich lipidy, optimalizovaných z hľadiska LDL-C a kardiovaskulárneho rizika.

Repatha významne znížila TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG a Lp(a) a zvýšila HDL-C a ApoA1 v 52. týždni v porovnaní s placebo (p < 0,001) (tabuľka 4).

**Tabuľka 4. Liečebné účinky evolokumabu v porovnaní s placebo u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou – priemerná percentuálna zmena od začiatku liečby po 52. týždeň (% , 95 % CI)**

Štúdia	Dávkovací režim	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Pomer TC/HDL-C %	Pomer ApoB/ApoA1 %
DES-CARTES	420 mg QM (N = 599)	-59 <sup>b</sup> (-64, -55)	-50 <sup>b</sup> (-54, -46)	-44 <sup>b</sup> (-48, -41)	-33 <sup>b</sup> (-36, -31)	-22 <sup>b</sup> (-26, -19)	-29 <sup>b</sup> (-40, -18)	5 <sup>b</sup> (3, 8)	-12 <sup>b</sup> (-17, -6)	3 <sup>a</sup> (1, 5)	-37 <sup>b</sup> (-40, -34)	-46 <sup>b</sup> (-50, -43)

Legenda: QM = raz mesačne, <sup>a</sup> nominálna hodnota p < 0,001 pri porovnaní s placebo, <sup>b</sup> hodnota p < 0,001 pri porovnaní s placebo.

OSLER a OSLER-2 boli dve randomizované, kontrolované, otvorené predĺženia štúdií hodnotiace dlhodobú bezpečnosť a účinnosť Repathy u pacientov, ktorí ukončili liečbu v „materskej“ štúdií.

V každom predĺžení štúdie boli pacienti randomizovaní v pomere 2 : 1 na absolvovanie buď liečby Repathou a štandardnej liečby (skupina s evolokumabom), alebo iba štandardnej liečby (kontrolná skupina) prvý rok štúdie. Na konci prvého roka (52. týždeň v štúdiu OSLER a 48. týždeň v štúdiu OSLER-2) pacienti vstúpili do celého obdobia liečby Repathou, v ktorom všetci účastníci dostávali otvorenú liečbu Repathou buď ďalšie 4 roky (OSLER), alebo 2 roky (OSLER-2).

V štúdiu OSLER bolo zaradených spolu 1 324 pacientov. Repatha v dávke 420 mg raz mesačne významne znížila LDL-C od začiatku liečby do 12. týždňa a 52. týždňa v porovnaní s kontrolnou skupinou (nominálna hodnota  $p < 0,001$ ). Liečebné účinky sa udržali 272 týždňov, ako dokazuje zníženie LDL-C od 12. týždňa v materskej štúdiu do 260. týždňa v otvorenom predĺžení štúdie. V štúdiu OSLER-2 bolo zaradených spolu 3 681 pacientov. Repatha významne znížila LDL-C od začiatku liečby do 12. týždňa a 48. týždňa v porovnaní s kontrolnou skupinou (nominálna hodnota  $p < 0,001$ ). Liečebné účinky sa udržali, ako dokazuje zníženie LDL-C od 12. týždňa do 104. týždňa v otvorenom predĺžení štúdie. Repatha významne znížila TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG a Lp(a) a zvýšila HDL-C a ApoA1 od začiatku liečby do 52. týždňa v štúdiu OSLER a do 48. týždňa v štúdiu OSLER-2 v porovnaní s kontrolnou skupinou (nominálna hodnota  $p < 0,001$ ). LDL-C a ďalšie lipidové parametre sa vrátili k východiskovým hodnotám do 12 týždňov po prerušení liečby Repathou na začiatku štúdie OSLER alebo OSLER-2 bez dôkazu tzv. rebound fenoménu.

TAUSSIG bolo multicentrické, otvorené, 5-ročné predĺženie štúdie, v ktorom sa hodnotila dlhodobá bezpečnosť a účinnosť Repathy ako adjuvantnej liečby k inej liečbe znižujúcej lipidy u pacientov so závažnou familiárnou hypercholesterolémiou (FH) vrátane homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie. Do štúdie TAUSSIG bolo zaradených spolu 194 pacientov so závažnou familiárnou hypercholesterolémiou (nehomozygotnou FH) a 106 pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. Všetci pacienti v štúdiu boli primárne liečení Repathou v dávke 420 mg raz mesačne okrem pacientov, ktorí pri zaradovaní dostávali aferézu lipidov a s Repathou začali v dávke 420 mg jedenkrát každé 2 týždne. Frekvencia dávkovania u pacientov bez aferézy sa mohla titrovať nahor až do 420 mg jedenkrát každé 2 týždne na základe odpovede LDL-C a hladín PCSK9. Dlhodobé používanie Repathy preukázalo pretrvávajúci liečebný účinok, o čom svedčí zníženie LDL-C u pacientov so závažnou familiárnou hypercholesterolémiou (nehomozygotnou FH) (tabuľka 5).

Aj zmeny v ďalších lipidových parametroch (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C a ApoB/ApoA1) preukázali pretrvávajúci účinok dlhodobého podávania Repathy u pacientov so závažnou familiárnou hypercholesterolémiou (nehomozygotnou FH).

**Tabuľka 5. Účinok evolokumabu na LDL-C u pacientov so závažnou familiárnou hypercholesterolémiou (nehomozygotnou FH) – priemerná percentuálna zmena od začiatku liečby do 216. týždňa OPŠ (a súvisiaci 95 % CI)**

Populácia pacientov (N)	12. týždeň OPŠ (n = 191)	24. týždeň OPŠ (n = 191)	36. týždeň OPŠ (n = 187)	48. týždeň OPŠ (n = 187)	96. týždeň OPŠ (n = 180)	144. týždeň OPŠ (n = 180)	192. týždeň OPŠ (n = 147)	216. týždeň OPŠ (n = 96)
Závažná FH (nehomozygotná FH) (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: OPŠ = otvorené predĺženie štúdie, N (n) = počet hodnotiteľných pacientov (N) a pacientov s hodnotami LDL pozorovanými na osobitnej naplánovanej návšteve (n) v skupine so závažnou familiárnou hypercholesterolémiou (nehomozygotnou FH) na záverečnú analýzu.

Dlhodobá bezpečnosť pretrvávajúcich veľmi nízkych hladín LDL-C (t. j.  $< 0,65$  mmol/l [ $< 25$  mg/dl]) ešte nebola stanovená. Dostupné údaje preukazujú, že medzi profilmí bezpečnosti u pacientov s hladinami LDL-C  $< 0,65$  mmol/l a profilmí bezpečnosti v prípade vyšších hodnôt LDL-C nie sú klinicky významné rozdiely, pozri časť 4.8.

## Liečba homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie

TESLA bola medzinárodná, multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná 12-týždňová štúdia so 49 pacientmi s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 12 až 65 rokov. Repatha v dávke 420 mg raz mesačne ako adjuvantná liečba k inej liečbe znižujúcej lipidy (napr. statíny, sekvestranty žľočových kyselín) významne znížila LDL-C a ApoB po 12. týždni v porovnaní s placebom ( $p < 0,001$ ) (tabuľka 6). Aj zmeny v ďalších lipidových parametroch (TC, non-HDL-C, TC/HDL-C a ApoB/ApoA1) preukázali liečebný účinok podávania Repathy pacientom s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou.

**Tabuľka 6. Liečebné účinky evolokumabu v porovnaní s placebom u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou – priemerná percentuálna zmena od začiatku liečby do 12. týždňa (% , 95 % CI)**

Štúdia	Dávko- vací režim	LDL-C (%)	Non- HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL- C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Pomer TC/ HDL-C %	Pomer ApoB/ ApoA1 %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 <sup>b</sup> (-45, -19)	-30 <sup>a</sup> (-42, -18)	-23 <sup>b</sup> (-35, -11)	-27 <sup>a</sup> (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, 16)	-26 <sup>a</sup> (-38, -14)	-28 <sup>a</sup> (-39, -17)

Legenda: HoFH = homozygotná familiárna hypercholesterolémia, QM = raz mesačne, a nominálna hodnota  $p < 0,001$  pri porovnaní s placebom, b hodnota  $p < 0,001$  pri porovnaní s placebom.

## Dlhodobá účinnosť pri homozygotnej familiárnej hypercholesterolémii

V štúdiu TAUSSIG dlhodobé používanie Repathy preukázalo trvalý liečebný účinok, o čom svedčí zníženie LDL-C približne o 20 % až 30 % u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, ktorí nie sú liečení aferézou, a približne o 10 % až 30 % u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, ktorí sú liečení aferézou (tabuľka 7). Aj zmeny v ďalších lipidových parametroch (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C a ApoB/ApoA1) preukázali pretrvávajúci účinok dlhodobého podávania Repathy u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. Zníženie LDL-C a zmeny ďalších lipidových parametrov u 14 dospievajúcich pacientov (vo veku  $\geq 12$  až  $< 18$  rokov) s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sú porovnateľné so znížením LDL-C a zmenami ďalších lipidových parametrov v celkovej populácii pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou.

**Tabuľka 7. Účinok evolokumabu na LDL-C u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou – priemerná percentuálna zmena od začiatku liečby do 216. týždňa OPŠ (a súvisiaci 95 % CI)**

Populácia pacientov (N)	12. týždeň OPŠ	24. týždeň OPŠ	36. týždeň OPŠ	48. týždeň OPŠ	96. týždeň OPŠ	144. týždeň OPŠ	192. týždeň OPŠ	216. týždeň OPŠ
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 aferézy (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)
S aferézou (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: OPŠ = otvorené predĺženie štúdie; N (n) = počet hodnotiteľných pacientov (N) a pacientov s hodnotami LDL pozorovanými na osobitnej naplánovanej návšteve (n) v skupine s HoFH na záverečnú analýzu.

## Účinnok na podstatu aterosklerotického ochorenia

Účinky Repathy v dávke 420 mg raz mesačne na podstatu aterosklerotického ochorenia, stanovené na základe intravaskulárneho ultrazvuku (intravascular ultrasound, IVUS), sa vyhodnocovali v 78-týždňovej dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s 968 pacientmi s ochorením koronárnych artérií na stabilnej optimálnej liečbe statínmi. Repatha znížila tak percentuálny objem aterómu (percent atheroma volume, PAV; 1,01 % [95 % CI 0,64; 1,38],  $p < 0,0001$ ), ako aj celkový objem aterómu (total atheroma volume, TAV; 4,89 mm<sup>3</sup> [95 % CI 2,53; 7,25],  $p < 0,0001$ ) v porovnaní s placebom. Regresia aterosklerózy sa pozorovala u 64,3 % (95 % CI 59,6; 68,7) pacientov dostávajúcich Repathu a u 47,3 % (95 % CI 42,6; 52,0) pacientov dostávajúcich placebo pri meraní pomocou PAV. Pri meraní pomocou TAV sa aterosklerotická regresia pozorovala u 61,5 % (95 % CI 56,7; 66,0) pacientov dostávajúcich Repathu a u 48,9 % (95 % CI 44,2; 53,7) pacientov dostávajúcich placebo. Štúdia neskúmala koreláciu medzi regresiou aterosklerotického ochorenia a kardiovaskulárnymi príhodami.

## Zníženie kardiovaskulárneho rizika u dopelých s preukázaným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením

Štúdia hodnotiaca klinické výsledky Repathy (FOURIER) bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia zameraná na udalosti s 27 564 pacientmi vo veku od 40 do 86 rokov (priemerný vek 62,5 roka), s preukázaným aterosklerotickým KV ochorením; 81 % malo predchádzajúci infarkt myokardu (IM), 19 % malo predchádzajúcu mozgovú príhodu a 13 % malo ochorenie periférnych artérií. Vyše 99 % pacientov užívalo stredne dávkovaný až vysoko dávkovaný statín a najmenej jeden ďalší kardiovaskulárny liek, ako sú protidoštičkové lieky, betablokátory, inhibitory ACE alebo blokátory angiotenzínových receptorov; medián (Q1, Q3) východiskovej hodnoty LDL-C bol 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). Absolútne KV riziko bolo v liečebných skupinách vyvážené, okrem indexovej udalosti mali všetci pacienti aspoň 1 veľký alebo 2 menšie KV rizikové faktory; 80 % trpelo hypertenziou, 36 % malo diabetes mellitus a 28 % boli každodenní fajčiari. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na používanie buď Repathy (140 mg každé dva týždne alebo 420 mg raz mesačne) alebo zodpovedajúceho placebo; priemerné trvanie ďalšieho sledovania pacientov bolo 26 mesiacov.

V priebehu štúdie sa pozorovalo významné zníženie LDL-C s dosiahnutým mediánom rozpätia LDL-C 0,8 až 0,9 mmol/l pri každom hodnotení; 25 % pacientov dosiahlo koncentráciu LDL-C menšiu ako 0,5 mmol/l. Napriek dosiahnutým veľmi nízkym hladinám LDL-C neboli pozorované žiadne nové problémy z hľadiska bezpečnosti (pozri časť 4.8); frekvencie novovzniknutého diabetu a kognitívnych príhod boli porovnateľné u pacientov, ktorí dosiahli hladiny LDL-C < 0,65 mmol/l a u pacientov s vyššími hladinami LDL-C.

Repatha významne znížila riziko kardiovaskulárných príhod definované ako kombinovaný koncový ukazovateľ času do prvého KV úmrtia, IM, mozgovej príhody, koronárnej revaskularizácie alebo hospitalizácie pre nestabilnú anginu pectoris (pozri tabuľku 8); Kaplanove-Meierove krivky pre primárne a kľúčové sekundárne kombinované koncové ukazovatele sa oddelili približne za 5 mesiacov (pozri obrázok 1, trojročnú Kaplanovu-Meierovu krivku pre MACE (Major Adverse Cardiovascular Events, závažné nežiaduce srdcovo-cievne príhody)). Relatívne riziko kombinovaného koncového ukazovateľa MACE (KV úmrtie, IM alebo mozgová príhoda) bolo významne znížené o 20 %. Účinnok liečby bol konzistentný vo všetkých podskupinách (vrátane veku, typu ochorenia, východiskových hodnôt LDL-C, východiskovej dávky statínu, užívania ezetimibu a cukrovky) a bol spôsobený znížením rizika infarktu myokardu, mozgovej príhody a koronárnej revaskularizácie; nebol zaznamenaný žiadny významný rozdiel v kardiovaskulárnej mortalite alebo v celkovej mortalite, štúdia však nebola navrhnutá na zistenie tohto rozdielu.

**Tabuľka 8. Účinok evolokumabu na závažné kardiovaskulárne príhody**

	<b>Placebo (N = 13 780) n (%)</b>	<b>Evolokumab (N = 13 784) n (%)</b>	<b>Pomer rizík<sup>a</sup> (95 % CI)</b>	<b>p-hodnota<sup>b</sup></b>
MACE+ (kombinovaný ukazovateľ MACE, koronárnej revaskularizácie alebo hospitalizácie pre nestabilnú anginu pectoris)	1 563 (11,34)	1 344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
MACE (kombinovaný ukazovateľ KV úmrtia, IM alebo mozgovej príhody)	1 013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Kardiovaskulárne úmrtie	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Celková mortalita	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
Infarkt myokardu (fatálny/nefatálny)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001 <sup>c</sup>
Mozgová príhoda (fatálna/nefatálna) <sup>d</sup>	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101 <sup>c</sup>
Koronárna revaskularizácia	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001 <sup>c</sup>
Hospitalizácia pre nestabilnú anginu pectoris <sup>e</sup>	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

<sup>a</sup> Na základe Coxovho modelu stratifikovaného podľa randomizačných stratifikačných faktorov zhromaždených prostredníctvom IVRS (Interactive Voice Response System, systém interaktívnej hlasovej komunikácie).

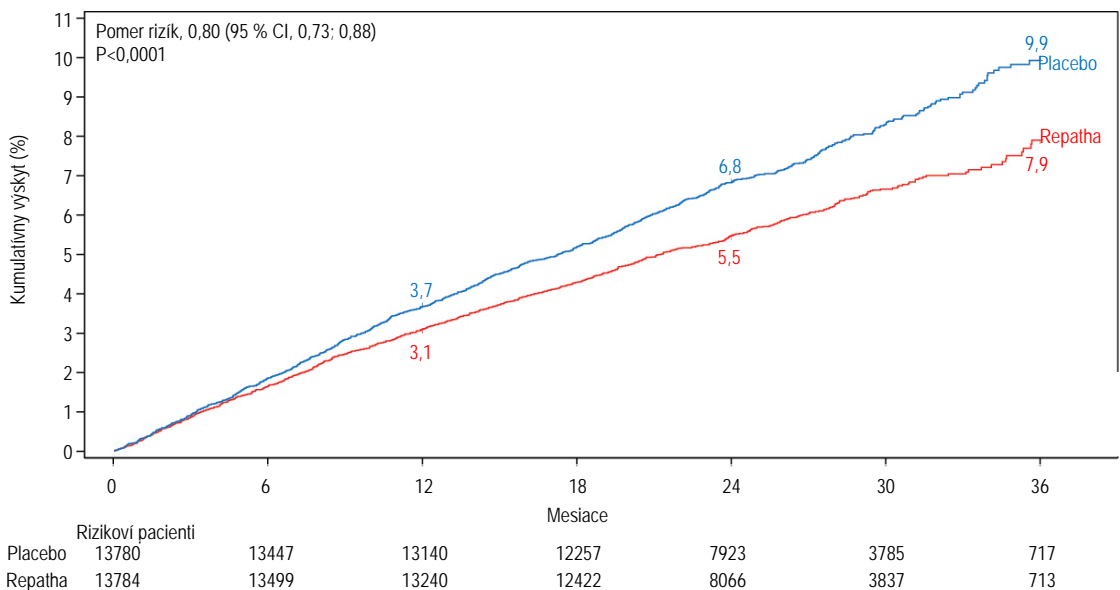
<sup>b</sup> Dvojstranný log-rank test stratifikovaný podľa randomizačných stratifikačných faktorov zhromaždených prostredníctvom IVRS.

<sup>c</sup> Nominálny význam.

<sup>d</sup> Účinok liečby na mozgovú príhodu bol spôsobený znížením rizika ischemickej mozgovej príhody; nezistil sa žiadny účinok na hemoragickú mozgovú príhodu alebo mozgovú príhodu bližšie neurčeného pôvodu.

<sup>e</sup> Hnodnotenie času do hospitalizácie pre nestabilnú anginu pectoris bolo ad hoc.

**Obrázok 1. Čas do udalosti MACE (kombinovaný ukazovateľ KV úmrtia, IM alebo mozgovej príhody); 3-ročná Kaplanova-Meierova krivka**



### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Repathou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe zmiešanej dyslipidémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad povinnosti predložiť výsledky štúdií s Repathou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe zvýšeného cholesterolu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

O používaní Repathy v pediatrickej populácii sú dostupné obmedzené údaje. Do klinických skúšaní bolo zaradených štrnásť dospelých pacientov vo veku  $\geq 12$  až  $< 18$  rokov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. Medzi dospelými pacientmi a dospelými pacientmi s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia a distribúcia

Po jednej subkutánnej dávke 140 mg alebo 420 mg evolokumabu podanej zdravým dospelým sa stredná hodnota maximálnych sérových koncentrácií dosiahla za 3 až 4 dni. Podanie jednorazovej subkutánnej dávky 140 mg viedlo k priemernej hodnote  $C_{max}$  (SD, štandardná odchýlka) 13,0 (10,4)  $\mu\text{g/ml}$  a priemernej hodnote  $AUC_{last}$  (SD) 96,5 (78,7)  $\text{deň}\cdot\mu\text{g/ml}$ . Podanie jednorazovej subkutánnej dávky 420 mg viedlo k priemernej hodnote  $C_{max}$  (SD) 46,0 (17,2)  $\mu\text{g/ml}$  a priemernej hodnote  $AUC_{last}$  (SD) 842 (333)  $\text{deň}\cdot\mu\text{g/ml}$ . Tri subkutánne 140 mg dávky boli biologicky rovnocenné s jednorazovou subkutánnou 420 mg dávkou. Absolútna biologická dostupnosť po podaní s.c. dávok sa na základe farmakokinetických modelov stanovila na 72 %.

Po jednorazovej intravenózne 420 mg dávke evolokumabu sa priemerný (SD) objem distribúcie v rovnovážnom stave odhadol na 3,3 (0,5) l, čo nasvedčuje, že evolokumab má obmedzenú distribúciu v tkanivách.

### Biotransformácia

Evolokumab tvoria výhradne aminokyseliny a sacharidy ako prirodzený imunoglobulín a nie je pravdepodobné, že by bol eliminovaný prostredníctvom metabolických mechanizmov pečene. Predpokladá sa, že jeho metabolizmus a eliminácia sledujú dráhy klirensu imunoglobulínu, čo vedie k degradácii na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

### Eliminácia

Odhaduje sa, že evolokumab má účinný polčas 11 až 17 dní.

U pacientov s primárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou, ktorí užívali vysoké dávky statínov, bola systémová expozícia evolokumabu mierne nižšia ako u pacientov užívajúcich statíny v nízkej až stredne veľkej dávke (pomer  $AUC_{last}$  0,74 [90 % CI 0,29; 1,9]). Približne 20 % zvýšenie klirensu je sčasti sprostredkované statínmi zvyšujúcimi koncentráciu PCSK9, čo neovplyvnilo nepriaznivo farmakodynamický účinok evolokumabu na lipidy. Populačná farmakokinetická analýza nepreukázala výrazné rozdiely v koncentráciách evolokumabu v sére u hypercholesterolemických pacientov (non-familiárna hypercholesterolémia alebo familiárna hypercholesterolémia), ktorí súbežne dostávali statíny.

### Linearita/nelinearita

Po jednorazovej 420 mg intravenózne dávke bol priemerný (SD) systémový klirens odhadnutý na 12 (2) ml/h. V klinických štúdiách s opakovaným subkutánnym podávaním dávok počas 12 týždňov sa pozorovalo zvýšenie expozície úmerne s dávkou pri dávkovaní 140 mg a viac. Približne dvoj- až trojnásobná kumulácia sa pozorovala v minimálnych sérových koncentráciách ( $C_{min}$  (SD) 7,21 (6,6)) po 140 mg dávkach každé 2 týždne alebo po 420 mg dávkach podaných mesačne ( $C_{min}$  (SD) 11,2 (10,8)) a minimálne sérové koncentrácie dosiahli rovnovážny stav po 12 týždňoch podávania dávok.

V sérových koncentráciách sa za obdobie 124 týždňov nepozorovali zmeny závislé od času.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Údaje z klinických štúdií s evolokumabom neodhalili žiadny rozdiel vo farmakokinetike evolokumabu u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek oproti pacientom bez poruchy funkcie obličiek.

V klinickom skúšaní s 18 pacientmi s normálnou funkciou obličiek (odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie [eGFR]  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 6), so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 6) alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu (ESRD) liečených hemodialýzou (n = 6), expozícia neviazanému evolokumabu podľa posúdenia na základe hodnoty C<sub>max</sub> po jednej 140 mg subkutánnej dávke bola nižšia o 30 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a o 45 % u pacientov s ESRD liečených hemodialýzou. Podľa posúdenia na základe hodnoty AUC<sub>last</sub> bola expozícia nižšia o približne 24 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a o približne 45 % u pacientov s ESRD liečených hemodialýzou. Presný mechanizmus farmakokinetických (PK) rozdielov nie je známy, rozdiely v telesnej hmotnosti však tieto rozdiely nemôžu vysvetliť. Pri interpretácii výsledkov je potrebné zohľadniť niektoré faktory vrátane malej veľkosti vzorky a veľkej variability medzi účastníkmi. Farmakodynamika a bezpečnosť evolokumabu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a s ESRD bola podobná ako v prípade pacientov s normálnou funkciou obličiek. Nevyskytli sa ani žiadne klinicky významné rozdiely v prípade zníženia hodnoty LDL-C. Z toho dôvodu nie je v prípade pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek či pacientov s ESRD liečených hemodialýzou potrebná úprava dávky.

### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (triedy A podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná úprava dávky. Jednorazové 140 mg subkutánne dávky evolokumabu sa skúmali u 8 pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, u 8 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a u 8 zdravých účastníkov. Zistilo sa, že expozícia evolokumabu je približne o 40 % – 50 % nižšia v porovnaní so zdravými účastníkmi. Zistilo sa však, že východiskové hladiny PCSK9 a stupeň a časový priebeh neutralizácie PCSK9 sú podobné medzi pacientmi s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene a zdravými dobrovoľníkmi. To malo za následok podobný časový priebeh a podobnú mieru absolútneho zníženia LDL-C. Evolokumab sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (triedy C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) (pozri časť 4.4).

### Telesná hmotnosť

Telesná hmotnosť bola v populačnej PK analýze významným kovariátom ovplyvňujúcim minimálne koncentrácie evolokumabu, vplyv na zníženie LDL-C sa však nepozoroval. Po opakovanom subkutánnom podaní dávky 140 mg každé 2 týždne boli minimálne koncentrácie v 12. týždni o 147 % vyššie u pacientov vážiacich 69 kg a o 70 % nižšie u pacientov vážiacich 93 kg ako u typického účastníka vážiaceho 81 kg. Menší vplyv telesnej hmotnosti sa pozoroval pri opakovanom subkutánnom podaní evolokumabu v dávke 420 mg mesačne.

### Iné osobitné populácie

Populačné farmakokinetické analýzy nasvedčujú, že z hľadiska veku, rasy alebo pohlavia nie sú potrebné úpravy dávky. Farmakokinetiku evolokumabu ovplyvnila telesná hmotnosť bez významného účinku na zníženie LDL-C. Preto na základe telesnej hmotnosti nie sú potrebné úpravy dávky.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Evolokumab nebol karcinogénny pri škrečkoch s expozíciami oveľa vyššími ako u pacientov, ktorí dostávajú evolokumab v dávke 420 mg raz mesačne. Mutagénny potenciál evolokumabu sa nehodnotil.



Pri škrečkoch a opiciach rodu cynomolgus s expozíciami oveľa vyššími ako u pacientov, ktorí dostávali evolokumab v dávke 420 mg raz mesačne, sa nepozoroval žiadny účinok na samčiu alebo samičiu fertilitu.

Pri opiciach rodu cynomolgus s expozíciami oveľa vyššími ako u pacientov, ktorí dostávali evolokumab v dávke 420 mg raz mesačne, sa nepozoroval žiadny účinok na embryonálno-fetálny alebo postnatálny vývoj (do veku 6 mesiacov).

Okrem zníženej protilátkovej odpovede závislej od T-lymfocytov pri opiciach rodu cynomolgus imunizovaných hemocyanínom KLH (keyhole limpet hemocyanin) po 3 mesiacoch liečby evolokumabom sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky pri škrečkoch (až 3 mesiace) a opiciach rodu cynomolgus (až 6 mesiacov) s expozíciami oveľa vyššími ako u pacientov, ktorí dostávali evolokumab v dávke 420 mg raz mesačne. V týchto štúdiách sa pozoroval zamýšľaný farmakologický účinok zníženého sérového LDL-C a celkového cholesterolu a po ukončení liečby bol reverzibilný.

V kombinácii s rosuvastatínom za 3 mesiace sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky pri opiciach rodu cynomolgus s expozíciami oveľa vyššími ako u pacientov, ktorí dostávali evolokumab v dávke 420 mg raz mesačne. Zníženia sérového LDL-C a celkového cholesterolu boli výraznejšie ako zníženia pozorované už v minulosti s evolokumabom samotným a po ukončení liečby boli reverzibilné.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

prolín  
ľadová kyselina octová  
polysorbát 80  
hydroxid sodný (na úpravu PH)  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

3 roky.

Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

3 roky.

Repatha 420 mg injekčný roztok v náplni

2 roky.

Po vybratí z chladničky sa Repatha môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) v pôvodnom obale a musí sa použiť v priebehu 1 mesiaca.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

#### Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

#### Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

#### Repatha 420 mg injekčný roztok v náplni

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Jeden ml roztoku v jednorazovej naplnenej injekčnej striekačke zo skla typu I a s ihlou hrúbky 27 G z nehrdzavejúcej ocele.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky je zo suchého prírodného kaučuku (derivát latexu, pozri časť 4.4).

Balenie po jednej naplnenej injekčnej striekačke.

#### Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Jeden ml roztoku v jednorazovom naplnenom pere zo skla typu I a s ihlou hrúbky 27 G z nehrdzavejúcej ocele.

Kryt ihly naplneného pera je zo suchého prírodného kaučuku (derivát latexu, pozri časť 4.4).

Balenia po jednom, dvoch, troch naplnených perách alebo multibalenie obsahujúce 6 (3 balenia po 2) naplnených pier.

#### Repatha 420 mg injekčný roztok v náplni

3,5 ml roztoku v jednorazovej náplni z cykloolefínového polyméru s elastomérovou membránou a piestom ako materiálmi, ktoré sa dostanú do kontaktu s liekom, a s viečkom zo živice. Súčasťou náplne je výsuvný skrutkový mechanizmus. K zostave náplne je pribalená pomôcka na podávanie. Materiál pre dráhu tekutiny v pomôcke na dávkovanie je z nehrdzavejúcej ocele a polyvinylchloridu bez DEHP, s ihlou hrúbky 29 G z nehrdzavejúcej ocele. Pomôcka na podávanie obsahuje batérie s oxidom strieborným-zinkom, ako aj lepiacu náplast zhotovenú z polyesterovej pásky s akrylátovým lepidlom. Pomôcka na podávanie je určená na použitie iba s dodanou zostavou náplne, ktorá je naplnená 3,5 ml roztoku.

Balenie po jednej náplni/automatizovanom minidávkovači alebo multibalenie troch (3 x 1) náplní/automatizovaných minidávkovačov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pred podaním sa má roztok skontrolovať. Roztok sa nesmie aplikovať, ak obsahuje čiastočky, je zakalený alebo zmenil farbu. Pred aplikáciou injekcie je potrebné nechať liek dosiahnuť izbovú teplotu (do 25 °C), aby ste predišli nepríjemnému pocitu v mieste vpichu. Musí sa aplikovať celý obsah.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

EU/1/15/1016/001 - 1 naplnená injekčná striekačka

Repatha 140 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

EU/1/15/1016/002 - 1 naplnené pero  
EU/1/15/1016/003 - 2 naplnené perá  
EU/1/15/1016/004 - 3 naplnené perá  
EU/1/15/1016/005 - 6 (3 x 2) naplnených pier (multibalenie)

Repatha 420 mg injekčný roztok v náplni

EU/1/15/1016/006 - 1 náplň s pribaleným automatizovaným minidávkovačom  
EU/1/15/1016/007 - 3 (3 x 1) náplne s pribalenými automatizovanými minidávkovačmi (multibalenie)

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. júla 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

apríl 2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.