

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Repatha 420 mg инжекционен разтвор в патрон

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 140 mg еволокумаб (evolocumab) в 1 ml разтвор.

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 140 mg еволокумаб (evolocumab) в 1 ml разтвор.

Repatha 420 mg инжекционен разтвор в патрон

Всеки патрон съдържа 420 mg еволокумаб (evolocumab) в 3,5 ml разтвор (120 mg/ml).

Repatha е човешко моноклонално антитяло IgG2, произведено в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SureClick)

Инжекционен разтвор (инжекция) (автоматичен минидозатор)

Разтворът е бистър до опалесциращ, безцветен до жълтеникав на цвят и практически не съдържа видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

Repatha е показан при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, както и при педиатрични пациенти на възраст 10 и повече години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към диетата:

- в комбинация със статин или статин с други понижаващи липидите лечения при пациенти, които не могат да достигнат прицелните стойности на LDL-C с максималната поносима доза статин или,
- самостоятелно или в комбинация с други понижаващи липидите лечения при пациенти, които имат непоносимост към статини, или при които приложението на статин е противопоказано.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Repatha е показан при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 10 и повече години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия в комбинация с други понижаващи липидите лечения.

Атеросклеротична сърдечносъдова болест

Repatha е показан при възрастни с установена или с висок риск за атеросклеротична сърдечносъдова болест за намаляване на сърдечносъдовия риск чрез понижаване на нивата на LDL-C, като допълнение към коригирането на други рискови фактори:

- в комбинация с максималната поносима доза статин със или без други понижаващи липидите лечения, или
- самостоятелно или в комбинация с други понижаващи липидите лечения при пациенти, които имат непоносимост към статини, или при които употребата на статини е противопоказана.

За резултатите от проучването относно ефектите върху LDL-C, сърдечносъдовите събития и изпитваните популации, вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на лечение с еволокумаб, трябва да се изключат вторични причини за хиперлипидемия или смесена дислипидемия (напр. нефротичен синдром, хипотиреоидизъм).

Дозировка

Първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия (включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия)

Възрастни и педиатрични пациенти (на възраст 10 и повече години)

Препоръчителната доза еволокумаб е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно; двете дози са клинично еквивалентни.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 10 и повече години

Препоръчителната начална доза е 420 mg веднъж месечно. След 12 седмици на лечение, честотата на приема може да се титрира до 420 mg веднъж на всеки 2 седмици, ако не се постигне клинично значим отговор. Пациентите на афереза може да започнат лечение с 420 mg на всеки две седмици, в съответствие с тяхната схема на афереза.

Атеросклеротична сърдечносъдова болест при възрастни

Препоръчителната доза еволокумаб е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно; двете дози са клинично еквивалентни.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (възраст ≥ 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане, вижте точка 4.4 за пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Repatha не са установени при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HeFH) или хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH) на възраст под 10 години, или при педиатрични пациенти с други видове хиперлипидемия.

Начин на приложение

Подкожно приложение.

Еволокумаб е за подкожно инжектиране в областта на корема, бедрото или горната част на ръката. Местата на инжектиране трябва да се сменят и инжекциите не трябва да се поставят в места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда.

Еволокумаб не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Дозата от 140 mg трябва да се достави като се използва една предварително напълнена спринцовка.

Дозата от 420 mg трябва да се достави като се използват три предварително напълнени спринцовки, приложени последователно в рамките на 30 минути.

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Дозата от 140 mg трябва да се достави като се използва една предварително напълнена писалка.

Дозата от 420 mg трябва да се достави като се използват три предварително напълнени писалки, приложени последователно в рамките на 30 минути.

Repatha 420 mg инжекционен разтвор в патрон

Дозата от 420 mg трябва да се достави като се използва един патрон с автоматичен минидозатор.

Repatha е предназначен за самостоятелно приложение от пациента след подходящо обучение. Приложението на еволокумаб може да се извърши и от лице, което е обучено да прилага продукта.

Само за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Чернодробно увреждане

При пациенти с умерено чернодробно увреждане се наблюдава намаляване на общата експозиция на еволокумаб, което може да доведе до намален ефект върху понижаването на LDL-C. Затова може да е необходимо внимателно наблюдение на тези пациенти.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) не са проучвани (вж. точка 5.2). Еволокумаб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Сух естествен каучук

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Капачката на иглата на стъклената предварително напълнена спринцовка е направена от сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини тежки алергични реакции.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са извършвани проучвания за взаимодействията.

Фармакокинетичното взаимодействие между статини и еволокумаб е оценено в клиничните изпитвания. При пациенти, които приемат едновременно статини е наблюдавано приблизително 20% повишение на клирънса на еволокумаб. Този повишен клирънс отчасти е медиран от статините чрез повишаване на концентрацията на пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9), което не повлиява неблагоприятно фармакодинамичния ефект на еволокумаб върху липидите. Не е необходимо коригиране на дозата на статина, когато се използва в комбинация с еволокумаб.

Не са провеждани проучвания за фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия между еволокумаб и липидопонижаващи лекарствени продукти, освен статини и езетимиб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на Repatha при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Repatha не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с еволокумаб.

Кърмене

Не е известно дали еволокумаб се екскретира в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Repatha, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на еволокумаб върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват ефекти върху крайните точки за фертилитета при много по-високи нива на

експозиция [площ под кривата „концентрация-време“ (AUC)], отколкото при пациенти, получаващи еволокумаб в доза 420 mg веднъж месечно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Repatha не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при препоръчителните дози са назофарингит (7,4%), инфекция на горните дихателни пътища (4,6%), болка в гърба (4,4%), артралгия (3,9%), грип (3,2%) и реакции на мястото на инжектиране (2,2%). Профилът на безопасност при популацията с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е в съответствие с този при популацията с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени в основните контролирани клинични изпитвания и спонтанни съобщения са изброени по системно-органен клас и честота в таблица 1 по-долу, с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 1. Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA (SOC)	Нежелани реакции	Категория честота
Инфекции и инфестации	Грип	Чести
	Назофарингит	Чести
	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Чести
	Обрив	Чести
	Уртикария	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиоедем	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	Чести
	Артралгия	Чести
	Миалгия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране ¹	Чести
	Грипоподобно заболяване	Нечести

¹ Вижте раздел „Описание на избрани нежелани реакции“.

Профилът на безопасност е в съответствие при участниците с LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) или < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) след изходното ниво в сравнение с участниците с по-висок LDL-C (≥ 40 mg/dl [1,03 mmol/l]) след изходното ниво, като медианата (Q1, Q3) на експозицията на Repatha е 84,2 (78,1, 89,8) месеца при участници, които продължават приема на Repatha, и 59,8 (52,8, 60,3) месеца при участници, приемащи плацебо, които са преминали към Repatha в откритото продължение на проучването.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

Най-честите реакции на мястото на инжектиране са посиняване, еритем, кръвоизлив, болка на мястото на инжектиране и оток.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Repatha са установени при педиатрични пациенти с хетерозиготна и хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Проведено е клинично проучване за оценка на ефектите на Repatha при 158 педиатрични пациенти на възраст от ≥ 10 до < 18 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Не са идентифицирани нови опасения относно безопасността и данните за безопасността в тази педиатрична популация са в съответствие с известния профил на безопасност на продукта при възрастни с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Двадесет и шест педиатрични пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са лекувани с Repatha в клинични проучвания, проведени при пациенти на възраст от ≥ 10 до < 18 години. Не е наблюдавана разлика в безопасността между педиатрични и възрастни пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Популация в старческа възраст

От общо 24 671 пациенти, лекувани с еволокумаб в двойнослепи клинични проучвания, 11 126 (45,1%) са на възраст ≥ 65 години, а 2 132 (8,6%) са на възраст ≥ 75 години. Не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между тези пациенти и по-млади пациенти.

Имуногенност

При клиничните проучвания, 0,3% от пациентите (48 от 17 992 пациенти), лекувани с най-малко една доза еволокумаб, са били положителни за поява на свързващи антитела. Пациентите, чийто серум е бил положителен за свързващи антитела, са изследвани допълнително за неутрализиращи антитела, като нито един от пациентите не е дал положителен резултат за неутрализиращи антитела. Наличието на свързващи антитела срещу еволокумаб не повлиява фармакокинетичния профил, клиничния отговор или безопасността на еволокумаб.

Появата на антитела срещу еволокумаб не е открита в клинични изпитвания при педиатрични пациенти, лекувани с Repatha.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са наблюдавани нежелани реакции при проучвания върху животни, при експозиции до 300 пъти по-високи от тези при пациенти, лекувани с еволокумаб в доза 420 mg веднъж месечно.

Няма специфично лечение за предозиране на еволокумаб. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки, съгласно изискванията.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: средства, понижаващи серумните липиди, други средства, понижаващи серумните липиди. АТС код: C10AX13

Механизъм на действие

Еволокумаб се свързва селективно с PCSK9 и предотвратява свързването на циркулиращия PCSK9 с рецептора за липопротеини с ниска плътност (LDLR) върху повърхността на чернодробните клетки, като по този начин предотвратява медираното от PCSK9 разграждане на LDLR. Повишаването на нивата на LDLR в черния дроб води до свързано намаляване на серумния LDL - холестерол (LDL-C).

Фармакодинамични ефекти

В клиничните изпитвания, еволокумаб намалява несвързания PCSK9, LDL-C, TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG и Lp(a), и повишава HDL-C и ApoA1 при пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия.

Еднократното подкожно приложение на еволокумаб 140 mg или 420 mg води до максимална супресия на циркулиращия несвързан PCSK9 след 4 часа, последвано от намаляване на LDL-C, достигащо среден надир на отговора съответно от 14 и 21 дни. Промените в несвързания PCSK9 и серумните липопротеини са обратими при преустановяване на приложението на еволокумаб. Не се наблюдава увеличаване на несвързания PCSK9 или LDL-C над изходното ниво по време на очистването на еволокумаб, което показва, че не се появяват компенсаторни механизми за увеличаване на образуването на PCSK9 и LDL-C по време на лечението.

Схеми с подкожно приложение на 140 mg на всеки две седмици и 420 mg веднъж месечно са равностойни по отношение на средното понижаване на LDL-C (средна стойност на седмици 10 и 12), и водят съответно до -72% и -57% от изходното ниво в сравнение с плацебо. Лечението с еволокумаб води до подобно понижаване на LDL-C, когато се използва самостоятелно или в комбинация с други терапии за понижаване на липидите.

Клинична ефикасност при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

Намаляване на LDL-C приблизително с 55% до 75% се постига с еволокумаб още на 1-та седмица и се поддържа в хода на дългосрочно лечение. Максимален отговор като цяло се постига в рамките на 1 до 2 седмици след приложение на 140 mg на всеки 2 седмици и 420 mg веднъж месечно. Еволокумаб е ефективен при всички подгрупи в сравнение с плацебо и езетимиб, без да са наблюдавани съществени различия между подгрупите като възраст, раса, пол, регион, индекс на телесна маса, риск според Националната обучителна програма за холестерола, тютюнопушене в момента, изходни рискови фактори за коронарна болест на сърцето (ИБС), фамилна анамнеза за преждевременна ИБС, статус на глюкозен толеранс (т.е. заразен диабет тип 2, метаболитен синдром или нито едно от двете), хипертония, доза на статина и интензитет, несвързан изходен PCSK9, изходни стойности на LDL-C и изходни стойности на триглицеридите (TG).

При 80-85% от всички пациенти с първична хиперхолестеролемия, лекувани с която и да е доза, еволокумаб показва $\geq 50\%$ средно намаление на LDL-C на седмици 10 и 12. До 99% от пациентите, лекувани с която и да е от двете дози на еволокумаб постигат LDL-C $< 2,6$ mmol/l, и до 95% постигат средна стойност на LDL-C $< 1,8$ mmol/l на седмици 10 и 12.

Комбинация със статин и статин с други понижаващи липидите лечения

LAPLACE-2 е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, 12-седмично проучване при 1 896 пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, които са рандомизирани да получават еволокумаб в комбинация със статини (розувастатин, симвастатин или аторвастатин). Еволокумаб е сравним с плацебо за групите на розувастатин и симвастатин и сравним с плацебо и езетимиб за групата на аторвастатин.

Repatha значително намалява LDL-C от изходното ниво до средна стойност на седмици 10 и 12 в сравнение с плацебо за групите на розувастатин и симвастатин и в сравнение с плацебо и езетимиб за групата на аторвастатин ($p < 0,001$). Repatha значително намалява TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG и Lp(a) и повишава HDL-C от изходното ниво до средна стойност на седмици 10 и 12 в сравнение с плацебо за групите на розувастатин и симвастатин ($p < 0,05$) и значително намалява TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 и Lp(a) в сравнение с плацебо и езетимиб за групата на аторвастатин ($p < 0,001$) (вж. таблици 2 и 3).

RUTHERFORD-2 е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо контролирано, 12-седмично проучване при 329 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на понижаващи липидите лечения. Repatha значимо намалява LDL-C от изходното ниво до средна стойност на седмици 10 и 12 в сравнение с плацебо ($p < 0,001$). Repatha значимо намалява TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG и Lp(a) и повишава HDL-C и ApoA1 от изходното ниво до средна стойност на седмици 10 и 12, в сравнение с плацебо ($p < 0,05$) (вж. таблица 2).

Таблица 2. Ефекти от лечението с еволокумаб в сравнение с плацебо при пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия – средна процентна промяна от изходното ниво до средна стойност на седмици 10 и 12 (%; 95% CI)

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Съотношение TC/HDL-C %	Съотношение ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (комбинираните групи розувастатин, симвастатин и аторвастатин)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75, -69)	-60 ^b (-63, -58)	-56 ^b (-58, -53)	-41 ^b (-43, -39)	-30 ^b (-35, -25)	-18 ^b (-23, -14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, -13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, -42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-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 QM (N = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

Легенда: Q2W = веднъж на всеки 2 седмици, QM = веднъж месечно, HMD = Първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, HeFH = Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, ^a p стойност < 0,05 при сравнение с плацебо, ^b p стойност < 0,001 при сравнение с плацебо.

Пациенти с непоносимост към статини

GAUSS-2 е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, контролирано с езетимиб 12-седмично проучване при 307 пациенти, които са с непоносимост към статин или с непоносимост към ефективна доза статин. Repatha значимо намалява LDL-C, в сравнение с езетимиб ($p < 0,001$). Repatha значително намалява TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 и Lp(a), от изходното ниво до средна стойност на седмици 10 и 12, в сравнение с езетимиб ($p < 0,001$) (вж. таблица 3).

Лечение без статин

MENDEL-2 е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, контролирано с плацебо и езетимиб 12-седмично проучване на Repatha при 614 пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия. Repatha значимо намалява LDL-C от изходното ниво до средна стойност на седмици 10 и 12, в сравнение с плацебо и езетимиб ($p < 0,001$). Repatha значимо намалява TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 и Lp(a), от изходното ниво до средна стойност на седмици 10 и 12, в сравнение с плацебо и езетимиб ($p < 0,001$) (вж. таблица 3).

Таблица 3. Ефекти от лечението с еволокумаб в сравнение с езетимиб при пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия – средна процентна промяна от изходното ниво до средна стойност на седмици 10 и 12 (%; 95% CI)

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не - HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Съотношение TC/HDL-C %	Съотношение ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (комбиниран групи аторвастатин)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 ^b (-50, -37)	-34 ^b (-39, -30)	-34 ^b (-38, -30)	-23 ^b (-26, -19)	-30 ^b (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^b (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^b (4, 9)	-27 ^b (-30, -23)	-38 ^b (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 ^b (-51, -40)	-39 ^b (-43, -34)	-40 ^b (-44, -36)	-25 ^b (-29, -22)	-33 ^b (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^b (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 ^b (2, 11)	-30 ^b (-34, -26)	-42 ^b (-47, -38)
GAUSS-2 (непоносимост към статини)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (лечение при липса на статин)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

Легенда: Q2W = веднъж на всеки 2 седмици, QM = веднъж месечно, HMD = Първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, ^a p-стойност < 0,05 при сравнение с езетимиб, ^b p-стойност < 0,001 при сравнение с езетимиб, ^a номинална p-стойност < 0,001 при сравнение с езетимиб.

Дългосрочна ефикасност при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

DESCARTES е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо контролирано 52-седмично проучване при 901 пациенти с хиперлипидемия, които са получавали само диета, аторвастатин или комбинация от аторвастатин и езетимиб. Repatha 420 mg веднъж месечно значимо намалява LDL-C от изходното ниво до седмица 52 в сравнение с плацебо ($p < 0,001$). Ефектите от лечението се запазват в продължение на 1 година, както се вижда от намаляването на LDL-C на седмица 12 до седмица 52. Намаляването на LDL-C от изходното ниво до седмица 52 в сравнение с плацебо е налице при основните понижаващи липидите лечения, оптимизирани по отношение на LDL-C и сърдечносъдовия риск.

Repatha значимо намалява TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG и Lp(a), и повишава HDL-C и ApoA1 на седмица 52 в сравнение с плацебо ($p < 0,001$) (вж. таблица 4).

Таблица 4. Ефекти от лечението с еволокумаб в сравнение с плацебо при пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия – средна процентна промяна от изходното ниво до седмица 52 (%; 95% CI)

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	не-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Съотношение TC/HDL-C %	Съотношение ApoB/ApoA1 %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59 ^б (-64, -55)	-50 ^б (-54, -46)	-44 ^б (-48, -41)	-33 ^б (-36, -31)	-22 ^б (-26, -19)	-29 ^б (-40, -18)	5 ^б (3, 8)	-12 ^б (-17, -6)	3 ^а (1, 5)	-37 ^б (-40, -34)	-46 ^б (-50, -43)

Легенда: QM = веднъж месечно, ^а номинална р стойност < 0,001 при сравнение с плацебо, ^б р-стойност < 0,001 при сравнение с плацебо.

OSLER и OSLER-2 са две рандомизирани, контролирани, отворени разширени проучвания за оценка на дългосрочната безопасност и ефикасност на Repatha при пациенти, които са завършили лечението в „основното” проучване. Във всяко разширено проучване, пациентите са рандомизирани 2:1 да получават Repatha плюс стандартно лечение (група на еволокумаб) или стандартно лечение самостоятелно (контролна група) за първата година на изпитването. В края на първата година (52-ра седмица при OSLER и 48-ма седмица при OSLER-2), пациентите са били включени на Repatha в целия период, в който всички пациенти са получавали открито Repatha за още 4 години (OSLER) или 2 години (OSLER-2).

Общо 1 324 пациенти са включени в OSLER. Repatha 420 mg веднъж месечно значимо намалява LDL-C от изходното ниво до седмица 12 и седмица 52, в сравнение с контрола (номинална $p < 0,001$). Ефектите от лечението се запазват в продължение на 272 седмици, както се вижда от намаляването на LDL-C от седмица 12 в основното проучване до седмица 260 в отвореното разширено проучване. Общо 3 681 пациенти са включени в OSLER-2. Repatha значимо намалява LDL-C от изходното ниво до седмица 12 и седмица 48, в сравнение с контрола (номинална $p < 0,001$). Ефектите от лечението се запазват, както се вижда от намаляването на LDL-C от седмица 12 до седмица 104 в отвореното разширено проучване. Repatha значимо намалява TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG и Lp(a), и повишава HDL-C и ApoA1 от изходното ниво до седмица 52 в OSLER и до седмица 48 в OSLER-2, в сравнение с контрола (номинална $p < 0,001$). LDL-C и другите липидни показатели се връщат към изходните стойности в рамките на 12 седмици след прекратяване на Repatha в началото на OSLER или OSLER-2 без данни за ребаунд ефект.

TAUSSIG е многоцентрово, отворено, 5-годишно разширено проучване за оценка на дългосрочната безопасност и ефикасност на Repatha като допълнение към други понижаващи липидите лечения при пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия (FH), включително хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Общо 194 пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия (не-HoFH) и 106 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са включени в TAUSSIG. Всички пациенти в проучването са били лекувани първоначално с Repatha 420 mg веднъж месечно, с изключение на тези, получаващи липидна афереза при включването, които са започнали с Repatha 420 mg веднъж на всеки 2 седмици. Честотата на прилагане при пациенти, които не са на афереза може да се титрира до 420 mg веднъж на всеки 2 седмици въз основа на LDL-C отговора и нивата на PCSK9. Продължителната употреба на Repatha показва траен ефект от лечението, както се вижда от намаляването на LDL-C при пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия (не-HoFH) (вж. таблица 5).

Промените в другите липидни показатели (TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, и ApoB/ApoA1) също показват траен ефект от продължителното приложение на Repatha при пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия (не-HoFH).

Таблица 5. Ефект на еволокумаб върху LDL-C при пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия (не-HoFH) - средна процентна промяна от изходното ниво до OLE седмица 216 (и свързан 95% CI)

Популация пациенти (N)	OLE седмица 12 (n = 191)	OLE седмица 24 (n = 191)	OLE седмица 36 (n = 187)	OLE седмица 48 (n = 187)	OLE седмица 96 (n = 180)	OLE седмица 144 (n = 180)	OLE седмица 192 (n = 147)	OLE седмица 216 (n = 96)
Тежка FH (не-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)

Легенда: OLE = открито разширено проучване, N (n) = Брой на оценените пациенти (N) и пациенти с наблюдавани стойности на LDL-C по време на специфична планирана визита (n) при набора за окончателния анализ на тежка фамилна хиперхолестеролемия (не-HoFH).

Лечение на хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти

HAUSER-RCT е рандомизирано, многоцентрово, плацебо-контролирано, двойносляпо, с паралелни групи, 24-седмично изпитване при 158 педиатрични пациенти на възраст от 10 до < 18 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Изисква се пациентите да са на диета с ниско съдържание на мазнини и трябва да са получавали оптимизирана основна терапия за понижаване на липидите (статици в оптимална доза, без да е необходимо титриране с повишаване на дозата). Включените пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават 24 седмици подкожно веднъж месечно 420 mg Repatha или плацебо.

Първичната крайна точка за ефикасност в това изпитване е процентната промяна от изходното ниво до седмица 24 на LDL-C. Разликата между Repatha и плацебо в средната процентна промяна на LDL-C от изходното ниво до седмица 24 е 38% (95% CI: 45%, 31%; $p < 0,0001$). Понижението по метода на най-малките квадрати (стандартна грешка, SE) ($p < 0,0001$) на LDL-C от изходното ниво на седмица 24 е 44% (2%) в групата на Repatha и 6% (3%) в групата на плацебо. Средните абсолютни стойности на LDL-C на седмица 24 са 2,69 mmol/l (104 mg/dl) в групата на Repatha и 4,45 mmol/l (172 mg/dl) в групата на плацебо. Пониженията на LDL-C се наблюдават при първата оценка след изходното ниво във времевата точка на седмица 12 и се поддържат в хода на изпитването.

Вторичната крайна точка в това изпитване е средната процентна промяна от изходното ниво до седмици 22 и 24 на LDL-C, като седмица 22 отразява пиковото, а седмица 24 – най-ниското ниво на интервала на подкожно прилагане на дозата веднъж месечно, и предоставя информация за осреднения по времето ефект на терапията с Repatha в рамките на целия интервал на прилагане на дозата. Средната терапевтична разлика по метода на най малките квадрати между Repatha и плацебо в средна процентна промяна на LDL-C от изходното ниво до средното на седмица 22 и седмица 24 е 42% (95% CI: 48%, 36%; $p < 0,0001$). За допълнителни резултати вижте таблица 6.

Таблица 6. Ефекти от лечението с Repatha в сравнение с плацебо при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия – средна процентна промяна от изходното ниво до седмица 24 (% , 95% CI)

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не-HDL-C (%)	ApoB (%)	Съотношение TC/HDL-C (%)	Съотношение ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-RCT (педиатрични пациенти с HeFH)	420 mg QM (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)

QM = месечно (подкожно), CI = доверителен интервал, LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност, HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност, ApoB = аполипопротеин B, ApoA1 = аполипопротеин A1, TC = общ холестерол

Всички коригирани p-стойности < 0,0001

N = брой пациенти, рандомизирани и с приложение на доза в набора за пълен анализ.

HAUSER-OLE е открито, многоцентрово, 80-седмично изпитване с едно рамо на Repatha при 150 педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години с HeFH, преминали от HAUSER-RCT, и включва 13 *de novo* педиатрични пациенти с HoFH. Пациентите трябва да са на диета с ниско съдържание на мазнини и да получават основна терапия за понижаване на липидите. Всички пациенти с HeFH в проучването получават 420 mg Repatha подкожно веднъж месечно (медиана на продължителност на експозицията: 18,4 месеца). Средните (SE) процентни промени на изчисления LDL-C от изходното ниво са: -44,4% (1,7%) на седмица 12, -41,0% (2,1%) на седмица 48 и -35,2% (2,5%) на седмица 80.

Средната (SE) процентна промяна от изходното ниво до седмица 80 при другите крайни точки за липиди са: -32,1% (2,3%) не-HDL-C, -25,1% (2,3%) ApoB, -28,5% (2,0%) съотношение TC/HDL-C, -30,3% (2,2%) съотношение ApoB/ApoA1 и -24,9% (1,9%) TC.

Лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

TESLA е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо контролирано 12-седмично проучване при 49 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 12 до 65 години. Repatha 420 mg веднъж месечно, като допълнение към други понижаващи липидите лечения (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини), значимо намалява LDL-C и ApoB на седмица 12 в сравнение с плацебо (p < 0,001) (вж. таблица 7). Промените в другите липидни показатели (TC, не-HDL-C, TC/HDL-C, и ApoB/ApoA1) също са демонстративни за лечебния ефект от приложението на Repatha при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Таблица 7. Ефекти от лечението с еволокумаб в сравнение с плацебо при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия – средна процентна промяна от изходното ниво до седмица 12 (% , 95% CI)

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Съотношение TC/HDL-C %	Съотношение ApoB/ApoA1 %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 ^b (-45, -19)	-30 ^a (-42, -18)	-23 ^b (-35, -11)	-27 ^a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, 16)	-26 ^a (-38, -14)	-28 ^a (-39, -17)

Легенда: HoFH = хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, QM = веднъж месечно, ^a номинална p стойност < 0,001 при сравнение с плацебо, ^b p стойност < 0,001 при сравнение с плацебо.

Дългосрочна ефикасност при хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В TAUSSIG, дългосрочната употреба на Repatha показва траен ефект от лечението, както се вижда от намаляването на LDL-C с приблизително 20% до 30% при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, които не са на афереза и с приблизително 10% до 30% при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия на афереза (вж. таблица 8). Промените в другите липидни показатели (TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, и ApoB/ApoA1) също демонстрират траен ефект от продължителното приложение на Repatha при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Намаляването на LDL-C и промените в другите липидни показатели при 14 пациенти в юношеска възраст (на възраст ≥ 12 до < 18 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са сравними с тези при общата популация пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Таблица 8. Ефект на еволокумаб върху LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия - средна процентна промяна от изходното ниво до OLE седмица 216 (и свързан 95% CI)

Популация пациенти (N)	OLE седмица 12	OLE седмица 24	OLE седмица 36	OLE седмица 48	OLE седмица 96	OLE седмица 144	OLE седмица 192	OLE седмица 216
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)
Без афереза (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)
Афереза (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)

Легенда: OLE = открито разширено проучване. N (n) = Брой на оценените пациенти (N) и пациенти с наблюдавани стойности на LDL по време на специфична планирана визита (n) при набора за окончателния анализ на HoFH.

HAUSER-OLE е открито, многоцентрово, 80-седмично изпитване с едно рамо при 12 участници с HoFH за оценка на безопасността, поносимостта и ефикасността на Repatha за понижаване на LDL-C при педиатрични пациенти на възраст от ≥ 10 до < 18 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Пациентите трябва да са на диета с ниско съдържание на мазнини и да получават основна терапия за понижаване на липидите. Всички пациенти в проучването получават 420 mg Repatha подкожно веднъж месечно. Медианата (Q1, Q3) на LDL-C на изходното ниво е 10,29 mmol/l (8,87; 12,28 mmol/l) (398 mg/dl (343, 475 mg/dl)). Медианата (Q1, Q3) на процентната промяна на LDL-C от изходното ниво до седмица 80 е 14% (-41, 4). Понижение на LDL-C се наблюдават при първата оценка на седмица 12 и се поддържа в хода на изпитването, медианата (Q1, Q3) на понижението варира между 12% (-3, 32) и 15% (-4, 39). За допълнителни резултати вижте таблица 9.

Таблица 9. Ефекти от лечението с еволокумаб в сравнение с плацебо при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия – медиана (Q1, Q3) на процентната промяна от изходното ниво до седмица 80

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не-HDL-C (%)	ApoB (%)	Съотношение TC/HDL-C (%)	Съотношение ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-OLE (педиатрични пациенти с HoFH)	420 mg QM (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)

QM = месечно (подкожно); LDL-C = холестерол в липопротеини с ниска плътност; HDL-C = холестерол в липопротеини с висока плътност; ApoB = аполипопротеин B; ApoA1 = аполипопротеин A1, TC = общ холестерол
N = брой пациенти, рандомизирани и с приложение на доза в набора за междинен анализ.

Ефект върху тежестта на атеросклеротичната болест

Ефектите на Repatha 420 mg веднъж месечно върху тежестта на атеросклеротичната болест, измерена чрез интраваскуларно ултразвуково изследване (intravascular ultrasound, IVUS), са оценени в 78-седмично двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 968 пациенти с исхемична болест на сърцето на установена основна или оптимална терапия със статин. Repatha намалява както процентния обем на атерома (percent atheroma volume, PAV; 1,01% [95% CI 0,64, 1,38], $p < 0,0001$), така и общия обем на атерома (total atheroma volume, TAV; 4,89 mm³ [95% CI 2,53, 7,25], $p < 0,0001$), в сравнение с плацебо. Регресия на атеросклерозата, измерена чрез PAV, е наблюдавана при 64,3% (95% CI 59,6, 68,7) и 47,3% (95% CI 42,6, 52,0) от пациентите, които са получавали съответно Repatha или плацебо. Когато се измерва чрез TAV, регресия на атеросклерозата е наблюдавана при 61,5% (95% CI 56,7, 66,0) и 48,9% (95% CI 44,2, 53,7) от пациентите, които са получавали съответно Repatha или плацебо. Проучването не изследва връзката между регресията на атеросклерозата и сърдечносъдовите събития.

Ефект върху морфологията на коронарната атеросклеротична плака

Ефектите на Repatha 420 mg веднъж месечно върху коронарните атеросклеротични плаки според изследването чрез оптична кохерентна томография (optical coherence tomography, OCT) са оценени в 52-седмично двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, включващо възрастни пациенти, които са започнали максимално поносима терапия със статини в рамките на 7 дни от остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI). За първичната крайна точка на абсолютна промяна в минималната дебелина на фиброзния слой (fibrous cap thickness, FCT) в съответстващ сегмент на артерията от изходното ниво средната стойност по метода на най-малките квадрати (LS) (95% CI) се повишава от изходното ниво с 42,7 µm (32,4; 53,1) в групата с Repatha и с 21,5 µm (10,9; 32,1) в групата с плацебо, което представлява допълнителни 21,2 µm (4,7; 37,7) в сравнение с плацебо ($p = 0,015$; 38% разлика ($p = 0,041$)). Съобщените вторични находки показват разлики в лечението, включително промяна в средната минимална FCT (повишение от 32,5 µm (12,7; 52,4); $p = 0,016$) и абсолютната промяна в максималното липидно ядро (-26° (-49,6; -2,4); $p = 0,041$).

Намаляване на сърдечносъдовия риск при възрастни с установена атеросклеротична сърдечносъдова болест

Проучването на Repatha за оценка на изходите (FOURIER) е рандомизирано, двойнослепо проучване със събития като крайни точки при 27 564 пациенти на възраст между 40 и 86 години (средна възраст 62,5 години), с установена атеросклеротична сърдечносъдова болест; 81% са имали предшестващо събитие на миокарден инфаркт (МИ), 19% са имали предшестващо събитие на инсулт и 13% са имали периферна артериална болест. Над 99% от пациентите са на умерено към високоинтензивна статинова терапия и поне едно друго

лекарство за сърдечносъдова болест, като например антиагреганти, бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин-рецепторни блокери; медианата (Q1, Q3) на стойността на LDL-C на изходно ниво е 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). Абсолютният сърдечносъдов риск е балансиран между групите на лечение. В допълнение към индексното събитие, всички пациенти са имали най-малко 1 голям или 2 малки сърдечносъдови рискови фактори; 80% са имали хипертония, 36% са имали захарен диабет и 28% са ежедневни пушачи. Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават или Repatha (140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно), или съответно плацебо; средната продължителност на проследяване на пациентите е 26 месеца.

Наблюдавано е значително намаление на LDL-C в хода на проучването, като са постигнати граници с медиана от 0,8 до 0,9 mmol/l при всяка оценка; 25% от пациентите са постигнали концентрация на LDL-C по-малка от 0,5 mmol/l. Въпреки постигнатите много ниски нива на LDL-C, не са наблюдавани нови проблеми с безопасността (вж. точка 4.8). Честотите на новопоявил се диабет и когнитивни събития са сравними между пациентите, които са постигнали нива на LDL-C < 0,65 mmol/l и тези с по-високи нива на LDL-C.

Repatha значимо намалява риска от сърдечносъдови събития, определен като съставната крайна точка от времето до първа поява на сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт, инсулт, коронарна реваскуларизация или хоспитализация поради нестабилна стенокардия (вж. таблица 10); кривите на Kaplan-Meier за първичната и основните вторични съставни крайни точки, разделени на приблизително 5 месеца (вж. фигура 1 за тригодишната Kaplan-Meier крива за MACE). Относителният риск на съставната крайна точка MACE (сърдечносъдова смърт, миокарден инфаркт или инсулт) е намален значимо с 20%. Ефектът от лечението е последователен във всички подгрупи (включително възраст, тип на заболяването, изходен LDL-C, изходен интензитет на статиновата терапия, употреба на есетимиб и диабет) и се дължи на намаляване на риска от миокарден инфаркт, инсулт и коронарна реваскуларизация. Не е наблюдавана значима разлика върху сърдечносъдовата или общата смъртност, но проучването не е с дизайн, който дава възможност за откриване на такава разлика.

Таблица 10. Ефект на еволокумаб върху значимите сърдечносъдови събития

	Плацебо (N = 13 780) n (%)	Еволокумаб (N = 13 784) n (%)	Коефициент на риск ^a (95% CI)	P стойност ^b
MACE+ (съставна крайна точка от MACE, коронарна реваскуларизация, или хоспитализация поради нестабилна стенокардия)	1 563 (11,34)	1 344 (9,75)	0,85 (0,79, 0,92)	< 0,0001
MACE (съставна крайна точка от CV смърт, МИ, или инсулт)	1 013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73, 0,88)	< 0,0001
Сърдечносъдова смърт	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88, 1,25)	0,62
Обща смъртност	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91, 1,19)	0,54
Миокарден инфаркт (с летален/нелетален изход)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65, 0,82)	< 0,0001 ^b
Инсулт (с летален/нелетален изход) ^c	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0101 ^b
Коронарна реваскуларизация	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71, 0,86)	< 0,0001 ^b
Хоспитализация поради нестабилна стенокардия ^d	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82, 1,18)	0,89

^a Базиран на модел на Cox, стратифициран по стратификационни фактори на рандомизация, събрани чрез интерактивна система за гласов отговор (IVRS).

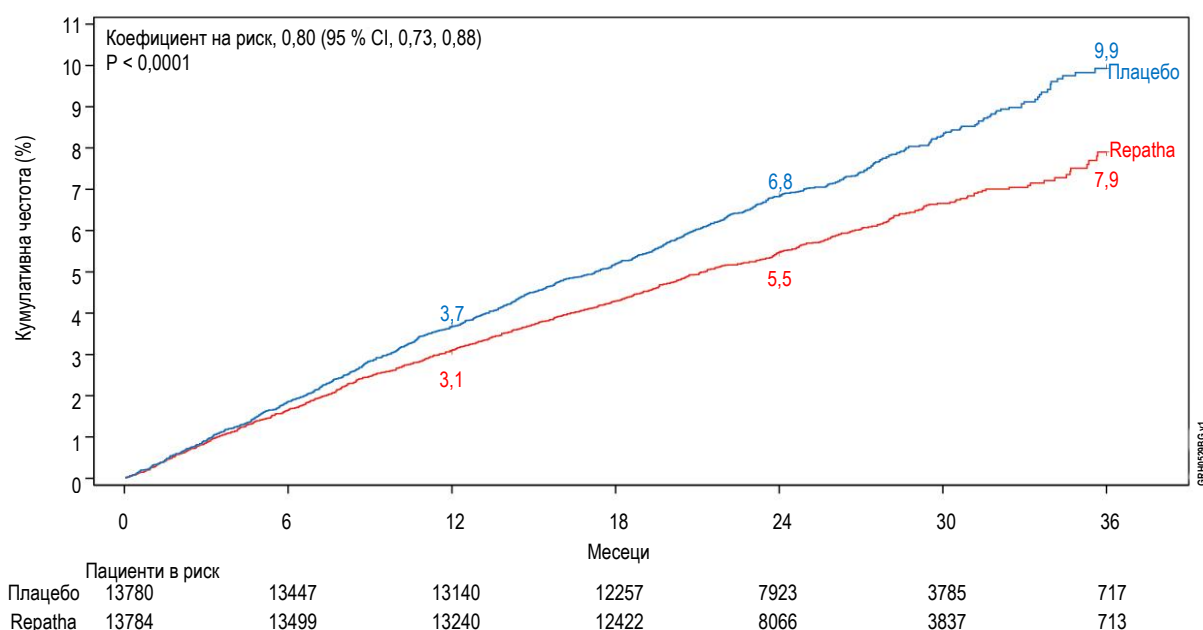
^b 2-странин log-rank тест, стратифициран по стратификационни фактори на рандомизация, събрани чрез IVRS.

^c Номинална значимост.

^d Ефектът от лечението на инсулт се дължи на намаляване на риска от исхемичен инсулт; няма ефект върху хеморагичен или неопределен инсулт.

^e Оценката на времето до хоспитализация поради нестабилна стенокардия е извършена *ad-hoc*.

Фигура 1. Време до MACE събитие (съставна крайна точка от CV смърт, МИ, или инсулт); 3-годишна Kaplan-Meier



FOURIER-OLE (проучване 1 и проучване 2) се състои от две открити, многоцентрови продължения на проучване с едно рамо за оценка на дългосрочната безопасност, поносимост и ефикасност на Repatha при пациенти с установено сърдечносъдово заболяване, които са завършили проучването FOURIER. Включените пациенти получават Repatha 140 mg на всеки 2 седмици или 420 mg веднъж месечно за приблизително 5 години и продължават основната терапия със статини с умерена (22,2%) или висока интензивност (74,8%). От 5 031 пациенти, които получават най-малко една доза Repatha в проучване 1, 2 499 пациенти получават Repatha и 2 532 пациенти получават плацебо в проучването FOURIER. От 1 599 пациенти, които получават най-малко една доза Repatha в проучване 2, 854 пациенти получават Repatha и 745 пациенти получават плацебо в проучването FOURIER. При завършване на проучване 1 и проучване 2 пациентите, рандомизирани да получават Repatha в проучването FOURIER, имат до 8,4 години (медиана 85,4 месеца) и 8,0 години обща експозиция на Repatha (медиана 80,2 месеца), а пациентите, рандомизирани да получават плацебо, имат съответно до 5,25 години (медиана 60,0 месеца) и 4,9 години обща експозиция на Repatha (медиана 55,1 месеца).

В проучване 1 и 2 комбинирано 72,4% (n = 4 802) от пациентите постигат най-ниския след изходното ниво LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l), 87,0% (n = 5 765) от пациентите постигат LDL-C < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) и 11,9% (n = 792) от пациентите са с LDL-C ≥ 40 mg/dl след изходното ниво (1,03 mmol/l). От пациентите, които след изходното ниво постигат нисък LDL-C (< 25 mg/dl или < 40 mg/dl), общата честота на пациентите с възникващи по време на лечението нежелани събития е 80,0% при пациентите, които постигат LDL-C < 25 mg/dl, и 82,7% при пациентите, които постигат LDL-C < 40 mg/dl, в сравнение с 85,0% при пациентите с LDL-C ≥ 40 mg/dl. Общата честота на пациентите с възникващи по време на лечението сериозни нежелани събития е 37,7% при пациенти, които постигат LDL-C < 25 mg/dl, и 40,0% при пациентите, които постигат LDL-C < 40 mg/dl, в сравнение с 41,5% при пациентите с LDL-C ≥ 40 mg/dl.

Средният процент намаление от изходното ниво на LDL-C е стабилен през периода на проучването OLE и варира от 53,4% до 59,1% за проучване 1 и от 62,5% до 67,2% за проучване 2 независимо от групата на лечение при първоначалното рандомизиране на пациента в проучването FOURIER. Това изглежда води до числено по-малка честота на участниците с оценените проучвателни сърдечносъдови крайни точки, съставени от сърдечносъдова смърт, инфаркт на миокарда или инсулт, при пациентите, които получават Repatha в двете проучвания

FOURIER и FOURIER-OLE в сравнение с пациентите, които получават плацебо в проучването FOURIER и Repatha в проучванията FOURIER-OLE.

Като цяло в тези проучвания не са установени нови находки, свързани с безопасността.

Ефект върху LDL-C по време на острата фаза при остър коронарен синдром (ОКС)

EVOPACS е провеждано в една държава, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване при 308 пациенти с ОКС, при които лечението с еволокумаб е започнало в болница в рамките на 24 до 72 часа от появата на ОКС.

Ако преди скрининга пациентите не са приемали статин или са били на лечение със статин, различен от аторвастатин 40 mg, статинът е спрял и е започнат аторвастатин 40 mg веднъж дневно. Рандомизацията е стратифицирана по център на проучването и наличие на установено лечение със статин в рамките на ≥ 4 седмици преди включването. Повечето от участниците (241 [78%]) не са били на установено лечение със статин за ≥ 4 седмици преди скрининга и повечето участници (235 [76%]) не са приемали статин на изходното ниво. До седмица 4, 281 (97%) участници получават статини с висок интензитет. Приложението на Еволокумаб 420 mg веднъж месечно значимо понижава LDL-C от изходното ниво до седмица 8 в сравнение с плацебо ($p < 0,001$). Средното (SD) понижение на изчисления LDL-C от изходно ниво на седмица 8 е 77,1% (15,8%) в групата с еволокумаб и 35,4% (26,6%) в групата на плацебо със средна разлика по метода на най-малките квадрати (LS) (95% CI) от 40,7% (36,2%, 45,2%). Изходните стойности на LDL-C са 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) в групата с еволокумаб и 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) в групата на плацебо. Понижаванията на LDL-C в това проучване са в съответствие с предходни проучвания, при които еволокумаб е добавен към установена терапия за понижаване на липидите, както е демонстрирано от нивата на LDL-C по време на лечението на седмица 8 в това проучване (отразяващо ефекта в стационарно състояние на статини с висок интензитет в двете терапевтични рамена) от съответно 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) и 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) в групите с еволокумаб плюс аторвастатин и плацебо плюс аторвастатин.

Ефектите на еволокумаб в тази популация пациенти са в съответствие с ефектите, наблюдавани в предходни проучвания в програмата за клинично разработване на еволокумаб и не са отбелязани нови съображения относно безопасността.

Намаляване на сърдечносъдовия риск при възрастни с висок риск за CV събития без предходен МИ или инсулт

VESALIUS-CV е многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, проучване с успоредни групи, за сърдечносъдови резултати, на еволокумаб при 12 257 възрастни пациенти (6 129 еволокумаб, 6 128 плацебо) с повишен сърдечносъдов риск, които преди това не са имали миокарден инфаркт или инсулт.

Подходящите пациенти имат установена атеросклеротична сърдечносъдова болест (ASCVD), включително коронарна, мозъчносъдова или периферна артериална болест, или при отсъствие на известна установена ASCVD на изходното ниво, се изисква да имат захарен диабет.

Пациентите трябва да имат LDL-C $\geq 2,3$ mmol/l (≥ 90 mg/dl) или не-HDL-C $\geq 3,1$ mmol/l (≥ 120 mg/dl) или ApoB $\geq 1,56$ μ mol/l (≥ 80 mg/dl) на установена, липидопонижаваща основна терапия. Пациентите са разпределени на случаен принцип 1:1 да получават подкожни инжекции еволокумаб (140 mg на всеки 2 седмици) или плацебо на всеки 2 седмици. Медианата на продължителността на проследяването е 55,1 месеца. Като цяло 97,8% от пациентите са завършили проучването.

Средната (SD) възраст на изходното ниво е 65,4 (6,9) години, като 56,0% са на възраст най-малко 65 години; 42,5% са жени. По отношение на предходни диагнози за сърдечносъдово заболяване 45,1% имат значима коронарна артериална болест на сърцето, 9,9% имат значима

атеросклеротична мозъчносъдова болест, 17,4% имат значима периферна артериална болест и 58,1% имат захарен диабет (1,4% тип 1; 56,8% тип 2), като 32,1% имат високорисков захарен диабет без данни за атеросклеротична сърдечносъдова болест.

Подбрани допълнителни повишени рискови фактори на изходното ниво включват диабет независимо от типа му или метаболитен синдром при пациенти с коронарна, мозъчна или периферна артериална болест (30,2%) и LDL-C $\geq 3,36$ mmol/l (≥ 130 mg/dl), не-HDL-C $\geq 4,14$ mmol/l (≥ 160 mg/dl) или ApoB $\geq 2,3$ μ mol/l (≥ 120 mg/dl) (50,8%). На изходното ниво по-голямата част от пациентите са на високоинтензивна липидопонижаваща схема (72,2%), като 67,9% са на високоинтензивна статина терапия. Каквато и да е употреба на статини е съобщена при 86,8% от пациентите, а употреба на езетимиб е налична при 19,9% от пациентите. Повечето пациенти приемат поне едно друго лекарство за сърдечносъдово заболяване, включително антиагреганти (66,8%), антикоагуланти (11,6%), бета блокери (55,1%), инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), ARNi или ангиотензин-рецепторни блокери (74,9%), SGLT2 инхибитори (9,7%) или агонисти на GLP-1 рецептора (5,6%). Медианата (Q1, Q3) на LDL-C на изходното ниво е 3,2 (2,7; 3,9) mmol/l (122,0 [104,0; 149,0] mg/dl).

Еволокумаб значително намалява риска за тройната съставна крайна точка (време до CV смърт, миокарден инфаркт или исхемичен инсулт, което настъпи първо). Резултатите за тройната съставна крайна точка и другите сърдечносъдови крайни точки са представени в таблица 11 по-долу. Изчисленията по Kaplan-Meier на кумулативната честота за тройната съставна крайна точка са представени на фигура 2. Намаляването на риска за тройната съставна крайна точка е консистентно независимо от пол, възраст, предходна реваскуларизация, статус по отношение на диабет и при пациенти с диабет, но без ASCVD на изходно ниво.

Таблица 11 Ефекти от лечението с еволокумаб в сравнение с плацебо при пациенти с висок риск за CV събития без предходен МИ или инсулт

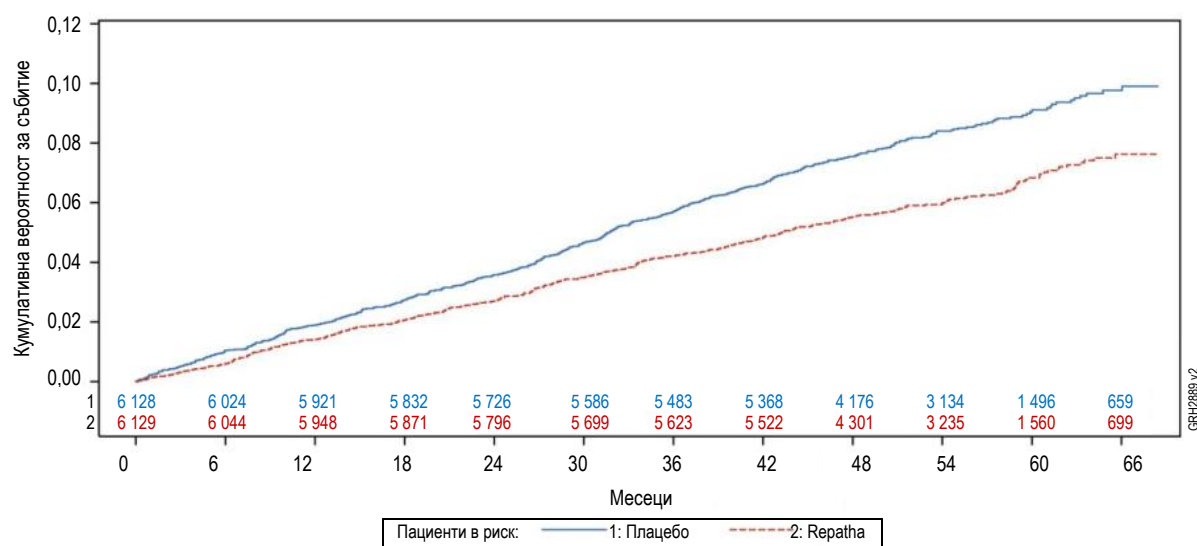
	Плацебо (N = 6 128) n (%)	Еволокумаб (N = 6 129) n (%)	Коефициент на риск (95% CI)	p стойност
Тройна съставна точка				
Време до CV смърт, миокарден инфаркт или исхемичен инсулт, което настъпи първо	503 (8,21)	374 (6,10)	0,73 (0,64; 0,84)	< 0,001 ^a
Други сърдечносъдови крайни точки				
Време до смърт поради ИБС, миокарден инфаркт, исхемичен инсулт или каквато и да е дължаща се на исхемия артериална реваскуларизация, което настъпи първо	907 (14,80)	747 (12,19)	0,81 (0,73; 0,89)	< 0,001 ^a
Време до смърт поради ИБС, миокарден инфаркт или исхемичен инсулт, което настъпи първо	443 (7,23)	336 (5,48)	0,75 (0,65; 0,86)	< 0,001 ^a
Време до МИ, исхемичен инсулт или каквато и да е дължаща се на исхемия артериална реваскуларизация	834 (13,61)	674 (11,00)	0,79 (0,72; 0,88)	< 0,001 ^a
Време до смърт поради ИБС, МИ или каквато и да е дължаща се на исхемия артериална реваскуларизация	819 (13,36)	664 (10,83)	0,79 (0,72; 0,88)	< 0,001 ^a

	Плацебо (N = 6 128) n (%)	Еволокумаб (N = 6 129) n (%)	Коефициент на риск (95% CI)	p стойност
Време до смърт поради ИБС или МИ	313 (5,11)	232 (3,79)	0,73 (0,62; 0,87)	< 0,001 ^a
Време до МИ	229 (3,74)	149 (2,43)	0,64 (0,52; 0,79)	< 0,001 ^a
Време до каквато и да е дължаща се на исхемия артериална реваскуларизация	699 (11,41)	561 (9,15)	0,79 (0,70; 0,88)	< 0,001 ^a
Време до смърт поради ИБС	117 (1,91)	105 (1,71)	0,89 (0,68; 1,16)	0,39
Време до сърдечносъдова смърт	195 (3,18)	156 (2,55)	0,79 (0,64; 0,98)	0,031
Време до смърт по всяка причина	539 (8,80)	434 (7,08)	0,80 (0,70; 0,91)	< 0,001
Време до исхемичен инсулт	144 (2,35)	115 (1,88)	0,79 (0,62; 1,01)	0,062

МИ = миокарден инфаркт; ИБС = Коронарна болест на сърцето (Coronary heart disease)

^a Статистически значим.

Фигура 2. Време до MACE събитие (съставна крайна точка от CV смърт, миокарден инфаркт или исхемичен инсулт); 5,5 -годишна Kaplan-Meier



Извършена е серийна оценка на липидни профили при подгрупа пациенти (n = 2 014), избрани на случаен принцип от произволно подбрани центрове. Разликата между еволокумаб и плацебо в средна процентна промяна на LDL-C от изходното ниво до седмица 48 е 55,3% (95% CI: 51,9%; 58,8%) и от изходното ниво до седмица 96 е 50,9% (95% CI: 47,1%; 54,7%). Получените стойности за LDL-C, постигнати на седмица 48 са съответно с медиана (Q1, Q3) 1,2 (0,7; 1,9) mmol/l (44,5 [26,0; 73,0] mg/dl) и 2,8 (2,2; 3,7) mmol/l (109,0 [86,0; 144,0] mg/dl) в рамото на еволокумаб и плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След единична подкожна доза 140 mg или 420 mg еволокумаб, приложена при здрави възрастни, медианните пикови серумни концентрации се получават за 3 до 4 дни. Приложението на единична подкожна доза 140 mg води до средна стойност (SD) на C_{max} 13,0 (10,4) $\mu\text{g/ml}$ и средна стойност (SD) на AUC_{last} 96,5 (78,7) ден $\cdot\mu\text{g/ml}$. Приложението на единична подкожна доза 420 mg води до средна стойност (SD) на C_{max} 46,0 (17,2) $\mu\text{g/ml}$ и средна стойност (SD) на AUC_{last} 842 (333) ден $\cdot\mu\text{g/ml}$. Три подкожни дози по 140 mg са биоеквивалентни на единична подкожна доза 420 mg. Абсолютната бионаличност след подкожно приложение, определена от фармакокинетичните модели е 72%.

След единична интравенозна доза 420 mg еволокумаб, средният (SD) обем на разпределение в стационарно състояние е 3,3 (0,5) l, което предполага че еволокумаб има ограничено разпределение в тъканите.

Биотрансформация

Еволокумаб се състои само от аминокиселини и въглехидрати като естествен имуноглобулин и е малко вероятно да се елиминира чрез чернодробен метаболизъм. Неговият метаболизъм и елиминиране се очаква да следват пътищата на клирънс на имуноглобулините, водещи до разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини.

Елиминиране

Еволокумаб има ефективен полуживот от 11 до 17 дни.

При пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, които получават висока доза статин, системната експозиция на еволокумаб е малко по-ниска, отколкото при лица на ниска до умерена доза статин (съотношението на AUC_{last} 0,74 [90% CI 0,29; 1,9]). Увеличение на клирънса с приблизително 20% отчасти се медира от статини, които увеличават концентрацията на PCSK9, което не повлиява неблагоприятно фармакодинамичния ефект на еволокумаб върху липидите. Популационен фармакокинетичен анализ не показва значими разлики в серумните концентрации на еволокумаб при пациенти с хиперхолестеролемия (нефамилна хиперхолестеролемия или фамилна хиперхолестеролемия), приемащи едновременно статини.

Линейност/нелинейност

След единична интравенозна доза 420 mg, средната стойност (SD) на системния клирънс е 12 (2) ml/час. В клинични изпитвания с многократно подкожно прилагане за 12 седмици, са наблюдавани пропорционални на дозата повишения в експозицията при схеми на прилагане на 140 mg и повече. Наблюдавано е приблизително дву-до трикратно кумулиране при най-ниските серумни концентрации (C_{min} (SD) 7,21 (6,6)) след дози 140 mg на всеки 2 седмици или след дози 420 mg, приложени веднъж месечно (C_{min} (SD) 11,2 (10,8)), а най-ниските серумни концентрации достигат стационарно състояние 12 седмици след прилагането.

Не са наблюдавани зависимости от времето промени в серумните концентрации за период от 124 седмици.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Данни от клиничните изпитвания с еволокумаб не установяват разлика във фармакокинетиката на еволокумаб при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, в сравнение с пациенти без бъбречно увреждане.

В клинично изпитване при 18 пациенти с нормална бъбречна функция (изчислена скорост на гломерулна филтрация $[eGFR] \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 6$), тежко бъбречно увреждане ($eGFR$ от 15 до $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $n = 6$) или терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), получаващи хемодиализа ($n = 6$), експозицията на несвързания еволокумаб, оценена чрез C_{max} след еднократна подкожна доза от 140 mg, е понижена с 30% при пациентите с тежко бъбречно увреждане и с 45% при пациентите с ESRD, получаващи хемодиализа. Експозицията, оценена чрез AUC_{last} , е понижена с приблизително 24% при пациентите с тежко бъбречно увреждане и с приблизително 45% при пациентите с ESRD, получаващи хемодиализа. Точният механизъм на ФК разлики не е известен; разликите в телесното тегло обаче не могат да обяснят тези разлики. При интерпретацията на резултатите трябва да се вземат предвид някои фактори, включително малък размер на извадката и голяма интериндивидуална вариабилност. Фармакодинамиката и

безопасността на еволокумаб при пациенти с тежко бъбречно увреждане и ESRD са сходни с тези при пациентите с нормална бъбречна функция и няма клинично значими разлики в понижаването на LDL-C. Ето защо не се налага коригиране на дозата при пациенти с тежко бъбречно увреждане или ESRD, получаващи хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A). Единични подкожни дози еволокумаб 140 mg са изпитвани при 8 пациенти с леко чернодробно увреждане, 8 пациенти с умерено чернодробно увреждане и 8 здрави лица. Установено е, че експозицията на еволокумаб е приблизително 40-50% по-ниска в сравнение със здрави индивиди. Обаче, изходните нива на PCSK9 и степента и времето на неутрализация на PCSK9 са сходни при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане и здрави доброволци. Това води до сходно време и степен на абсолютно понижаване на LDL-C. Еволокумаб не е изпитван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) (вж. точка 4.4).

Телесно тегло

Телесното тегло е важна ковариата при популационния ФК анализ, която оказва влияние върху минималните концентрации на еволокумаб, без да влияе върху понижаването на LDL-C. След многократно подкожно прилагане на 140 mg на всеки 2 седмици, минималните концентрации на 12-та седмица са със 147% повисоки и със 70% по-ниски при пациенти с телесно тегло, съответно 69 kg и 93 kg, от тези при типичния пациент с тегло 81 kg. По-малко влияние на телесното тегло се наблюдава при многократно подкожно прилагане на еволокумаб в доза 420 mg месечно.

Други специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че не е необходимо коригиране на дозата за възраст, раса или пол. Фармакокинетиката на еволокумаб се повлиява от телесното тегло, без да има забележим ефект върху понижението на LDL-C. Ето защо, не се налага коригиране на дозата въз основа на телесното тегло.

Фармакокинетиката на Repatha е оценена при 103 педиатрични пациенти на възраст от ≥ 10 до < 18 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HAUSER-RCT). След подкожно приложение на 420 mg Repatha веднъж месечно средните (SD) най-ниски серумни концентрации са 22,4 (14,7) $\mu\text{g/ml}$, 64,9 (34,4) $\mu\text{g/ml}$ и 25,8 (19,2) $\mu\text{g/ml}$ във времевите точки на съответно седмица 12, седмица 22 и седмица 24. Фармакокинетиката на Repatha е оценена при 12 педиатрични пациенти на възраст от ≥ 10 до < 18 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HAUSER-OLE). След подкожно приложение на 420 mg Repatha веднъж месечно средните (SD) серумни най-ниски концентрации са 20,3 (14,6) $\mu\text{g/ml}$ и 17,6 (28,6) $\mu\text{g/ml}$ на съответно седмица 12 и седмица 80.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Еволокумаб не е канцерогенен при хамстери, при експозиции много по-високи, отколкото при пациенти, получаващи еволокумаб в доза 420 mg веднъж месечно. Мутагенният потенциал на еволокумаб не е оценяван.

При хамстери и дългоопашати макаци не е наблюдаван ефект върху фертилитета на мъжките и женските, при експозиции много по-високи, отколкото при пациенти, получаващи еволокумаб в доза 420 mg веднъж месечно.

Не са наблюдавани ефекти върху ембриофеталното или постнаталното развитие (до 6-месечна възраст) при дългоопашати макаци, при експозиции, много по-високи отколкото при пациенти, получаващи еволокумаб в доза 420 mg веднъж месечно.

С изключение на намален Т-клетъчно зависим антительен отговор при дългоопашати макаци, имунизирани с хемоцианин от мидата *Megathura crenulata* (keyhole limpet hemocyanin, KLH) след 3-месечно лечение с еволокумаб, не са наблюдавани нежелани ефекти при хамстери (до 3 месеца) и дългоопашати макаци (до 6 месеца), при експозиции много по-високи отколкото при пациенти, получаващи еволокумаб в доза 420 mg веднъж месечно. В тези проучвания е наблюдаван очакваният фармакологичен ефект на намаляване на серумния LDL-C и общ холестерол, и е бил обратим след спиране на лечението.

В комбинация с розувастатин в продължение на 3 месеца, не са наблюдавани нежелани ефекти при дългоопашати макаци при експозиции, много по-високи отколкото при пациенти, получаващи еволокумаб в доза 420 mg веднъж месечно. Намаляването на серумния LDL-C и общ холестерол е по-изразено в сравнение с наблюдаваното преди това при самостоятелно приложение на еволокумаб, и е било обратимо след спиране на лечението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пролин
Ледена оцетна киселина
Полисорбат 80
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

3 години

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

3 години

Repatha 420 mg инжекционен разтвор в патрон

2 години

Ако се извади от хладилника, Repatha може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) в оригиналната картонена опаковка и трябва да се използва в рамките на 1 месец.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Repatha 420 mg инжекционен разтвор в патрон

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Един ml разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, изработена от стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана 27 G.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка е направена от сух естествен каучук (производно на латекс, вж. точка 4.4).

Опаковка с една предварително напълнена спринцовка.

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Един ml разтвор в предварително напълнена писалка за еднократна употреба, изработена от стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана 27 G.

Опаковки с една, две, три предварително напълнени писалки или групови опаковки, съдържащи 6 (3 опаковки с 2) предварително напълнени писалки.

Repatha 420 mg инжекционен разтвор в патрон

Разтвор 3,5 ml в патрон за еднократна употреба от цикличен олефинов полимер с еластомерна преграда и бутало като материали в контакт с продукта, и капачка от смола. Към предварително напълнения патрон има монтиран компонент - телескопичен винт. Патронът е опакован заедно с устройство за приложение. Пътят на течността вътре в устройството за приложение е от неръждаема стомана и поливинилхлорид, несъдържащ ДЕНР, с игла от неръждаема стомана 29 G. Устройството за приложение съдържа батерии от сребърен оксид-цинк и включва лепенка от полиестерна лента с акрилно лепило за прикрепване. Устройството за приложение е предназначено за употреба само с предоставения сглобен предварително напълнен патрон от 3,5 ml.

Опаковка с един патрон/автоматичен минидозатор или групова опаковка с три (3×1) патрона/автоматични минидозатора.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът трябва да се провери преди приложение. Разтворът не трябва да се инжектира, ако съдържа видими частици, или е мътен или с променен цвят. За да се избегне болка в мястото на инжектиране, лекарственият продукт трябва да се остави да достигне стайна температура (до 25°C) преди инжектиране. Трябва да се инжектира цялото съдържание.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/15/1016/001 – 1 предварително напълнена спринцовка

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/15/1016/002 – 1 предварително напълнена писалка

EU/1/15/1016/003 – 2 предварително напълнени писалки

EU/1/15/1016/004 – 3 предварително напълнени писалки

EU/1/15/1016/005 – 6 (3×2) предварително напълнени писалки (групова опаковка)

Repatha 420 mg инжекционен разтвор в патрон

EU/1/15/1016/006 – 1 патрон, опакован с автоматичен минидозатор

EU/1/15/1016/007 – 3 (3×1) патрона, опаковани с автоматични минидозатори (групова опаковка)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юли 2015 г.

Дата на последно подновяване: 14 април 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Amgen Manufacturing Limited LLC
Road 31 km 24.6
Juncos
Puerto Rico, 00777
САЩ

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
САЩ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ирландия

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
еволокумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 140 mg еволокумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Пролин, ледена оцетна киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Съдържа латекс, преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repatha 140 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор
еволокумаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Repatha 140 mg инжекция
еволокумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
еволокумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 140 mg еволокумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Пролин, ледена оцетна киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка SureClick

2 предварително напълнени писалки SureClick

3 предварително напълнени писалки SureClick

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/002
EU/1/15/1016/003
EU/1/15/1016/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repatha 140 mg писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (с „blue box”)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
еволокумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 140 mg еволокумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Пролин, ледена оцетна киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени писалки SureClick

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repatha 140 mg писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (без „blue box”)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
еволокумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 140 mg еволокумаб в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Пролин, ледена оцетна киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

2 предварително напълнени писалки SureClick. Съставна част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repatha 140 mg писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Repatha 140 mg инжекция
еволокумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА АВТОМАТИЧЕН МИНИДОЗАТОР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 420 mg инжекционен разтвор в патрон
еволокумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки патрон съдържа 420 mg еволокумаб в 3,5 ml разтвор (120 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Пролин, ледена оцетна киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 патрон и автоматичен минидозатор.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repatha 420 mg патрон

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (с „blue box”)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 420 mg инжекционен разтвор в патрон
еволокумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки патрон съдържа 420 mg еволокумаб в 3,5 ml разтвор (120 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Пролин, ледена оцетна киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 3 (3 опаковки с 1) патрона и автоматични минидозатори.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repatha 420 mg патрон

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (без „blue box”)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 420 mg инжекционен разтвор в патрон
еволюкумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки патрон съдържа 420 mg еволюкумаб в 3,5 ml разтвор (120 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Пролин, ледена оцетна киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 патрон и автоматичен минидозатор. Съставна част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repatha 420 mg патрон

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПАТРОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Repatha 420 mg инжекция
еволокумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка еволокумаб (evolocumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Предупрежденията и указанията в този документ са предназначени за лицето, приемащо лекарството. Ако сте родител или болногледач, отговарящ за прилагането на лекарството на друг човек, като дете, трябва да използвате информацията съобразно това.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Repatha и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Repatha
3. Как да използвате Repatha
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Repatha
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Repatha и за какво се използва

Какво представлява Repatha и как действа

Repatha е лекарство, което намалява нивата на „лошия“ холестерол - вид мазнина в кръвта.

Repatha съдържа активното вещество еволокумаб, моноклонално антитяло (вид специализиран протеин, който се прикрепва към прицелно вещество в организма). Еволокумаб е предназначен да се свързва с вещество, наречено PCSK9, което повлиява способността на черния дроб да поема холестерола. Като се свързва и попива PCSK9, лекарството увеличава количеството на холестерола, който навлиза в черния дроб и така намалява нивото на холестерола в кръвта.

За какво се използва Repatha

Repatha се използва като допълнение към Вашата диета за понижаване на холестерола, ако сте:

- възрастен с високо ниво на холестерол в кръвта (първична хиперхолестеролемия [хетерозиготна фамилна и нефамилна] или смесена дислипидемия). Прилага се:
 - заедно със статин, или друго понижаващо холестерола лекарство, ако максималната доза статин не понижава достатъчно нивата на холестерола.
 - самостоятелно или едновременно с други понижаващи холестерола лекарства, когато статините не действат добре, или не могат да бъдат използвани.
- дете на възраст 10 или повече години с високо ниво на холестерола в кръвта поради заболяване, което се среща в семейството Ви (хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или HeFH). Прилага се самостоятелно или заедно с други понижаващи холестерола лечения.
- възрастен или дете на възраст 10 или повече години с високо ниво на холестерола в кръвта поради заболяване, което се среща в семейството Ви (хомозиготна фамилна

хиперхолестеролемия или HoFH). Прилага се заедно с други понижаващи холестерола лечения.

- възрастен с високо ниво на холестерол в кръвта, който вече има атеросклеротична сърдечносъдова болест или е с висок риск от развитие на сърдечносъдово събитие. Прилага се:
 - заедно със статин, или друго понижаващо холестерола лекарство, ако максималната доза статин не понижава достатъчно нивата на холестерола;
 - самостоятелно или заедно с други понижаващи холестерола лекарства, когато статините не действат добре или не могат да се използват.

Repatha се използва при пациенти, които не могат да контролират нивата на холестерола само с диета, понижаваща холестерола. Вие трябва да спазвате Вашата диета за понижаване на холестерола, докато приемате това лекарство. При пациенти, които са с висок риск за сърдечносъдово събитие Repatha може да помогне за предотвратяване на сърдечен удар (инфаркт), инсулт и определени сърдечни процедури за възстановяване на притока на кръв към сърцето, необходими поради натрупване на мастни отлагания в артериите (известна също като атеросклеротична сърдечносъдова болест).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Repatha

Не използвайте Repatha, ако сте алергични към еволюкумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Repatha, ако имате чернодробно заболяване.

Капачката на иглата на стъклената предварително напълнена спринцовка е направена от сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини тежки алергични реакции.

За да се подобри проследимостта на това лекарство, Вашият лекар или фармацевт трябва да запише името и партидният номер на продукта, който Ви е даден, във Вашата рецептурна книжка. Вие също можете да запишете тези данни, в случай че бъдете попитан/а за тази информация в бъдеще.

Деца и юноши

Употребата на Repatha е проучена при деца на възраст 10 години и по-големи, лекувани за хетерозиготна или хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Употребата на Repatha не е проучена при деца на възраст под 10 години.

Други лекарства и Repatha

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Repatha не е изпитван при бременни жени. Не е известно дали Repatha ще навреди на плода.

Не е известно дали Repatha се открива в кърмата.

Важно е да уведомите Вашия лекар, ако кърмите, или планирате да кърмите. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете кърменето, или да спрете приема на Repatha като се има предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от Repatha за майката.

Шофиране и работа с машини

Repatha не повлиява, или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Repatha съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Repatha съдържа пролин

Това лекарство съдържа 25 mg пролин във всеки 1,0 ml еволокумаб 140 mg/ml. Пролин може да бъде вреден за пациенти с хиперпролинемия, рядко генетично нарушение, при което в организма се натрупва пролин. Ако Вие (или Вашето дете) имате хиперпролинемия, не използвайте това лекарство, освен ако Вашият лекар го е препоръчал.

3. Как да използвате Repatha

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза зависи от основното заболяване:

- при възрастни с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, дозата е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно.
- при деца на възраст 10 години или по-големи с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия дозата е или 140 mg на всеки две седмици, или 420 mg веднъж месечно.
- при възрастни или деца на възраст 10 години или по-големи с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия препоръчителната начална доза е 420 mg веднъж месечно. След 12 седмици, Вашият лекар може да реши да увеличи дозата до 420 mg на всеки две седмици. Ако получавате също и афереза, процедура, подобна на диализата, при която холестеролът и други мазнини се отделят от кръвта, Вашият лекар може да реши да започнете с доза 420 mg на всеки две седмици, за да съвпадне с Вашето лечение с афереза.
- при възрастни с установена атеросклеротична сърдечносъдова болест или с висок риск от развитие на сърдечносъдово събитие, дозата е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно.

Repatha се прилага като инжекция под кожата (подкожно).

Ако Вашият лекар е предписал доза от 420 mg, Вие трябва да използвате три предварително напълнени спринцовки, защото всяка предварително напълнена спринцовка съдържа само 140 mg от лекарството. След като достигнат стайна температура, всички инжекции трябва да се приложат за период от 30 минути.

Ако Вашият лекар реши, че Вие или грижещия се за Вас може да поставяте инжекциите с Repatha, Вие или грижещия се за Вас трябва да бъдете обучени как правилно да приготвите и да инжектирате Repatha. Не се опитвайте да инжектирате Repatha, докато не Ви е показано от Вашия лекар или медицинска сестра как да го направите.

Вижте подробните „Указания за употреба“ в края на тази листовка за указания как да съхранявате, пригответе и прилагате Вашите инжекции с Repatha в домашни условия.

Преди да започнете Repatha, трябва да сте на диета за понижаване на холестерола. Трябва да продължите тази диета за понижаване на холестерола, докато приемате Repatha.

Ако Вашият лекар е предписал Repatha заедно с друго понижавашо холестерола лекарство, следвайте неговите указания за това как да приемате тези лекарства заедно. В този случай, моля, прочетете също и указанията за дозиране в листовката на конкретното лекарство.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Repatha

Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Repatha

Вземете Repatha колкото е възможно по-скоро след пропуснатата доза. След това се свържете с Вашия лекар, който ще Ви каже кога трябва да планирате следващата доза и спазвайте новия график точно както Ви е казал Вашият лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Грип (висока температура, възпалено гърло, хрема, кашлица и втрисане)
- Простуда, като хрема, възпалено гърло или инфекция на синусите (назофарингит или инфекции на горните дихателни пътища)
- Гадене
- Болки в гърба
- Болки в ставите (артралгия)
- Мускулна болка
- Реакции на мястото на инжектиране, като посиняване, зачервяване, кървене, болка или подуване
- Алергични реакции, включително обрив
- Главоболие

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Копривна треска, червени сърбящи пъпки по кожата (уртикария)
- Грипоподобни симптоми

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Подуване на лицето, устата, езика или гърлото (ангиоедем)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Repatha

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка, след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Вашата предварително напълнена спринцовка може да бъде оставена извън хладилника, за да достигне стайна температура (до 25°C) преди инжектиране. Това ще направи инжектирането по-удобно. След изваждане от хладилника, Repatha може да се съхранява на стайна температура (до 25°C) в оригиналната картонена опаковка и трябва да се използва в рамките на 1 месец.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е с променен цвят или съдържа големи бучки, люспи или цветни частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Repatha

- Активно вещество: еволокумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 140 mg еволокумаб в 1 ml разтвор.
- Други съставки: пролин, ледена оцетна киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

Как изглежда Repatha и какво съдържа опаковката

Repatha е разтвор, който е бистър до опалесциращ, безцветен до жълтеникав и практически не съдържа видими частици.

Всяка опаковка съдържа една предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ирландия

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

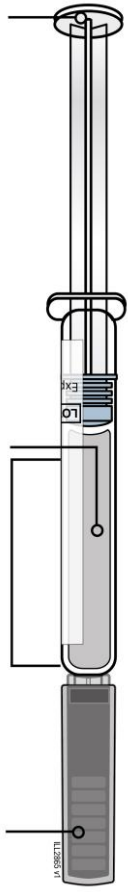
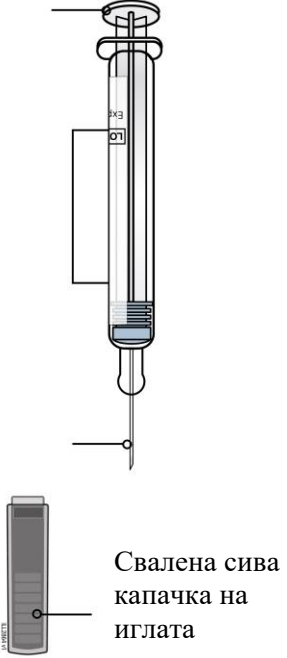
Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба:
 Repatha предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба

Указател на частите	
Преди употреба	След употреба
Бутало  Лекарство Тяло на спринцовката Поставена сива капачка на иглата	Бутало след употреба Тяло на спринцовката след употреба Игла след употреба  Свалена сива капачка на иглата
	Иглата е вътре.

Важно

Прочетете тази важна информация, преди да използвате Repatha предварително напълнена спринцовка:

- **Не** се опитвайте да прилагате инжекцията, без да сте прочели и разбрали напълно тези указания за употреба.
Не замразявайте и не използвайте Repatha предварително напълнена спринцовка, ако е била замразена.
- **Не** използвайте Repatha предварително напълнена спринцовка, ако опаковката е отворена или повредена.
- **Не** използвайте Repatha предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Част от спринцовката може да се счупи, дори и да не можете да видите счупеното. Използвайте нова Repatha предварително напълнена спринцовка.
- **Не** махайте сивата капачка на иглата от Repatha предварително напълнена спринцовка, докато не сте готови да инжектирате.

Стъпка 1: Подготовка

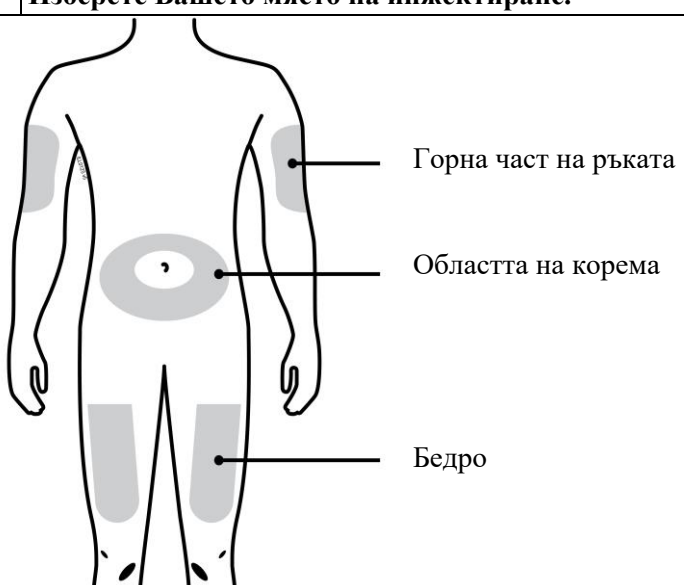
A	Извадете картонената опаковка с Repatha предварително напълнена спринцовка от хладилника и изчакайте 30 минути.
----------	--

Изчакайте най-малко 30 минути, за да може предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка да достигне стайна температура преди инжектиране.

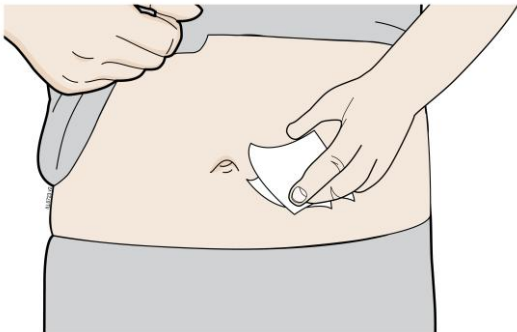
Проверете дали името Repatha е изписано върху етикета на опаковката.

- **Не** се опитвайте да затопляте Repatha предварително напълнена спринцовка с помощта на източник на топлина като гореща вода или микровълнова фурна.
- **Не** оставяйте Repatha предварително напълнена спринцовка, изложена на пряка слънчева светлина.
- **Не** разклащайте Repatha предварително напълнена спринцовка.

Б	Съберете всички необходими консумативи за Вашата инжекция.
Измийте старателно ръцете си със сапун и вода. Върху чиста, добре осветена работна повърхност, поставете: • Една Repatha предварително напълнена спринцовка в гнездото си. • Тампони със спирт. • Памучен тампон или марля. • Лейкопласт. • Контейнер за остри отпадъци. • Не я използвайте, ако срокът на годност, отбелязан върху картонената опаковка на Repatha предварително напълнена спринцовка, е изтекъл.	

В	Изберете Вашето място на инжектиране.
 Горна част на ръката Областта на корема Бедро Може да използвате: • Бедрото • Областта на корема, с изключение на областта в радиус 5 см (2 инча) около пъпа. • Външната страна на горната част на ръката (само ако някой друг Ви поставя инжекциите). • Не избирайте област, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте да инжектирате в области с белези или стрии. ! Избирайте различно място всеки път, когато си поставяте сами инжекцията. Ако трябва да използвате едно и също място на инжектиране, уверете се, че не е същото място на тази страна, която последно сте използвали.	

Г	Почистете мястото на инжектиране.
----------	--



Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт. Оставете кожата Ви да изсъхне преди да инжектирате.

- **Не** докосвайте тази област от кожата отново преди поставяне на инжекцията.

Д	Извадете предварително напълнената спринцовка от гнездото.
----------	---

Обърнете гнездото



Натиснете леко



Натиснете леко



Натиснете леко



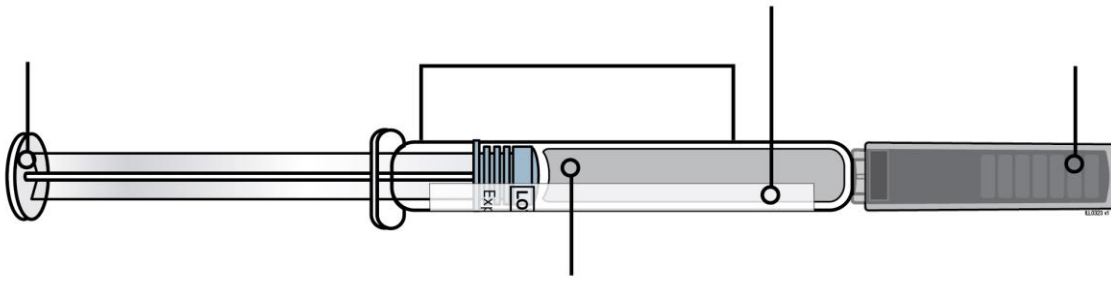
За да извадите:

- Отлепете хартията от гнездото.
- Поставете гнездото върху ръката си.
- Обърнете гнездото и натиснете леко средната част на гърба на гнездото, за да освободите спринцовката в дланта си.
- Ако предварително напълнената спринцовка не се изважда от гнездото, натиснете леко гърба на гнездото.
- **Не** вдигайте и не дърпайте предварително напълнената спринцовка за буталото или сивата капачка на иглата. Това може да повреди спринцовката.
- **Не** махайте сивата капачка на иглата от предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови да инжектирате.



Винаги хващайте предварително напълнената спринцовка за тялото на спринцовката.

Е	Проверете лекарството и спринцовката.		
Бутало	Тяло на спринцовката	Етикет на спринцовката с дата на срока на годност	Поставена сива капачка на иглата

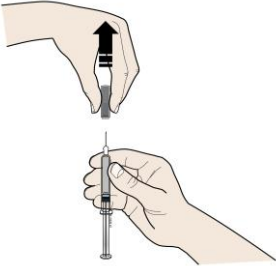


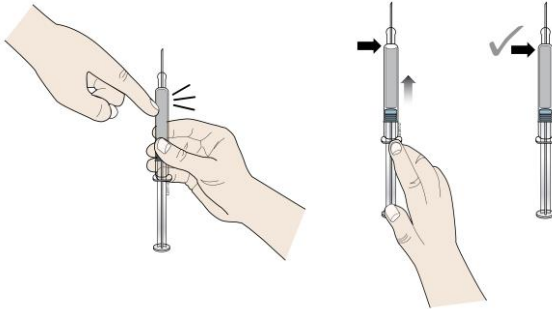
Лекарство

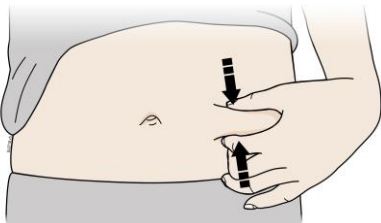
Винаги хващайте предварително напълнената спринцовка за тялото.

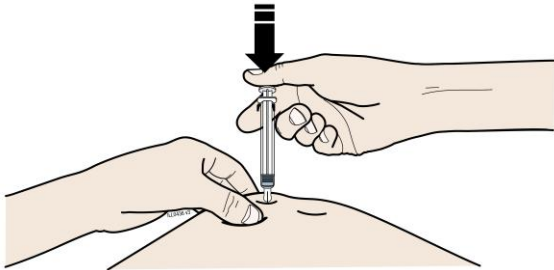
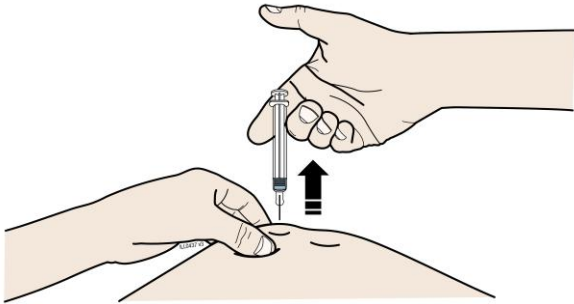
Проверете дали:

- името Repatha е изписано върху етикета на предварително напълнената спринцовка.
- лекарството в предварително напълнената спринцовка е бистро и безцветно, до бледожълто.
- Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако някоя от нейните части изглежда счупена или повредена.
- Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако сивата капачка на иглата липсва, или не е здраво прикрепена.
- Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако лекарството е с променен цвят или съдържа бучки, люспи или цветни частици.
- Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност на предварително напълнената спринцовка е изтекъл.

Стъпка 2: Пригответе се	
A	Внимателно издърпайте сивата капачка на иглата направо и далеч от тялото си. Не отстранявайте сивата капачка от иглата за повече от 5 минути. Това може да причини изсъхване на лекарството.
1. 	2. 
Нормално е да видите капка от лекарството на края на иглата.	Веднага поставете капачката в контейнера за остри отпадъци.
• Не завъртайте и не огъвайте сивата капачка на иглата. Това може да повреди иглата. • Не поставяйте сивата капачка на иглата обратно върху предварително напълнената спринцовка.	

Б	Отстранете въздушното мехурче/пространство.
Може да забележите въздушни мехурчета/пространство в Repatha предварително напълнена спринцовка. Ако забележите въздушно мехурче/пространство: • дръжте спринцовката с иглата нагоре. • почукайте леко тялото на спринцовката с пръсти, докато въздушното мехурче/пространство се издигне до върха на спринцовката. • бавно и леко натиснете буталото нагоре, за да изгоните въздуха от предварително напълнената спринцовка. Бъдете много внимателни да не избутате и част от лекарството.	
	
• Не докосвайте иглата на спринцовката.	

В	ЗАХВАНЕТЕ мястото на инжектиране, за да създадете устойчива повърхност.
	
Захванете кожата здраво между палеца и пръстите си, за да създадете пространство с ширина около 5 см (2 инча).	
 Важно е да държите кожата захваната при инжектирането.	

Стъпка 3: Инжектирайте	
А	Дръжте ЗАХВАНАТАТА кожна гънка. Вкарайте иглата в кожата под ъгъл 45 до 90 градуса.  • Не поставяйте пръста си върху буталото, докато вкарвате иглата.
Б	Като използвате бавен и постоянен натиск, НАТИСНЕТЕ буталото надолу докрай, докато спринцовката се изпразни. 
В	Когато сте готови, ОТСТРАНЕТЕ палеца си и внимателно извадете спринцовката от кожата.  • Не поставяйте сивата капачка на иглата отново върху използваната спринцовка.

Стъпка 4: Завършете

А Веднага поставете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци.



Говорете с Вашия лекар за правилното изхвърляне. Възможно е да има местни указания за изхвърляне.

- **Не** използвайте повторно използваната спринцовка.
- **Не** използвайте лекарството, което е останало в използваната спринцовка.
- **Не** рециклирайте спринцовката или контейнера за остри отпадъци и не го изхвърляйте в контейнера за домашни отпадъци.



Съхранявайте използваната спринцовка и контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца.

Б Огледайте мястото на инжектиране.

Ако има кръв, притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране. Ако е необходимо, поставете лейкопласт.

- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.

Листовка: информация за потребителя

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка еволокумаб (evolocumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Предупрежденията и указанията в този документ са предназначени за лицето, приемащо лекарството. Ако сте родител или болногледач, отговарящ за прилагането на лекарството на друг човек, като дете, трябва да използвате информацията съобразно това.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Repatha и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Repatha
3. Как да използвате Repatha
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Repatha
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Repatha и за какво се използва

Какво представлява Repatha и как действа

Repatha е лекарство, което намалява нивата на „лошия“ холестерол - вид мазнина в кръвта.

Repatha съдържа активното вещество еволокумаб, моноклонално антитяло (вид специализиран протеин, който се прикрепва към прицелно вещество в организма). Еволокумаб е предназначен да се свързва с вещество, наречено PCSK9, което повлиява способността на черния дроб да поема холестерола. Като се свързва и попива PCSK9, лекарството увеличава количеството на холестерола, който навлиза в черния дроб и така намалява нивото на холестерола в кръвта.

За какво се използва Repatha

Repatha се използва като допълнение към Вашата диета за понижаване на холестерола, ако сте:

- възрастен с високо ниво на холестерол в кръвта (първична хиперхолестеролемия [хетерозиготна фамилна и нефамилна] или смесена дислипидемия). Прилага се:
 - заедно със статин, или друго понижаващо холестерола лекарство, ако максималната доза статин не понижава достатъчно нивата на холестерола.
 - самостоятелно или едновременно с други понижаващи холестерола лекарства, когато статините не действат добре, или не могат да бъдат използвани.
- дете на възраст 10 или повече години с високо ниво на холестерола в кръвта поради заболяване, което се среща в семейството Ви (хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или HeFH). Прилага се самостоятелно или заедно с други понижаващи холестерола лечения.
- възрастен или дете на възраст 10 или повече години с високо ниво на холестерола в кръвта поради заболяване, което се среща в семейството Ви (хомозиготна фамилна

хиперхолестеролемия или HoFH). Прилага се заедно с други понижаващи холестерола лечения.

- възрастен с високо ниво на холестерол в кръвта, който вече има атеросклеротична сърдечносъдова болест или е с висок риск от развитие на сърдечносъдово събитие. Прилага се:
 - заедно със статин, или друго понижаващо холестерола лекарство, ако максималната доза статин не понижава достатъчно нивата на холестерола;
 - самостоятелно или заедно с други понижаващи холестерола лекарства, когато статините не действат добре или не могат да се използват.

Repatha се използва при пациенти, които не могат да контролират нивата на холестерола само с диета, понижаваща холестерола. Вие трябва да спазвате Вашата диета за понижаване на холестерола, докато приемате това лекарство. При пациенти, които са с висок риск от развитие на сърдечносъдово събитие, Repatha може да помогне за предотвратяване на сърдечен удар (инфаркт), инсулт и определени сърдечни процедури за възстановяване на притока на кръв към сърцето, необходими поради натрупване на мастни отлагания в артериите (известна също като атеросклеротична сърдечносъдова болест).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Repatha

Не използвайте Repatha, ако сте алергични към еволюкумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Repatha, ако имате чернодробно заболяване.

За да се подобри проследимостта на това лекарство, Вашият лекар или фармацевт трябва да запише името и партидният номер на продукта, който Ви е даден, във Вашата рецептурна книжка. Вие също можете да запишете тези данни, в случай че бъдете попитан/а за тази информация в бъдеще.

Деца и юноши

Употребата на Repatha е проучена при деца на възраст 10 години или по-големи, лекувани за хетерозиготна или хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Употребата на Repatha не е проучена при деца на възраст под 10 години.

Други лекарства и Repatha

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Repatha не е изпитван при бременни жени. Не е известно дали Repatha ще навреди на плода.

Не е известно дали Repatha се открива в кърмата.

Важно е да уведомите Вашия лекар, ако кърмите, или планирате да кърмите. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете кърменето, или да спрете приема на Repatha като се има предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от Repatha за майката.

Шофиране и работа с машини

Repatha не повлиява, или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Repatha съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Repatha съдържа пролин

Това лекарство съдържа 25 mg пролин във всеки 1,0 ml от 140 mg/ml еволокумаб. Пролин може да бъде вреден за пациенти с хиперпролинемия, рядко генетично нарушение, при което в организма се натрупва пролин. Ако Вие (или Вашето дете) имате хиперпролинемия, не използвайте това лекарство, освен ако Вашият лекар го е препоръчал.

3. Как да използвате Repatha

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза зависи от основното заболяване:

- при възрастни с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, дозата е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно.
- при деца на възраст 10 години или по-големи с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия дозата е или 140 mg на всеки две седмици, или 420 mg веднъж месечно.
- при възрастни или деца на възраст 10 години или по-големи с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия препоръчителната начална доза е 420 mg веднъж месечно. След 12 седмици, Вашият лекар може да реши да увеличи дозата до 420 mg на всеки две седмици. Ако получавате също и афереза, процедура, подобна на диализата, при която холестеролът и други мазнини се отделят от кръвта, Вашият лекар може да реши да започнете с доза 420 mg на всеки две седмици, за да съвпадне с Вашето лечение с афереза.
- при възрастни с установена атеросклеротична сърдечносъдова болест или с висок риск от развитие на сърдечносъдово събитие, дозата е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно.

Repatha се прилага като инжекция под кожата (подкожно).

Ако Вашият лекар е предписал доза от 420 mg, Вие трябва да използвате три предварително напълнени писалки, защото всяка предварително напълнена писалка съдържа само 140 mg от лекарството. След като достигнат стайна температура, всички инжекции трябва да се приложат за период от 30 минути.

Ако Вашият лекар реши, че Вие или грижещия се за Вас може да поставяте инжекциите с Repatha, Вие или грижещия се за Вас трябва да бъдете обучени как правилно да приготвите и да инжектирате Repatha. Не се опитвайте да инжектирате Repatha, докато не Ви е показано от Вашия лекар или медицинска сестра как да го направите.

Вижте подробните „Указания за употреба” в края на тази листовка за указания как да съхранявате, пригответе и прилагате Вашите инжекции с Repatha в домашни условия. Ако използвате предварително напълнена писалка, **поставете правилния (жълт) край на писалката върху кожата преди инжектиране.**

Преди да започнете Repatha, трябва да сте на диета за понижаване на холестерола. Трябва да продължите тази диета за понижаване на холестерола, докато приемате Repatha.

Ако Вашият лекар е предписал Repatha заедно с друго понижавашо холестерола лекарство, следвайте неговите указания за това как да приемате тези лекарства заедно. В този случай, моля, прочетете също и указанията за дозиране в листовката на конкретното лекарство.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Repatha

Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Repatha

Вземете Repatha колкото е възможно по-скоро след пропуснатата доза. След това се свържете с Вашия лекар, който ще Ви каже кога трябва да планирате следващата доза и спазвайте новия график точно както Ви е казал Вашият лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Грип (висока температура, възпалено гърло, хрема, кашлица и втрисане)
- Простуда, като хрема, възпалено гърло или инфекция на синусите (назофарингит или инфекции на горните дихателни пътища)
- Гадене
- Болки в гърба
- Болки в ставите (артралгия)
- Мускулна болка
- Реакции на мястото на инжектиране, като посиняване, зачервяване, кървене, болка или подуване
- Алергични реакции, включително обрив
- Главоболие

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Копривна треска, червени сърбящи пъпки по кожата (уртикария)
- Грипоподобни симптоми

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Подуване на лицето, устата, езика или гърлото (ангиоедем)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Repatha

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка, след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Вашата предварително напълнена писалка може да бъде оставена извън хладилника, за да достигне стайна температура (до 25°C) преди инжектиране. Това ще направи инжектирането по-удобно. След изваждане от хладилника, Repatha може да се съхранява на стайна температура (до 25°C) в оригиналната картонена опаковка и трябва да се използва в рамките на 1 месец.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е с променен цвят или съдържа големи бучки, люспи или цветни частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Repatha

- Активното вещество е еволокумаб. Всяка предварително напълнена писалка SureClick съдържа 140 mg еволокумаб в 1 ml разтвор.
- Другите съставки са: пролин, ледена оцетна киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

Как изглежда Repatha и какво съдържа опаковката

Repatha е разтвор, който е бистър до опалесциращ, безцветен до жълтеникав и практически не съдържа видими частици.

Всяка опаковка съдържа една, две, три или шест предварително напълнени писалки SureClick за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ирландия

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба:

Repatha предварително напълнена писалка SureClick за еднократна употреба

Указател на частите

Преди употреба

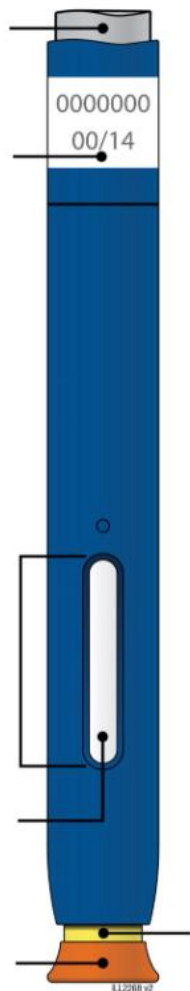
Сив бутон за
стартиране

Дата на
изтичане на
срока на
годност

Прозорец

Лекарство

Поставена
оранжева
капачка



Жълт
предпазител
(игла вътре)

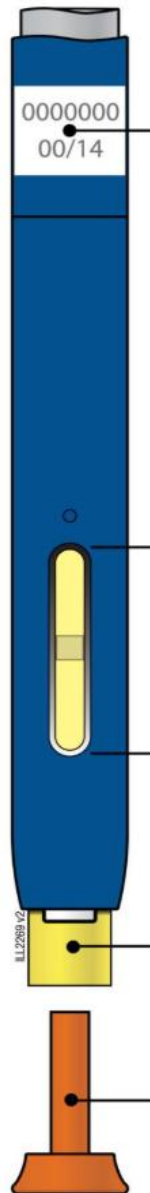
След употреба

Дата на
изтичане на
срока на
годност

Жълт прозорец
(завършено
инжектиране)

Жълт
предпазител
(игла вътре)

Свалена
оранжева
капачка



Важно: Иглата е вътре в жълтия предпазител.

Важно

Прочетете тази важна информация, преди да използвате Repatha предварително напълнена писалка:

- **Не** се опитвайте да прилагате инжекцията, без да сте прочели и разбрали напълно тези указания за употреба.
- **Не** замразявайте и не използвайте Repatha предварително напълнена писалка, ако е била замразена.
- **Не** махайте оранжевата капачка от Repatha предварително напълнена писалка, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** използвайте Repatha предварително напълнена писалка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Част от Repatha предварително напълнена писалка може да се счупи, дори и да не можете да видите счупеното.

Стъпка 1: Подготовка

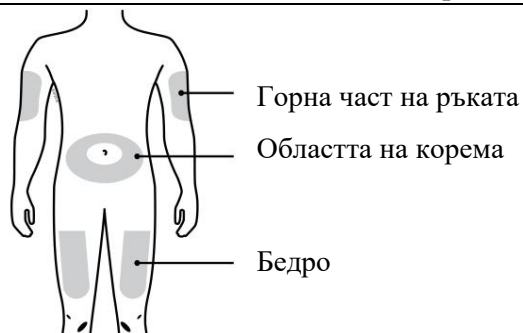
А	Извадете една Repatha предварително напълнена писалка от опаковката.
1.	Внимателно вдигнете предварително напълнената писалка в права посока от кутията.
2.	Поставете оригиналната опаковка с неизползваните предварително напълнени писалки обратно в хладилника.
3.	Изчакайте най-малко 30 минути, за да може предварително напълнената писалка да достигне стайна температура преди инжектиране.
•	Не се опитвайте да затопляте предварително напълнената писалка с помощта на източник на топлина като гореща вода или микровълнова фурна.
•	Не оставяйте предварително напълнената писалка, изложена на пряка слънчева светлина.
•	Не разклащайте предварително напълнената писалка.
•	Не махайте оранжевата капачка от предварително напълнената писалка все още.

Б	Проверете Repatha предварително напълнена писалка.
	Жълт предпазител (игла вътре) Поставена оранжева капачка Прозорец Лекарство Уверете се, че лекарството в прозореца е бистро и безцветно до бледожълто. Проверете срока на годност. • Не използвайте предварително напълнената писалка, ако лекарството е мътно или с променен цвят, или съдържа бучки, люспи или видими частици. • Не използвайте предварително напълнената писалка, ако някоя от нейните части изглежда счупена или повредена. • Не използвайте, ако предварително напълнената писалка е била изпусната. • Не използвайте предварително напълнената писалка, ако оранжевата капачка липсва или не е здраво прикрепена. • Не използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност е изтекъл. При всички случаи, използвайте нова предварително напълнена писалка.

В	Съберете всички необходими консумативи за Вашата инжекция.
	Измийте старателно ръцете си със сапун и вода. Върху чиста, добре осветена работна повърхност, поставете: • Нова предварително напълнена писалка. • Тампони със спирт. • Памучен тампон или марля. • Лейкопласт. • Контейнер за остри отпадъци.

Г

Подгответе и почистете Вашето място на инжектиране.



Използвайте само тези места за инжектиране:

- Бедрото.
- Областта на корема, с изключение на областта в радиус 5 сантиметра (2 инча) около пъпа.
- Външната страна на горната част на ръката (само ако някой друг Ви поставя инжекцията).

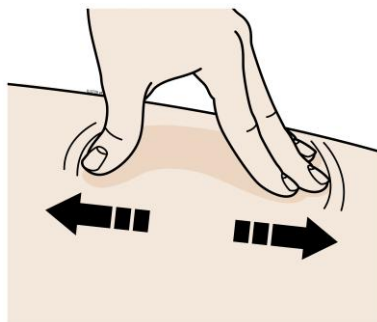
Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт. Оставете кожата Ви да изсъхне.

- **Не** докосвайте тази област от кожата отново преди поставяне на инжекцията.
- Избирайте различно място всеки път, когато си поставяте сами инжекцията. Ако трябва да използвате едно и също място на инжектиране, уверете се, че не е същото място на тази страна, която последно сте използвали.
- **Не** инжектирайте в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте да инжектирате в области с белези или стрии.

Стъпка 2: Пригответе се	
A	Издърпайте оранжевата капачка направо, само когато сте готови да инжектирате. Не отстранявайте оранжевата капачка за повече от 5 минути. Това може да причини изсъхване на лекарството.
Оранжева капачка	
Нормално е да видите капка от лекарството на края на иглата или жълтия предпазител.	
• Не завъртайте, не огъвайте и не мърдайте оранжевата капачка. • Не поставяйте оранжевата капачка обратно върху предварително напълнената писалка. • Не поставяйте пръстите си върху жълтия предпазител. Важно: Не махайте оранжевата капачка от предварително напълнената писалка, докато не сте готови да инжектирате. Ако не можете да инжектирате, свържете се с Вашия медицински специалист.	

Б	Създайте устойчива повърхност на избраното място за инжектиране (бедро, корем или външната страна на горната част на ръката), като използвате или метода на опъване, или този на захващане.
----------	---

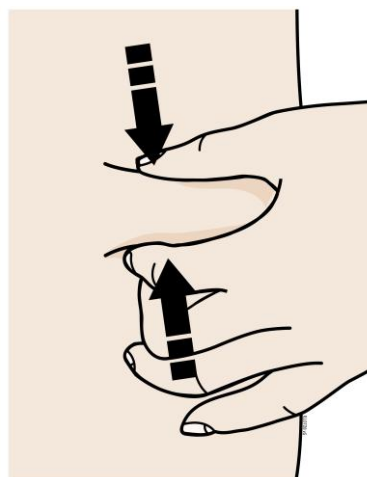
Метод на опъване



Опънете кожата здраво като движите палеца и пръстите си в противоположна посока, за да създадете пространство с ширина около 5 см (2 инча).

ИЛИ

Метод на захващане



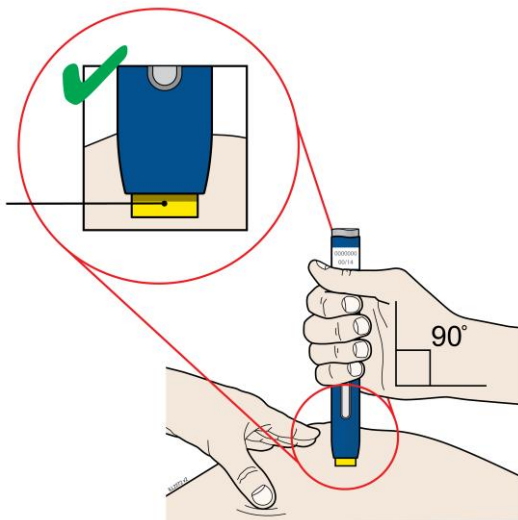
Захванете кожата здраво между палеца и пръстите си, за да създадете пространство с ширина около 5 см (2 инча).

Важно: Важно е да държите кожата опъната или захваната при инжектирането.

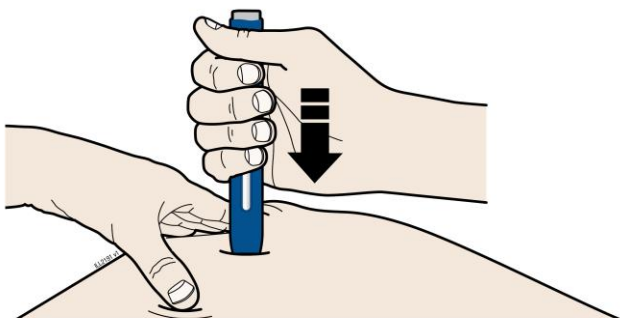
Стъпка 3: Инжектирайте

- А** Продължете да държите опънатата или захваната кожа. При положение, че оранжевата капачка е махната, **поставете** жълтия предпазител върху кожата си под ъгъл 90 градуса. **Иглата е вътре** в жълтия предпазител. **Не** пипайте сивия бутон за стартиране все още.

Жълт предпазител
(игла вътре)



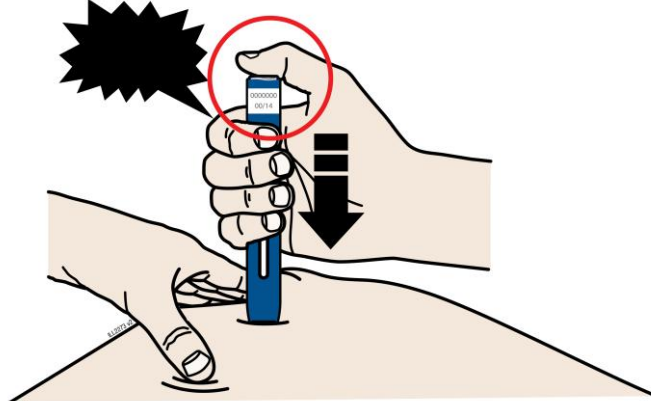
- Б** **Натиснете** силно надолу предварително напълнената писалка върху кожата, докато тя спре да се движи.

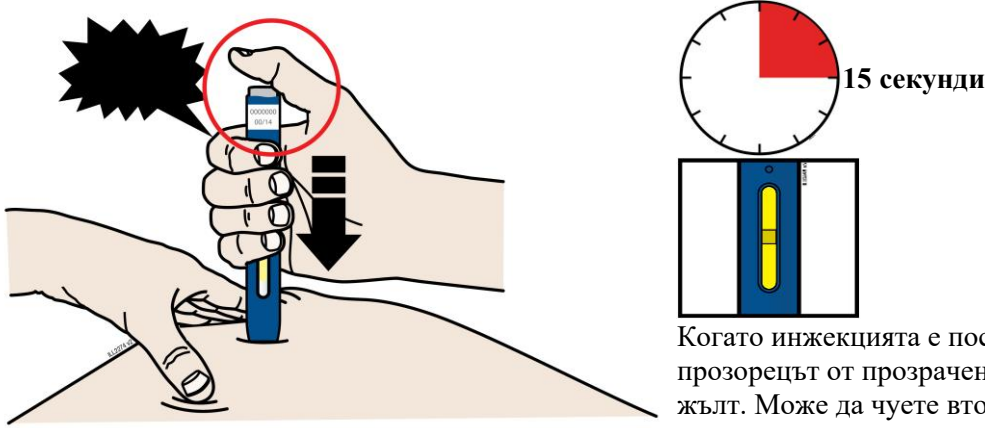
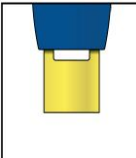


Важно: Трябва да натиснете надолу докрай, но да **не** пипате сивия бутон за стартиране, докато не сте готови да инжектирате.

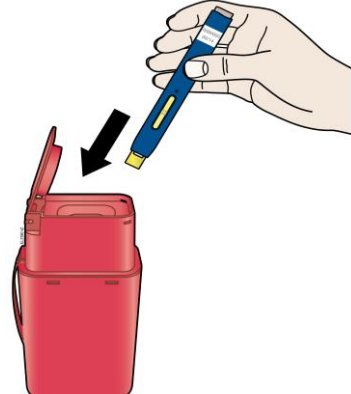
- В** Когато сте готови да инжектирате, **натиснете** сивия бутон за стартиране. Ще чуете щракване.

“щрак”



Г	Продължавайте да натискате върху кожата. След това повдигнете палеца си, като продължавате да държите предварително напълнената писалка върху кожата си. Вашата инжекция може да отнеме около 15 секунди.
“щрак”	 Когато инжекцията е поставена, прозорецът от прозрачен става жълт. Може да чуете второ щракване.
	ЗАБЕЛЕЖКА: След като извадите предварително напълнената писалка от кожата, иглата ще бъде покрита автоматично.

Стъпка 4: Завършете

А	Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка и оранжевата капачка на иглата.
	 Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка и оранжевата капачка в контейнер за остри отпадъци. Говорете с Вашия лекар за правилното изхвърляне. Възможно е да има местни указания за изхвърляне. Съхранявайте предварително напълнената писалка и контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца • Не използвайте повторно предварително напълнената писалка. • Не поставяйте отново капачката на предварително напълнената писалка или пръстите си върху жълтия предпазител. • Не рециклирайте предварително напълнената писалка или контейнера за остри отпадъци, и не го изхвърляйте в контейнера за домашни отпадъци.
Б	Огледайте мястото на инжектиране.
	Ако има кръв, притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране. Не разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, поставете лейкопласт.

Листовка: информация за потребителя

Repatha 420 mg инжекционен разтвор в патрон еволокумаб (evolocumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Предупрежденията и указанията в този документ са предназначени за лицето, приемащо лекарството. Ако сте родител или болногледач, отговарящ за прилагането на лекарството на друг човек, като дете, трябва да използвате информацията съобразно това.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Repatha и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Repatha
3. Как да използвате Repatha
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Repatha
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Repatha и за какво се използва

Какво представлява Repatha и как действа

Repatha е лекарство, което намалява нивата на „лошия“ холестерол - вид мазнина в кръвта.

Repatha съдържа активното вещество еволокумаб, моноклонално антитяло (вид специализиран протеин, който се прикрепва към прицелно вещество в организма). Еволокумаб е предназначен да се свързва с вещество, наречено PCSK9, което повлиява способността на черния дроб да поема холестерола. Като се свързва и попива PCSK9, лекарството увеличава количеството на холестерола, който навлиза в черния дроб и така намалява нивото на холестерола в кръвта.

За какво се използва Repatha

Repatha се използва като допълнение към Вашата диета за понижаване на холестерола, ако сте:

- възрастен с високо ниво на холестерол в кръвта (първична хиперхолестеролемия [хетерозиготна фамилна и нефамилна] или смесена дислипидемия). Прилага се:
 - заедно със статин или друго понижаващо холестерола лекарство, ако максималната доза статин не понижава достатъчно нивата на холестерола;
 - самостоятелно или едновременно с други понижаващи холестерола лекарства, когато статините не действат добре, или не могат да бъдат използвани;
- дете на възраст 10 или повече години с високо ниво на холестерола в кръвта поради заболяване, което се среща в семейството Ви (хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или HeFH). Прилага се самостоятелно или заедно с други понижаващи холестерола лечения.
- възрастен или дете на възраст 10 или повече години с високо ниво на холестерола в кръвта поради заболяване, което се среща в семейството Ви (хомозиготна фамилна

хиперхолестеролемия или HoFH). Прилага се заедно с други понижаващи холестерола лечения.

- възрастен с високо ниво на холестерол в кръвта, който вече има атеросклеротична сърдечносъдова болест или е с висок риск от развитие на сърдечносъдово събитие. Прилага се:
 - заедно със статин, или друго понижаващо холестерола лекарство, ако максималната доза статин не понижава достатъчно нивата на холестерола;
 - самостоятелно или заедно с други понижаващи холестерола лекарства, когато статините не действат добре или не могат да се използват.

Repatha се използва при пациенти, които не могат да контролират нивата на холестерола само с диета, понижаваща холестерола. Вие трябва да спазвате Вашата диета за понижаване на холестерола, докато приемате това лекарство. При пациенти, които са с висок риск от развитие на сърдечносъдово събитие, Repatha може да помогне за предотвратяване на сърдечен удар (инфаркт), инсулт и определени сърдечни процедури за възстановяване на притока на кръв към сърцето, необходими поради натрупване на мастни отлагания в артериите (известна също като атеросклеротична сърдечносъдова болест).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Repatha

Не използвайте Repatha, ако сте алергични към еволюкумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Repatha, ако имате чернодробно заболяване.

За да се подобри проследимостта на това лекарство, Вашият лекар или фармацевт трябва да запише името и партидният номер на продукта, който Ви е даден, във Вашата рецептурна книжка. Вие също можете да запишете тези данни, в случай че бъдете попитан/а за тази информация в бъдеще.

Деца и юноши

Употребата на Repatha е проучена при деца на възраст 10 години или по-големи, лекувани за хетерозиготна или хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Употребата на Repatha не е проучена при деца на възраст под 10 години.

Други лекарства и Repatha

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Repatha не е изпитван при бременни жени. Не е известно дали Repatha ще навреди на плода.

Не е известно дали Repatha се открива в кърмата.

Важно е да уведомите Вашия лекар, ако кърмите, или планирате да кърмите. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете кърменето, или да спрете приема на Repatha като се има предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от Repatha за майката.

Шофиране и работа с машини

Repatha не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Repatha съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Repatha съдържа пролин

Това лекарство съдържа 25 mg пролин във всеки 1,0 ml от 140 mg/ml еволюкумаб. Пролин може да бъде вреден за пациенти с хиперпролинемия, рядко генетично нарушение, при което в организма се натрупва пролин. Ако Вие (или Вашето дете) имате хиперпролинемия, не използвайте това лекарство, освен ако Вашият лекар го е препоръчал.

3. Как да използвате Repatha

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза зависи от основното заболяване:

- при възрастни с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, дозата е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно.
- при деца на възраст 10 години или по-големи с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия дозата е или 140 mg на всеки две седмици, или 420 mg веднъж месечно.
- При възрастни или деца на възраст 10 години или по-големи с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия препоръчителната начална доза е 420 mg веднъж месечно. След 12 седмици Вашият лекар може да реши да увеличи дозата до 420 mg на всеки две седмици. Ако получавате също и афереза, процедура, подобна на диализата, при която холестеролът и други мазнини се отделят от кръвта, Вашият лекар може да реши да започнете с доза 420 mg на всеки две седмици, за да съвпадне с Вашето лечение с афереза.
- при възрастни с установена атеросклеротична сърдечносъдова болест или с висок риск от развитие на сърдечносъдово събитие, дозата е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно.

Repatha се прилага като инжекция под кожата (подкожно).

Ако Вашият лекар реши, че Вие или грижещият се за Вас може да поставяте инжекциите Repatha с помощта на автоматичен минидозатор, Вие или грижещият се за Вас трябва да бъдете обучени как правилно да приготвите и да инжектирате Repatha. Не се опитвайте да използвате автоматичния минидозатор, докато не Ви е показано от Вашия лекар или медицинска сестра как да го направите. Препоръчва се децата на 10- до 13-годишна възраст да бъдат наблюдавани от възрастен, когато използват автоматичния минидозатор.

Вижте подробните „Указания за употреба“ в края на тази листовка за указания как да съхранявате, приготвите и използвате Вашия автоматичен минидозатор с Repatha в домашни условия.

Преди да започнете Repatha, трябва да сте на диета за понижаване на холестерола. Трябва да продължите тази диета за понижаване на холестерола, докато приемате Repatha.

Ако Вашият лекар е предписал Repatha заедно с друго понижавашо холестерола лекарство, следвайте неговите указания за това как да приемате тези лекарства заедно. В този случай, моля, прочетете също и указанията за дозиране в листовката на конкретното лекарство.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Repatha

Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Repatha

Вземете Repatha колкото е възможно по-скоро след пропуснатата доза. След това се свържете с Вашия лекар, който ще Ви каже кога трябва да планирате следващата доза и спазвайте новия график точно както Ви е казал Вашият лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Грип (висока температура, възпалено гърло, хрема, кашлица и втрисане)
- Простуда, като хрема, възпалено гърло или инфекция на синусите (назофарингит или инфекции на горните дихателни пътища)
- Гадене
- Болки в гърба
- Болки в ставите (артралгия)
- Мускулна болка
- Реакции на мястото на инжектиране, като посиняване, зачервяване, кървене, болка или подуване
- Алергични реакции, включително обрив
- Главоболие

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Копривна треска, червени сърбящи пъпки по кожата (уртикария)
- Грипоподобни симптоми

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Подуване на лицето, устата, езика или гърлото (ангиоедем)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Repatha

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка, след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Вашето лекарство (патрон и автоматичен минидозатор) може да бъде оставено извън хладилника, за да достигне стайна температура (до 25°C) преди инжектиране. Това ще направи инжектирането по-удобно. След изваждане от хладилника Repatha може да се съхранява на стайна температура (до 25°C) в оригиналната картонена опаковка и трябва да се използва в рамките на 1 месец.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е с променен цвят или съдържа големи бучки, люспи или цветни частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Repatha

- Активното вещество е еволокумаб. Всеки патрон съдържа 420 mg еволокумаб в 3,5 ml разтвор (120 mg/ml).
- Другите съставки са: пролин, ледена оцетна киселина, полисорбат 80, натриев хидроксид, вода за инжекции.

Как изглежда Repatha и какво съдържа опаковката

Repatha е разтвор, който е бистър до опалесциращ, безцветен до жълтеникав и практически не съдържа видими частици.

Всяка опаковка съдържа един патрон за еднократна употреба, опакован заедно с автоматичен минидозатор за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Нидерландия

Притежател на разрешението за употреба

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Нидерландия

Производител

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Ирландия

Производител
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/FinlandAmgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

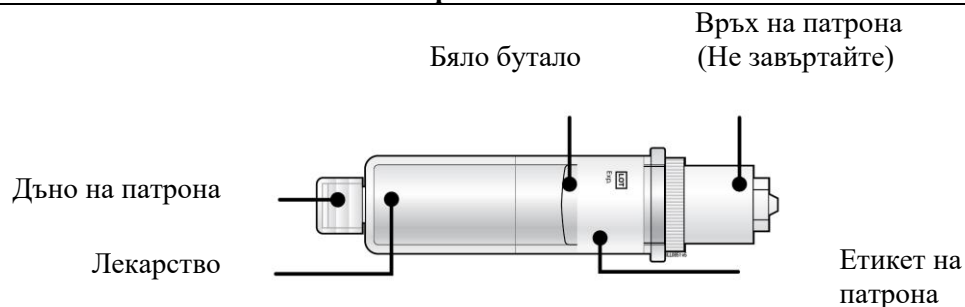
Дата на последно преразглеждане на листовката.**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба:
 Repatha автоматичен минидозатор и патрон за еднократна употреба

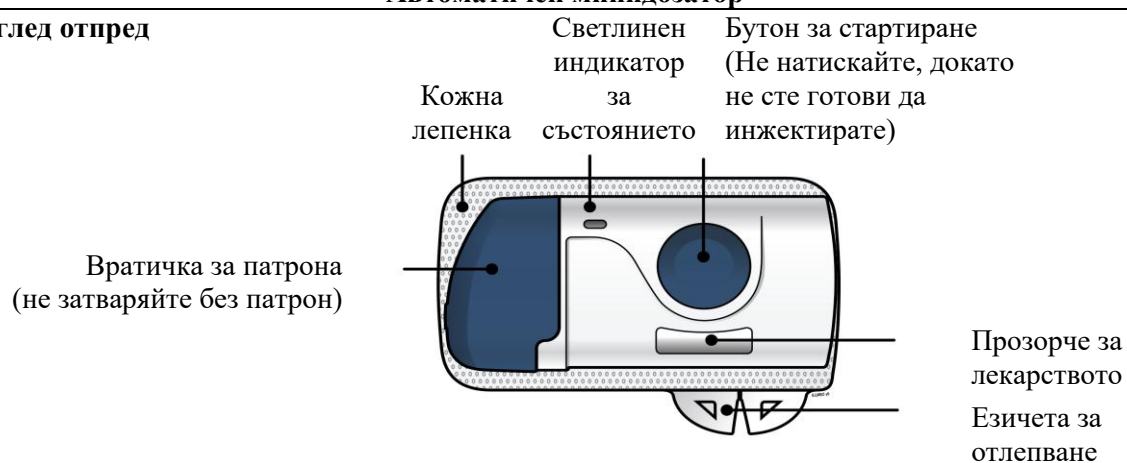
Указател на частите

Патрон

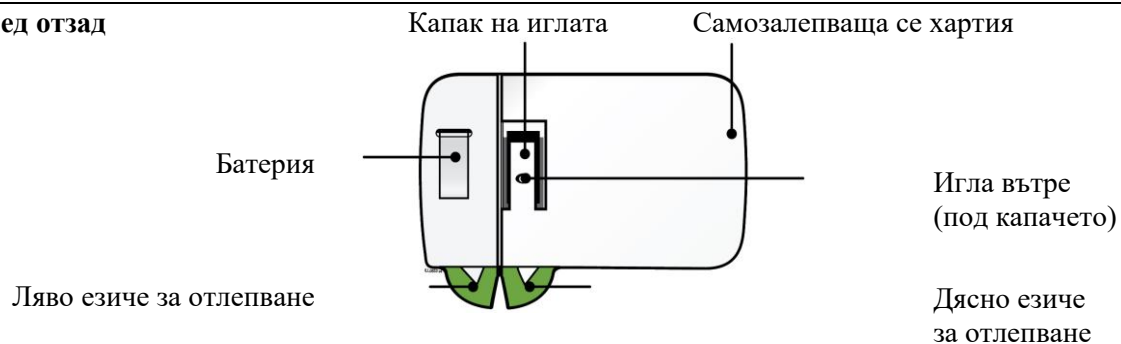


Автоматичен минидозатор

Изглед отпред



Изглед отзад



Важно: Иглата е вътре.

Важно

Прочетете тази важна информация, преди да използвате автоматичния минидозатор и патрон за употреба с Repatha:

Съхранение на Вашия автоматичен минидозатор и патрон

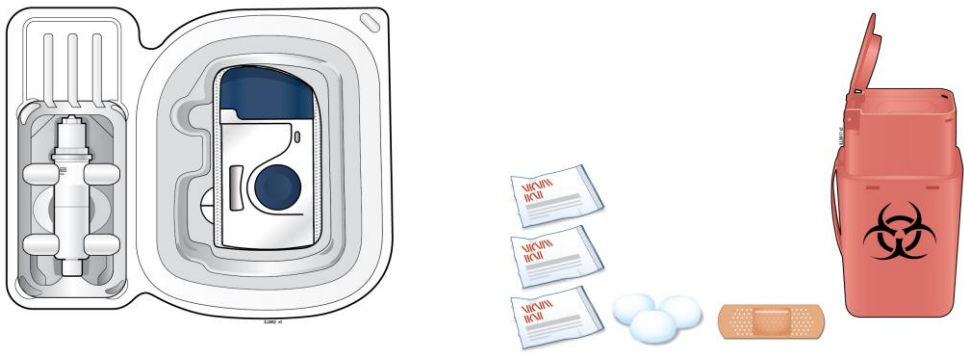
- Съхранявайте автоматичния минидозатор и патрона на място, недостъпно за деца.
- **Не** съхранявайте автоматичния минидозатор и патрона на прекомерна топлина или студ. Например, избягвайте съхраняване в жабката на автомобила или в багажника. **Да не се замразява.**

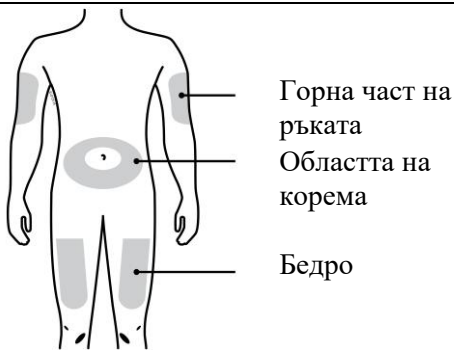
Използване на Вашия автоматичен минидозатор и патрон

- **Не** разклащайте автоматичния минидозатор и патрон.
- **Не** изваждайте автоматичния минидозатор и патрон от кутията или прозрачното гнездо, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** пипайте бутона за стартиране, докато не поставите заредения автоматичен минидозатор и патрон върху кожата си и не сте готови да инжектирате.
- Препоръчва се наблюдение от възрастен при деца на възраст 13 и по-малко години, докато използват автоматичния минидозатор и патрон.
- Може да натиснете бутона за стартиране само веднъж. Ако настъпи грешка, автоматичният минидозатор не може да се използва.
- **Не** използвайте автоматичния минидозатор или патрон, ако е бил изпуснат върху твърда повърхност. Част от автоматичния минидозатор и патрона може да е счупена даже и ако не можете да видите счупеното. Използвайте нов автоматичен минидозатор и патрон.
- **Не** използвайте повторно автоматичния минидозатор и патрона. Автоматичният минидозатор и патронът са само за еднократна употреба.
- **Не** позволявайте автоматичния минидозатор да се намокри с вода или друга течност. Той съдържа електронни части, които не трябва да се мокрят.
- Автоматичният минидозатор за подкожно инжектиране е предназначен за употреба само с патрона.

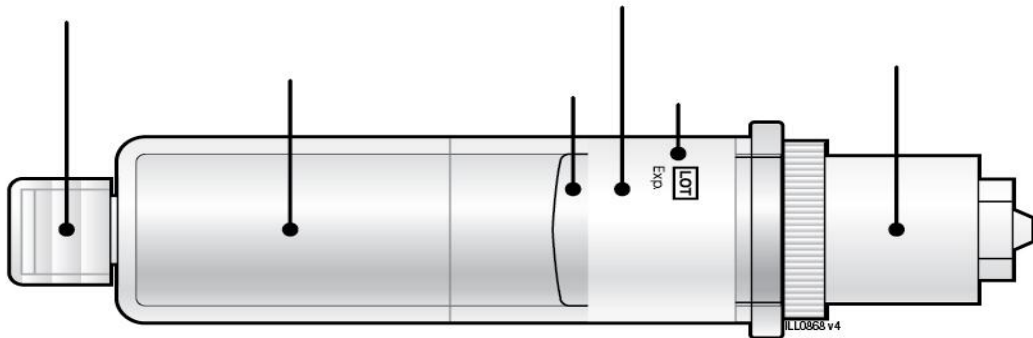
Във всички случаи по-горе използвайте нов автоматичен минидозатор и патрон. Медицинският специалист, който е запознат с Repatha, трябва да може да отговори на Вашите въпроси.

Стъпка 1: Подготовка	
А	Извадете картонената опаковка с автоматичния минидозатор и патрона от хладилника. Изчакайте 45 минути. Важно: Изчакайте най-малко 45 минути, за да може автоматичният минидозатор и патронът да достигнат по естествен начин стайна температура в картонената опаковка преди инжектиране. • Не се опитвайте да затопляте патрона с помощта на източник на топлина, като например гореща вода или микровълнова фурна. • Не разклащайте автоматичния минидозатор и патрона. • Не използвайте която и да е част от патрона, ако изглежда пукната или счупена. • Не използвайте, ако срокът на годност, отбелязан върху етикета на картонената опаковка е изтекъл. Във всички случаи по-горе, използвайте нов автоматичен минидозатор и патрон.
Б	Отворете картонената опаковка и отстранете бялото хартиено покритие. Извадете автоматичния минидозатор от прозрачното гнездо. Оставете автоматичния минидозатор и патрона в прозрачното гнездо, докато не сте готови да инжектирате. • Не пипайте бутона за стартиране, докато автоматичният минидозатор не е върху кожата Ви и не сте готови да инжектирате. • Не използвайте, ако бялото хартиено покритие липсва или е повредена.

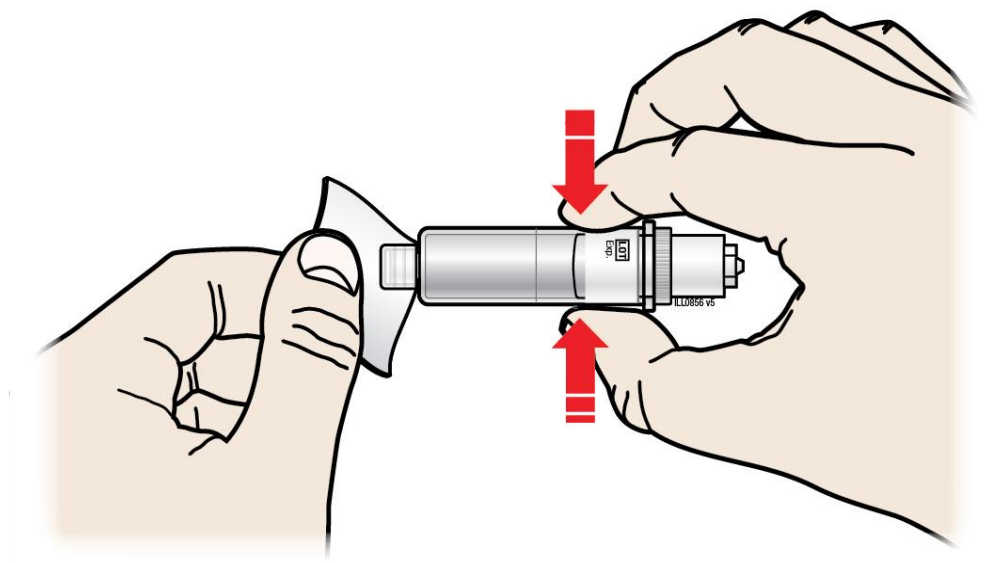
В	Съберете всички необходими консумативи за Вашата инжекция и след това измийте внимателно ръцете си със сапун и вода.
Върху чиста, добре осветена работна повърхност, поставете: • Прозрачното гнездо, съдържащо автоматичния минидозатор и патрона • Тампони със спирт • Памучен тампон или марля • Лейкопласт • Контейнер за остри отпадъци	
	

Г	Изберете място за поставяне на Вашия автоматичен минидозатор. Използвайте само външната страна на горната част на ръката, ако някой друг Ви поставя инжекцията.
Може да използвате: • бедрото • Областта на корема, с изключение на областта в радиус 5 сантиметра (2 инча) около пъпа • външната страна на горната част на ръката (само ако някой друг Ви поставя инжекцията)	
	
Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт. Оставете кожата Ви да изсъхне. • НЕ докосвайте тази област от кожата отново преди поставяне на инжекцията. • НЕ инжектирайте в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте да инжектирате в области с бръчки, кожни гънки, белези, стрии, бенки и прекомерно окосмяване. Ако искате да използвате една и съща област на инжектиране, уверете се, че не е на същото място на инжектиране, което сте използвали при предишната инжекция.	
Важно: За да прикрепите надеждно автоматичния минидозатор, важно е да използвате стегната и равна кожна повърхност.	

Стъпка 2: Пригответе се	
Д	Отворете автоматичния минидозатор чрез завъртане на вратичката на патрона надясно. След това оставете вратичката отворена.
Не натискайте бутона за стартиране, докато не сте готови да инжектирате. 	

Е	Проверете патрона визуално.			
Дъно на патрона		Етикет на патрона	Връх на патрона (не завъртайте)	
Лекарство		Бяло бутало	Срок на годност	
				
Уверете се, че лекарството в патрона е бистро и безцветно до бледожълто. • Не използвайте, ако лекарството е мътно или с променен цвят, или съдържа люспи или видими частици. • Не използвайте, ако някоя от частите на патрона изглежда пукната или счупена. • Не използвайте, ако части от патрона липсват или не са здраво закрепени. • Не използвайте, ако срокът на годност на патрона е изтекъл. Във всеки от горните случаи използвайте нов автоматичен минидозатор и патрон.				

Ж	Почистване на дъното на патрона.
---	----------------------------------



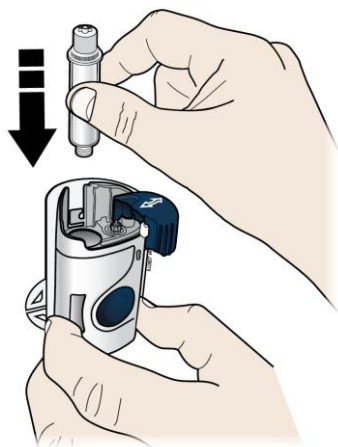
Хванете тук

Дръжте резервоара на патрона с една ръка и почистете дъното на патрона с тампон със спирт.

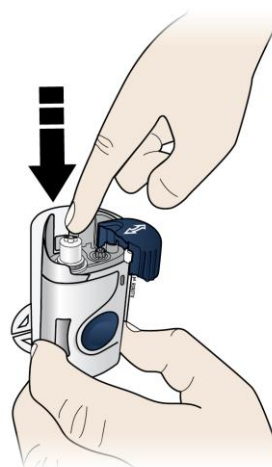
- **Не** докосвайте дъното на патрона, след почистване с тампон със спирт.
- **Не** махайте и **не** завъртайте върха или дъното на патрона.

З	Заредете почистения патрон в автоматичния минидозатор и натиснете силно отгоре, докато се фиксира на мястото си.
---	--

Заредете патрона изправен

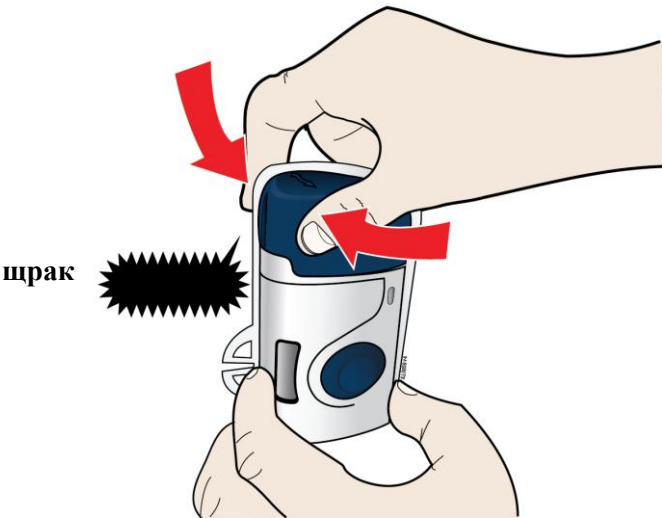


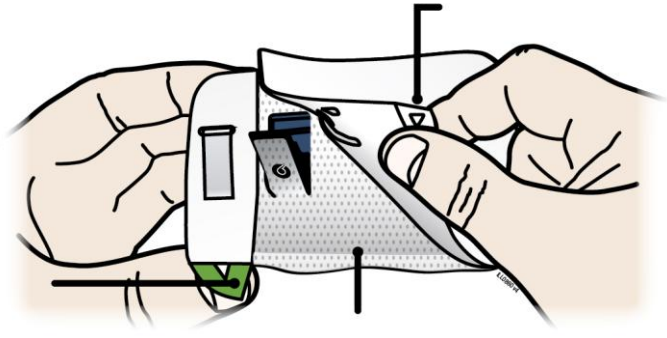
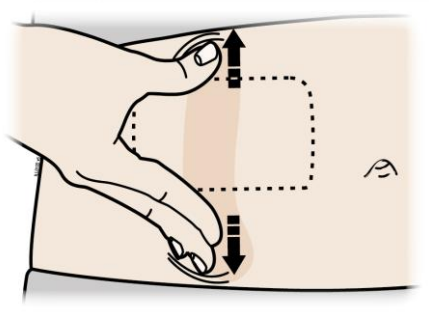
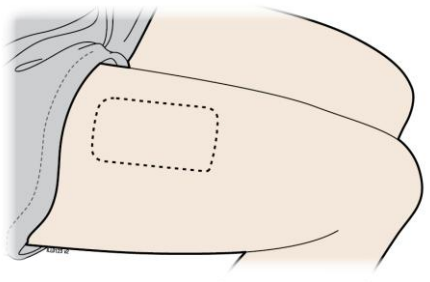
Натиснете надолу силно



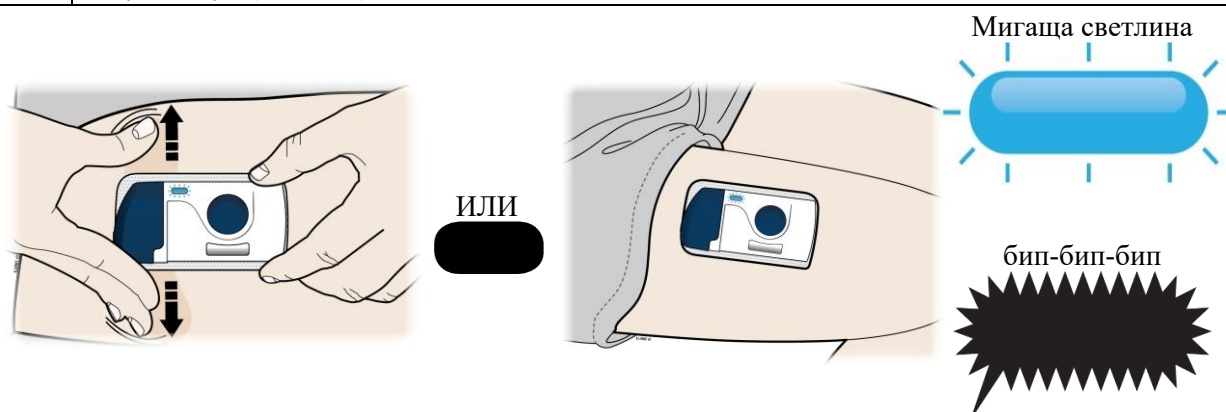
Вкарайте първо дъното на патрона.

- **Не** зареждайте патрона повече от 5 минути преди инжекцията. Това може да доведе до изсъхване на лекарството.
- **Не** пипайте бутона за стартиране, докато не сте поставили заредения автоматичен минидозатор върху кожата си.

И	Завъртете вратичката наляво. След това стиснете силно, докато се затвори с щракване.
	Стиснете силно  щрак Уверете се, че патронът приляга плътно в автоматичния минидозатор, преди да затворите вратичката. • Не затваряйте вратичката, ако няма патрон, или той не е вкаран докрай. • Не пипайте бутона за стартиране, докато не сте поставили заредения автоматичен минидозатор върху кожата си. Важно: След като сте заредили автоматичния минидозатор, преминете към следващата стъпка, без да се бавите.

Стъпка 3: Инжектирайте	
Й	Отлепете и двете зелени езичета за отлепване, за да се покаже лепенката. Автоматичният минидозатор е включен, когато синият светлинен индикатор мига. Дясно езиче за отлепване  Ляво езиче за отлепване Кожна лепенка Мигаща светлина  Бип-бип-бип  Вие трябва да махнете и двете зелени езичета за отлепване, за да включите заредения автоматичен минидозатор. Ще чуете звуков сигнал (бипкане) и ще видите мигаща синя светлина на светлинния индикатор. • Не пипайте кожната лепенка. • Не пипайте бутона за стартиране, докато не сте поставили заредения автоматичен минидозатор върху кожата си. • Не пипайте и не замърсявайте областта около капачето на иглата. • Не поставяйте заредения автоматичен минидозатор върху тялото си, ако червената светлина на светлинния индикатор мига за повече от 5 секунди. • Не отстранявайте лепящия слой на кожната лепенка от автоматичния минидозатор. • Не прегъвайте кожната лепенка, за да не се залепи сама за себе си.
К	За да прикрепите надеждно автоматичния минидозатор, подгответе и почистете място за инжектиране, където няма окосмяване, или отстранете окосмяването от участъка с тример. Използвайте стегната и равна кожна повърхност. Поставяне в областта на корема  Метод с опъване за корема ИЛИ  Поставяне в областта на бедрото  Без опъване за бедрото Важно: Променете позата на тялото си, за да избегнете кожни гънки и неравности.

Л	Когато мига синята светлина, автоматичният минидозатор е готов. Продължете да опъвате (само при използване в областта на корема). Дръжте заредения автоматичен минидозатор така, че синята светлина да се вижда, и го поставете върху кожата си. Може да чуете звук (бипкане).
----------	---

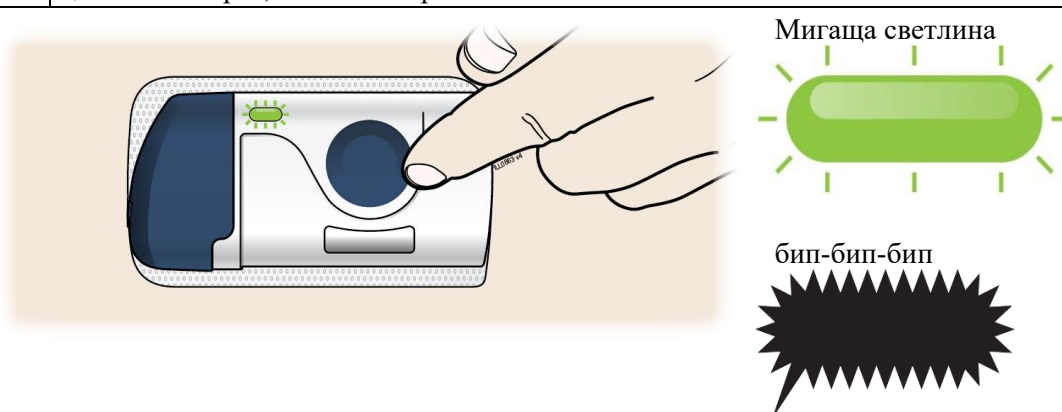


Зареденият автоматичен минидозатор ще прилепне към тялото Ви. Уверете се, че цялата лепенка е прикрепена към кожата Ви. Прокарайте пръст по залепващите ръбове, за да ги залепите.

Уверете се, че дрехите не пречат на заредения автоматичен минидозатор и можете да виждате синята светлина през цялото време.

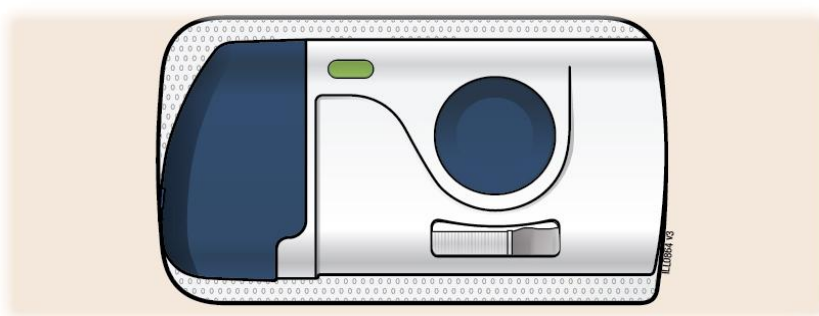
- **Не** се опитвайте да премествате заредения автоматичен минидозатор, след като е бил поставен върху кожата Ви.

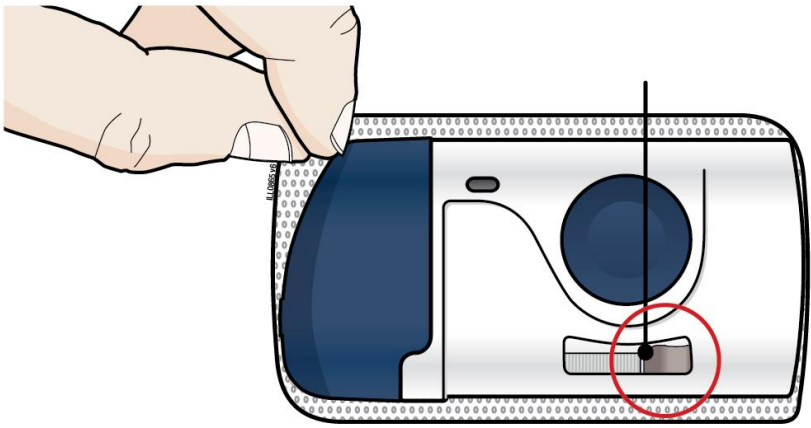
М	Натиснете силно и отпуснете бутона за стартиране. Мигаща зелена светлина и щракване ще сигнализират, че инжектирането е започнало.
----------	---



- Може да чуете звук от изпомпване.
- Може да усетите убождане от игла.
- Уверете се, че виждате зелена мигаща светлина на светлинния индикатор.
- Може да чуете звук (бипкане), което показва, че инжектирането е започнало.

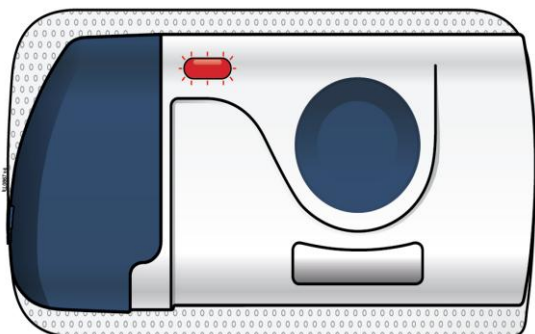
Важно: Ако изтича лекарство от заредения автоматичен минидозатор, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Н	Инжекцията отнема около 5 минути. Зелената светлина на индикатора става постоянна и устройството издава звукови сигнали (бипкане), когато инжектирането завърши.
 Нормално е от време на време да чувате звук на изпомпване по време на инжектирането. - По време на процеса на инжектиране може да се извършва умерена физическа активност, като например ходене, протягане и навеждане. Инжектирането е завършено, когато: - Зелената светлина на индикатора стане постоянна. - Чуете няколко звукови сигнала (бипкания).	Мигаща светлина  5 мин  Постоянна светлина  бип-бип-бип 

Стъпка 4: Завършване	
О	Когато инжекцията е завършена, хванете кожата лепенка, за да отлепите внимателно автоматичния минидозатор от кожата си. След свалянето, проверете прозорчето за лекарството. Сега зелената светлина трябва да е изгаснала.
Използвано бутало  Изгаснала светлина  бип-бип-бип  Проверете дали използваното бутало изцяло изпълва прозорчето за лекарството и постоянната зелена светлина е изгаснала, което показва, че цялото лекарство е било инжектирано. Ако буталото не изпълва прозорчето, свържете се с Вашия лекар. • Използваният автоматичен минидозатор ще издаде звук (бипкане) при отстраняване от кожата Ви. • Нормално е да видите няколко капки течност върху кожата си, след като отстраните използвания автоматичен минидозатор.	
П	Изхвърлете използвания автоматичен минидозатор в контейнер за остри отпадъци. • Автоматичният минидозатор съдържа батерии, електроника и игла. • Веднага след употреба изхвърлете използвания автоматичен минидозатор в контейнер за остри отпадъци. Не изхвърляйте автоматичния минидозатор в контейнера за домашни отпадъци. • Говорете с Вашия лекар за правилното изхвърляне. Възможно е да има местни указания за изхвърляне. • Не сваляйте използвания патрон от автоматичния минидозатор. • Не използвайте повторно автоматичния минидозатор. • Не рециклирайте автоматичния минидозатор или контейнера за остри отпадъци и не го изхвърляйте в контейнера за домашни отпадъци. Важно: Винаги съхранявайте контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца. 
Р	Огледайте мястото на инжектиране. Ако има кръв, притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране. Не разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, поставете лейкопласт.

Отстраняване на проблеми

Какво да направите, ако светлинният индикатор на заредения автоматичен минидозатор непрекъснато мига в червено и чувате звуков сигнал (бипкане).



Предупредителна мигаща светлина



бип-бип-бип-бип-бип



Спрете да използвате заредения автоматичен минидозатор. Ако автоматичният минидозатор е прикрепен към тялото Ви, отстранете го внимателно.

Допълнителни условия на околната среда

Граници на относителната влажност на въздуха 15% до 85%.

Граници на надморската височина -300 метра до 3 500 метра (-984 фута до 11 483 фута).

По време на инжектиране дръжте автоматичния минидозатор на разстояние минимум 30 см. (12 инча) от други електронни устройства, като например мобилни телефони.

Предупреждение: Не видоизменяйте устройството.

Граници на работната температура на автоматичния минидозатор 15°C до 40°C.

www.devicepatents.com

ТАБЛИЦА СЪС СИМВОЛИ

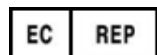
					
Не използвайте, ако опаковката е повредена	Да се съхранява на сухо.	Вижте указанията за употреба.	Тип BF Приложена част	Еднократна употреба	Стерилизирано с помощта на етиленов оксид



0344



Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA, САЩ.



Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK, Breda, Нидерландия