

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru
Repatha 420 mg injekční roztok v zásobní vložce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje evolocumabum 140 mg v 1 ml roztoku.

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje evolocumabum 140 mg v 1 ml roztoku.

Repatha 420 mg injekční roztok v zásobní vložce

Jedna zásobní vložka obsahuje evolocumabum 420 mg v 3,5 ml roztoku (120 mg/ml).

Repatha je lidská monoklonální protilátka IgG2 produkovaná buňkami ovarií čínských křečků (CHO) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).
Injekční roztok (injekce) v předplněném peru (SureClick).
Injekční roztok (injekce) (automatický minidávkovač).

Čirý až opalescentní, bezbarvý až nažloutlý roztok neobsahující prakticky žádné částice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie

Přípravek Repatha je indikován u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako přídavek k dietě:

- v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu nebo,
- v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Přípravek Repatha je indikován u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s homozygotní familiární hypercholesterolemií v kombinaci s dalšími hypolipidemiky.

Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění

Přípravek Repatha je indikován u dospělých pacientů s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo periferní arteriální onemocnění) ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C jako přídavek ke korekci dalších rizikových faktorů:

- v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu s dalšími hypolipidemiky nebo bez nich
- v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován.

Výsledky studií pokud jde o účinky na LDL-C, kardiovaskulární příhody a sledované populace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby evolokumabem je nutné vyloučit sekundární příčiny hyperlipidemie nebo smíšené dyslipidemie (např. nefrotický syndrom, hypotyreóza).

Dávkování

Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie u dospělých

Doporučená dávka evolokumabu je buď 140 mg 1x za dva týdny, nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších

Úvodní doporučená dávka je 420 mg 1x měsíčně. Pokud nebylo po 12 týdnech dosaženo klinicky významné odpovědi na léčbu, frekvenci dávek je možné zvýšit na 420 mg 1x za 2 týdny. Pacienti na aferéze mohou zahájit léčbu dávkou 420 mg 1x za 2 týdny, aby toto schéma odpovídalo cyklu aferézy.

Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění u dospělých

Doporučená dávka evolokumabu je buď 140 mg 1x za dva týdny, nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není třeba dávku upravovat.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2) není třeba dávku upravovat.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není úprava dávek nutná, pro pacienty se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater viz bod 4.4.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Repatha u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena v indikaci primární hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost přípravku Repatha u dětí ve věku do 12 let nebyla stanovena v indikaci homozygotní familiární hypercholesterolemie. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Evolokumab se podává subkutánně do břicha, stehna nebo do horní oblasti paže. Místa vpichu se mají střídát a injekce se nemá podávat do oblastí, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo tvrdá.

Evolokumab se nesmí podávat intravenózně nebo intramuskulárně.

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Dávka 140 mg se má podávat pomocí jedné předplněné injekční stříkačky.

Dávka 420 mg se má podávat pomocí tří předplněných injekčních stříkaček podávaných za sebou během 30 minut.

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru

Dávka 140 mg se má podávat pomocí jednoho předplněného pera.

Dávka 420 mg se má podávat pomocí tří předplněných per podávaných za sebou během 30 minut.

Repatha 420 mg injekční roztok v zásobní vložce

Dávka 420 mg se má podávat pomocí jedné zásobní vložky automatickým minidávkovacem.

Přípravek Repatha je určený pro podávání samotnými pacienty po řádném vyškolení. Evolokumab rovněž může podávat osoba, která byla vyškolená k podávání tohoto přípravku.

Určeno pouze pro jednorázové podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater byla pozorována nižší celková expozice evolokumabu, která může způsobit slabší snížení LDL-C. Proto může být třeba tyto pacienty pečlivě sledovat.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) nebyli studováni (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se má evolokumab používat s opatrností.

Suchý přírodní kaučuk

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Kryt jehly skleněné předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat závažné alergické reakce.

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru

Kryt jehly předplněného pera je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu), který může vyvolávat závažné alergické reakce.

Obsah sodíku

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

V klinických studiích byla hodnocena farmakokinetická interakce mezi statiny a evolokumabem. U pacientů, kterým byly současně podávány statiny, byl pozorován přibližně 20% vzestup clearance evolokumabu. Zvýšení clearance je zčásti zprostředkováno statiny způsobeným zvýšením koncentrace PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9*), jenž nemá záporný vliv na farmakodynamický účinek evolokumabu na lipidy. Při použití kombinace statinu a evolokumabu není nutná úprava dávky statinu.

Nebyly provedeny studie farmakokinetických a farmakodynamických interakcí mezi evolokumabem a jinými hypolipidemiky než statiny a ezetimibem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Repatha těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Přípravek Repatha lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu evolokumabem.

Kojení

Není známo, zda se evolokumab vylučuje do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Repatha.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu evolokumabu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech neprokázaly vliv na výsledné ukazatele fertility plochy pod křivkou (AUC) mnohem vyšších než u pacientů užívajících evolokumab v dávce 420 mg 1x měsíčně (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Repatha nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky při podávání doporučených dávek jsou nasopharyngitis (7,4 %), infekce horních cest dýchacích (4,6 %), bolest zad (4,4 %), artralgie (3,9 %), chřipka (3,2 %) a reakce v místě vpichu injekce (2,2 %). Bezpečnostní profil u populace pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií odpovídal profilu prokázanému u populace pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v hlavních kontrolovaných klinických studiích a spontánní hlášení jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence v tabulce 1 níže za použití následujících ustálených kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence
Infekce a infestace	Chřipka	Časté
	Nasopharyngitis	Časté
	Infekce horních cest dýchacích	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté
	Vyrážka	Časté
	Kopřivka	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Angioedém	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad	Časté
	Artralgie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekčního vpichu ¹	Časté
	Onemocnění podobné chřipce	Méně časté

¹ Viz Popis vybraných nežádoucích účinků.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekčního vpichu

Nejčastější reakce v místě vpichu injekce byly podlitina v místě vpichu, erytém, krvácení, bolest v místě vpichu a otok.

Pediatrická populace

Existují pouze omezené zkušenosti s evolokumabem u pediatrické populace. Do klinických studií bylo zařazeno 14 pacientů ve věku ≥ 12 až < 18 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Z hlediska bezpečnosti nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi dospívajícími a dospělými pacienty s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

Bezpečnost a účinnost evolokumabu u pediatrických pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií nebyla stanovena.

Starší populace

Z 18546 pacientů léčených evolokumabem v dvojité zaslepených klinických studiích bylo 7656 (41,3 %) ve věku ≥ 65 let a 1500 (8,1 %) ve věku ≥ 75 let. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v bezpečnosti a účinnosti mezi těmito pacienty a mladšími pacienty.

Imunogenita

V klinických studiích byl u 0,3 % pacientů léčených nejméně 1 dávkou evolokumabu (48 ze 17992 pacientů) zjištěn pozitivní rozvoj vazebných protilátek. Pacienti, u kterých byly pozitivní testy na vazebné protilátky, byli dále vyšetřeni na neutralizační protilátky a u žádného z nich nebyl zjištěn pozitivní nález neutralizačních protilátek. Přítomnost vazebných protilátek proti evolokumabu neměla vliv na farmakokinetický profil, klinickou odpověď nebo bezpečnost evolokumabu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány nežádoucí účinky při expozicích až 300x vyšších než jsou expozice u pacientů léčených evolokumabem v dávce 420 mg 1x měsíčně.

Specifická léčba předávkování evolokumabem neexistuje. V případě předávkování má být pacient léčen symptomaticky a podle potřeby se mají zavést podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky upravující hladinu lipidů, jiné látky upravující hladinu lipidů.
ATC kód: C10AX13

Mechanismus účinku

Evolokumab se váže selektivně na PCSK9 a zabraňuje cirkulujícím PCSK9 se vázat na receptor pro lipoprotein o nízké hustotě (LDLR) na povrchu jaterní buňky, a tím zabraňuje degradaci LDLR zprostředkované PCSK9. Zvýšení hladin LDLR v játrech má za následek snížení sérového LDL-cholesterolu (LDL-C).

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích u pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií evolokumab snižoval nevázaný PCSK9, LDL-C, TC, ApoB, non-HDL-C, poměr TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG a Lp(a) a zvyšoval HDL-C a ApoA1.

Jednorázové subkutánní podání dávky 140 mg nebo 420 mg evolokumabu mělo za následek maximální potlačení cirkulujícího nevázaného PCSK9 během 4 hodin, po kterém následovalo snížení LDL-C. Toto snížení dosáhlo průměrně maxima v odpovědi za 14 dní po nižší dávce a 21 dní po vyšší podané dávce. Změny nevázaného PCSK9 a sérových lipoproteinů byly po vysazení evolokumabu reverzibilní. V období po vysazení evolokumabu nebylo pozorováno zvýšení PCSK9 nebo LDL-C nad výchozí hodnotu, což ukazuje na to, že kompenzační mechanismy, které zvyšují tvorbu PCSK9 a LDL-C, se během léčby nezapojily.

Subkutánní režimy podávání dávky 140 mg 1x za 2 týdny a 420 mg 1x měsíčně byly ekvivalentní v průměrném snížení LDL-C (průměr hodnot v 10. a 12. týdnu) a měly za následek snížení o 72 až 57 % oproti výchozí hodnotě v porovnání s placebem. Léčba evolokumabem vedla k obdobnému snížení LDL-C, pokud se podával v monoterapii nebo v kombinaci s jinými hypolipidemiky.

Klinická účinnost u primární hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie

Snížení LDL-C o přibližně 55-75 % bylo při léčbě evolokumabem dosaženo již v 1. týdnu a během dlouhodobé léčby přetrvávalo. Maximální odpovědi bylo obecně dosaženo za 1 až 2 týdny po dávkování 140 mg 1x za 2 týdny a 420 mg 1x měsíčně. Evolokumab byl účinný u všech podskupin pacientů v porovnání s placebem a ezetimibem, nebyly pozorovány žádné významné rozdíly mezi jednotlivými podskupinami, jako jsou věk, rasa, pohlaví, region, body mass index, riziko podle National Cholesterol Education Program, kouření, riziko ischemické choroby srdeční (ICHS) při

zahájení léčby, pozitivní rodinná anamnéza předčasné ICHS, glukózová tolerance (tj. diabetes mellitus 2. typu, metabolický syndrom nebo jejich nepřítomnost), hypertenze, dávka statinu a jeho intenzita, výchozí hodnota nevázaného PCSK9, výchozí hladina LDL-C a výchozí hladina TG.

U 80-85 % ze všech pacientů léčených některou z dávek evolokumabu bylo prokázáno snížení LDL-C o $\geq 50\%$ (průměr hodnot v 10. a 12. týdnu). Až 99 % pacientů léčených některou z dávek evolokumabu dosáhlo hodnoty LDL-C $< 2,6$ mmol/l a až 95 % pacientů dosáhlo snížení hladiny LDL-C $< 1,8$ mmol/l (průměr hodnot v 10. a 12. týdnu).

Kombinace se statinem a se statinem a jinými hypolipidemiky

Studie LAPLACE-2 byla mezinárodní, multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, 12týdenní klinická studie u 1896 pacientů s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií. Pacienti byli randomizováni k léčbě evolokumabem v kombinaci se statinem (rosuvastatin, simvastatin nebo atorvastatin). Evolokumab byl porovnáván s placebem ve skupinách s rosuvastatinem a simvastatinem a s placebem a ezetimibem ve skupině s atorvastatinem.

Přípravek Repatha signifikantně snížil LDL-C z výchozí hodnoty na průměr hodnot v 10. a 12. týdnu v porovnání s placebem ve skupinách s rosuvastatinem a simvastatinem a v porovnání s placebem a ezetimibem ve skupině s atorvastatinem ($p < 0,001$). Přípravek Repatha signifikantně snížil TC, ApoB, non-HDL-C, poměr TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG a Lp(a) a zvýšil HDL-C z výchozí hodnoty na průměr hodnot v 10. a 12. týdnu v porovnání s placebem ve skupinách s rosuvastatinem a simvastatinem ($p < 0,05$) a signifikantně snížil TC, ApoB, non-HDL-C, poměr TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 a Lp(a) v porovnání s placebem a ezetimibem ve skupině s atorvastatinem ($p < 0,001$) (viz tabulky 2 a 3).

Studie RUTHERFORD-2 byla mezinárodní, multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná 12týdenní klinická studie u 329 pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií léčených hypolipidemiky. Přípravek Repatha signifikantně snížil LDL-C z výchozí hodnoty na průměr hodnot v 10. a 12. týdnu v porovnání s placebem ($p < 0,001$). Přípravek Repatha významně snížil TC, ApoB, non-HDL-C, poměr TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG a Lp(a) a zvýšil HDL-C a ApoA1 z výchozí hodnoty na průměr hodnot v 10. a 12. týdnu v porovnání s placebem ($p < 0,05$) – viz tabulka 2.

Tabulka 2. Léčebné účinky evolokumabu v porovnání s placebem u pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií – průměrná procentuální změna mezi výchozí hodnotou a průměrem hodnot v 10. a 12. týdnu (%; 95% CI)

Studie	Dávkovací režim	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Poměr TC/HDL-C %	Poměr ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (kombinované skupiny s rosuvastatinem, simvastatinem a atorvastatinem)	140 mg 1x za 2 týdny (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 1x měsíčně (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 1x za 2 týdny (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 1x měsíčně (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)

Vysvětlivky: HMD – primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie, HeFH – heterozygotní familiární hypercholesterolemie, ^a hodnota $p < 0,05$ při porovnání s placebem, ^b hodnota $p < 0,001$ při porovnání s placebem.

Pacienti s intolerancí ke statinu

Studie GAUSS-2 byla mezinárodní, multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, 12týdenní klinická studie kontrolovaná ezetimibem u 307 pacientů, kteří netolerovali statin vůbec nebo nebyli schopni tolerovat účinnou dávku statinu. Přípravek Repatha signifikantně snížil LDL-C v porovnání s ezetimibem ($p < 0,001$). Přípravek Repatha signifikantně snížil TC, ApoB, non-HDL-C, poměr TC/HDL-C, poměr ApoB/ApoA1 a Lp(a) z výchozí hodnoty na průměr hodnot v 10. a 12. týdnu v porovnání s ezetimibem ($p < 0,001$) (viz tabulka 3).

Léčba bez přidání statinu

Studie MENDEL-2 byla mezinárodní, multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, 12týdenní klinická studie s přípravkem Repatha kontrolovaná placebem a ezetimibem, u 614 pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií. Přípravek Repatha signifikantně snížil LDL-C z výchozí hodnoty na průměr hodnot v 10. a 12. týdnu v porovnání s placebem i ezetimibem ($p < 0,001$). Přípravek Repatha signifikantně snížil TC, ApoB, non-HDL-C, poměr TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 a Lp(a) z výchozí hodnoty na průměr hodnot v 10. a 12. týdnu v porovnání s placebem i ezetimibem ($p < 0,001$) (viz tabulka 3).

Tabulka 3. Léčebné účinky evolokumabu v porovnání s ezetimibem u pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií – průměrná procentuální změna mezi výchozí hodnotou a průměrem hodnot v 10. a 12. týdnu (%; 95% CI)

Studie	Dávkovací režim	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Poměr TC/HDL-C %	Poměr ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (kombinované skupiny s atorvastatinem)	140 mg 1x za 2 týdny (N = 219)	-43 ^c (-50, -37)	-34 ^c (-39, -30)	-34 ^c (-38, -30)	-23 ^c (-26, -19)	-30 ^c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, -23)	-38 ^c (-42, -34)
	420 mg 1x měsíčně (N = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (intolerance ke statinu)	140 mg 1x za 2 týdny (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 1x měsíčně (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 (léčba bez statinu)	140 mg 1x za 2 týdny (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 1x měsíčně (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)

Vysvětlivky: HMD – primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie, ^a hodnota $p < 0,05$ při porovnání s ezetimibem, ^b hodnota $p < 0,001$ při porovnání s ezetimibem nebo bez ezetimibu, ^c nominální hodnota $p < 0,001$ při porovnání s ezetimibem.

Dlouhodobá účinnost u primární hypercholesterolemie a smíšené dyslipidemie

Studie DESCARTES byla mezinárodní, multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná, 52týdenní klinická studie u 901 pacientů s hyperlipidemií, kteří byli léčeni pouze dietou, nebo atorvastatinem či kombinací atorvastatinu a ezetimibu. Přípravek Repatha v dávce 420 mg 1x měsíčně za 52 týdnů signifikantně snížil LDL-C oproti výchozí hodnotě v porovnání s placebem ($p < 0,001$). Léčebné účinky přetrvávaly po celý rok, což bylo prokázáno snížením LDL-C od 12. do 52. týdne. Snížení LDL-C od výchozího stavu do 52. týdne v porovnání s placebem bylo ve shodě se všemi hypolipidemickými terapeutickými způsoby optimalizovanými na LDL-C a kardiovaskulární riziko.

Přípravek Repatha signifikantně snížil TC, ApoB, non-HDL-C, poměr TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG a Lp(a) a zvýšil HDL-C a ApoA1 v 52. týdnu v porovnání s placebem ($p < 0,001$) (viz tabulka 4).

Tabulka 4. Léčebné účinky evolokumabu v porovnání s placebem u pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií – průměrná procentuální změna mezi výchozí hodnotou a týdnem 52 (% , 95% CI)

Studie	Dávkovací režim	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Poměr TC/HDL-C %	Poměr ApoB/ApoA1 %
DESCARTES	420 mg 1x měsíčně (N = 599)	-59 ^b (-64, -55)	-50 ^b (-54, -46)	-44 ^b (-48, -41)	-33 ^b (-36, -31)	-22 ^b (-26, -19)	-29 ^b (-40, -18)	5 ^b (3, 8)	-12 ^b (-17, -6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, -34)	-46 ^b (-50, -43)

Vysvětlivky: ^a nominální hodnota $p < 0,001$ při porovnání s placebem, ^b hodnota $p < 0,001$ při porovnání s placebem.

Studie OSLER a OSLER-2 byly dvě randomizované, kontrolované, otevřené prodloužené klinické studie s cílem vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost a účinnost přípravku Repatha u pacientů, kteří dokončili léčbu v základní studii. V každé z obou prodloužených studií byli pacienti randomizováni v poměru 2:1 k léčbě buď přípravkem Repatha plus běžná léčba (skupina s evolokumabem) nebo pouze k běžné léčbě (kontrolní skupina) v prvním roce klinické studie. Na konci prvního roku (52. týden ve studii OSLER a 48. týden ve studii OSLER-2) pacienti vstoupili do období léčby s přípravkem Repatha, kdy všichni pacienti dostávali přípravek Repatha nezaslepeným způsobem další 4 roky (studie OSLER) nebo 2 roky (studie OSLER-2).

Do studie OSLER bylo zařazeno 1324 pacientů. Přípravek Repatha v dávce 420 mg 1x měsíčně signifikantně snížil LDL-C v 12. a 52. týdnu oproti výchozí hodnotě v porovnání s kontrolou (nominální $p < 0,001$). Léčebné účinky přetrvávaly po dobu 272 týdnů, což bylo prokázáno snížením LDL-C od 12. týdne v základní studii do 260. týdne v otevřené prodloužené studii. Do studie OSLER-2 bylo celkem zařazeno 3681 pacientů. Přípravek Repatha signifikantně snížil LDL-C v 12. a 48. týdnu oproti výchozí hodnotě v porovnání s kontrolou (nominální $p < 0,001$). Léčebné účinky přetrvávaly, což bylo prokázáno snížením LDL-C od 12. do 104. týdne v nezaslepené prodloužené studii. Přípravek Repatha signifikantně snížil TC, ApoB, non-HDL-C, poměr TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG a Lp(a) a zvýšil HDL-C a ApoA1 oproti výchozí hodnotě do 52. týdne ve studii OSLER a do 48. týdne ve studii OSLER-2 v porovnání s kontrolou (nominální $p < 0,001$). LDL-C a další lipidové parametry se vrátily na výchozí hodnoty studie OSLER nebo OSLER-2 během 12 týdnů od vysazení přípravku Repatha, aniž by byl zjištěn tzv. rebound fenomén.

Studie TAUSSIG byla multicentrická, otevřená, pětiletá prodloužená klinická studie s cílem vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost a účinnost přípravku Repatha jako přídatného léku k jiné hypolipidemické léčbě u pacientů s těžkou familiární hypercholesterolemií (FH) včetně homozygotní familiární hypercholesterolemie. Do studie TAUSSIG bylo zařazeno 194 pacientů s těžkou familiární hypercholesterolemií (non-HoFH) a 106 pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Všichni pacienti ve studii byli zpočátku léčeni přípravkem Repatha v dávce 420 mg 1x měsíčně s výjimkou pacientů na aferéze lipidů při zařazení, kteří začínali s dávkou přípravku Repatha 420 mg 1x za 2 týdny. Frekvence dávkování u pacientů neléčených aferézou mohla být zvýšena na 420 mg 1x za 2 týdny v závislosti na odpovědi LDL-C a na hladinách PCSK9. Dlouhodobé užívání přípravku Repatha prokázalo přetrvávající léčebný účinek, což bylo prokázáno snížením LDL-C u pacientů s těžkou familiární hypercholesterolemií (non-HoFH) (viz tabulka 5).

Změny dalších lipidových parametrů (TC, ApoB, non-HDL-C, poměr TC/HDL-C a ApoB/ApoA1) rovněž prokázaly přetrvávající účinek dlouhodobého podávání přípravku Repatha pacientům s těžkou familiární hypercholesterolemií (non-HoFH).

Tabulka 5. Účinek evolokumabu na LDL-C u pacientů s těžkou familiární hypercholesterolemií (non-HoFH) – průměrná procentuální změna mezi výchozí hodnotou a 216. týdnem otevřené prodloužené studie (a související 95% CI)

Populace pacientů (N)	12. týden otevřené prodloužené studie (n = 191)	24. týden otevřené prodloužené studie (n = 191)	36. týden otevřené prodloužené studie (n = 187)	48. týden otevřené prodloužené studie (n = 187)	96. týden otevřené prodloužené studie (n = 180)	144. týden otevřené prodloužené studie (n = 180)	192. týden otevřené prodloužené studie (n = 147)	216. týden otevřené prodloužené studie (n = 96)
Závažná FH (non-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)

Vysvětlivky: N (n) – počet hodnotitelných pacientů (N) a pacientů s pozorovanými hladinami LDL-C při dané plánované návštěvě (n) při závěrečné analýze skupiny pacientů s těžkou familiární hypercholesterolemií (non-HoFH).

Dlouhodobá bezpečnost přetrvávajících velmi nízkých hladin LDL-C (tj. < 0,65 mmol/l [< 25 mg/dl]) nebyla dosud stanovena. Dostupné údaje ukazují na to, že neexistuje klinicky významný rozdíl mezi bezpečnostními profily u pacientů s hladinami LDL-C < 0,65 mmol/l a pacienty s vyššími hladinami LDL-C – viz bod 4.8.

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie

Studie TESLA byla mezinárodní, multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, 12týdenní klinická studie u 49 pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 12 až 65 let. Přípravek Repatha v dávce 420 mg 1x měsíčně jako přídatná léčba k ostatním hypolipidemikům (např. statiny a sekvestranty žlučových kyselin) významně snížil LDL-C a ApoB v 12. týdnu v porovnání s placebem ($p < 0,001$) (viz tabulka 6). Změny dalších lipidových parametrů (TC, non-HDL-C, poměr TC/HDL-C a ApoB/ApoA1) rovněž prokázaly léčebný účinek podání přípravku Repatha u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

Tabulka 6. Léčebné účinky evolokumabu v porovnání s placebem u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií – průměrná procentuální změna mezi výchozí hodnotou a týdnem 12 (% , 95% CI)

Studie	Dávkovací režim	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Poměr TC/HDL-C %	Poměr ApoB/ApoA1 %
TESLA (HoFH)	420 mg 1x měsíčně (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)

Vysvětlivky: HoFH = homozygotní familiární hypercholesterolemie, ^a nominální hodnota $p < 0,001$ při porovnání s placebem, ^b hodnota $p < 0,001$ při porovnání s placebem.

Dlouhodobá účinnost u homozygotní familiární hypercholesterolemie

Ve studii TAUSSIG prokázalo dlouhodobé užívání přípravku Repatha přetrvávající léčebný účinek snížením LDL-C přibližně o 20 až 30 % u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií, kteří nebyli léčeni aferézou a o 10 až 30 % u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií na aferéze (viz tabulka 7). Změny dalších lipidových parametrů (TC, ApoB, non-HDL-C, poměr TC/HDL-C a ApoB/ApoA1) rovněž prokázaly přetrvávající dlouhodobý léčebný účinek podávání přípravku Repatha pacientům s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Snížení LDL-C a změny dalších lipidových parametrů u 14 dospívajících pacientů (ve věku ≥ 12 až < 18 let) s homozygotní familiární hypercholesterolemií jsou srovnatelné s výsledky u celkové populace pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

Tabulka 7. Účinek evolokumabu na LDL-C u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií – průměrná procentuální změna mezi výchozí hodnotou a 216. týdnem otevřené prodloužené studie (a související 95% CI)

Populace pacientů (N)	12. týden otevřené prodloužené studie	24. týden otevřené prodloužené studie	36. týden otevřené prodloužené studie	48. týden otevřené prodloužené studie	96. týden otevřené prodloužené studie	144. týden otevřené prodloužené studie	192. týden otevřené prodloužené studie	216. týden otevřené prodloužené studie
HoFH (N = 106)	-21,2 (-26,0; -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8; -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1; -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4; -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2; -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9; -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9; -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0; -14,0) (n = 68)
Bez aferézy (N = 72)	-22,7 (-28,1; -17,2) (n = 70)	-25,8 (-33,1; -18,5) (n = 69)	-30,5 (-36,4; -24,7) (n = 65)	-27,6 (-35,8; -19,4) (n = 64)	-23,5 (-31,0; -16,0) (n = 62)	-27,1 (-35,9; -18,3) (n = 60)	-30,1 (-37,9; -22,2) (n = 55)	-23,4 (-32,5; -14,2) (n = 50)
Aferéza (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)

Vysvětlivky: OLE = otevřené prodloužení. N (n) – počet hodnotitelných pacientů (N) a pacientů s pozorovanými hladinami LDL při dané plánované návštěvě (n) při závěrečné analýze skupiny pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

Účinek na aterosklerotické onemocnění

Účinky přípravku Repatha podávaného v dávce 420 mg 1x měsíčně na zátěž aterosklerotickým onemocněním měřenou intravaskulárním ultrazvukem (IVUS) byly hodnoceny v 78týdenní dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované klinické studii u 968 pacientů s ischemickou chorobou srdeční se stabilní a optimální léčbou statiny. Přípravek Repatha v porovnání s placebem snížil jak procentuální objem ateromu (PAV; 1,01 % [95% CI: 0,64; 1,38], $p < 0,0001$) a celkový objem ateromu (TAV; 4,89 mm³ [95% CI 2,53; 7,25], $p < 0,0001$). Regrese aterosklerózy byla pozorována u 64,3 % (95% CI: 59,6; 68,7) pacientů léčených přípravkem Repatha a u 47,3 % (95% CI: 42,6; 52,0) pacientů léčených placebem při měření PAV. Při měření TAV byla regrese aterosklerózy pozorována u 61,5 % (95% CI: 56,7; 66,0) pacientů léčených přípravkem Repatha a u 48,9 % (95% CI: 44,2; 53,7) pacientů léčených placebem. Studie nezkoumala korelaci mezi regresí aterosklerotického onemocnění a kardiovaskulárními příhodami.

Redukce kardiovaskulárního rizika u dospělých pacientů s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním

Klinická studie Repatha Outcomes Study (FOURIER) byla randomizovaná, dvojité zaslepená studie zaměřená na výskyt příhod, do které bylo zařazeno 27564 subjektů ve věku mezi 40 a 86 lety (průměrný věk byl 62,5 let) s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním; 81 % subjektů prodělalo v minulosti IM, 19 % cévní mozkovou příhodu a 13 % subjektů mělo onemocnění periferních tepen. Více než 99 % pacientů bylo léčeno středně intenzivní nebo vysoce intenzivní léčbou statiny a nejméně jedním dalším kardiovaskulárním lékem, jako jsou antiagregancia, beta-blokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptoru pro angiotenzin. Medián (Q1, Q3) výchozí hodnoty LDL-C byl 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). Absolutní KV riziko bylo mezi oběma léčebnými skupinami vyrovnané, kromě indexové příhody měli všichni pacienti minimálně 1 velký nebo 2 menší KV rizikové faktory; 80 % pacientů mělo hypertenzi, 36 % diabetes mellitus a 28 % pacientů byli každodenní kuřáci. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě přípravkem Repatha (140 mg každé dva týdny nebo 420 mg jednou za měsíc) nebo placebem. Průměrná délka sledování pacientů byla 26 měsíců.

Po celou dobu studie bylo pozorované výrazné snížení LDL-C; medián LDL-C dosáhl hodnoty 0,8 – 0,9 mmol/l při každém hodnocení. 25 % pacientů dosáhlo hodnoty LDL-C nižší než 0,5 mmol/l. Přes dosažené velmi nízké hodnoty LDL-C nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní problémy (viz

bod 4.8). Frekvence výskytu nového diabetu a kognitivních příhod byly srovnatelné u pacientů, kteří dosáhli hladin LDL-C < 0,65 mmol/l a u pacientů s vyššími hodnotami LDL-C.

Přípravek Repatha významně snížil riziko kardiovaskulárních příhod definovaných jako složený údaj z doby do prvního úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM, cévní mozkové příhody, koronární revaskularizace nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris (viz tabulka 8); Kaplan-Meierovy křivky pro primární a klíčové sekundární složené cílové parametry se oddělily zhruba po 5 měsících (viz obrázek 1 pro tříletou Kaplan-Meierovu křivku pro velké kardiovaskulární příhody – MACE). Relativní riziko složené MACE (kardiovaskulární úmrtí, IM nebo cévní mozková příhoda) bylo signifikantně sniženo o 20 %. Léčebný efekt byl konzistentní u všech podskupin (včetně věku, typu nemoci, výchozí hodnoty LDL-C, výchozí intenzity léčby statinem, užívání ezetimibu a diabetu) a byl způsoben snížením rizika infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a koronární revaskularizace; nebyl pozorován žádný signifikantní rozdíl u kardiovaskulární mortality nebo mortality ze všech příčin, nicméně studie nebyla naplánována s cílem zjistit tento rozdíl.

Tabulka 8. Účinek evolokumabu na velké kardiovaskulární příhody

	Placebo (N = 13780) n (%)	Evolokumab (N = 13784) n (%)	Poměr rizik^a (95% CI)	Hodnota p^b
MACE+ (složený z MACE, koronární revaskularizace, nebo hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris)	1563 (11,34)	1344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
MACE (složený z KV úmrtí, IM, nebo cévní mozkové příhody)	1013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Kardiovaskulární úmrtí	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Úmrtí ze všech příčin	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
Infarkt myokardu (fatální/non-fatální)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001 ^c
Cévní mozková příhoda (fatální/non-fatální) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101 ^c
Koronární revaskularizace	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001 ^c
Hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

^a Na základě Coxova modelu stratifikovaného randomizačními stratifikačními faktory shromážděnými prostřednictvím systému interaktivní hlasové odezvy (IVRS).

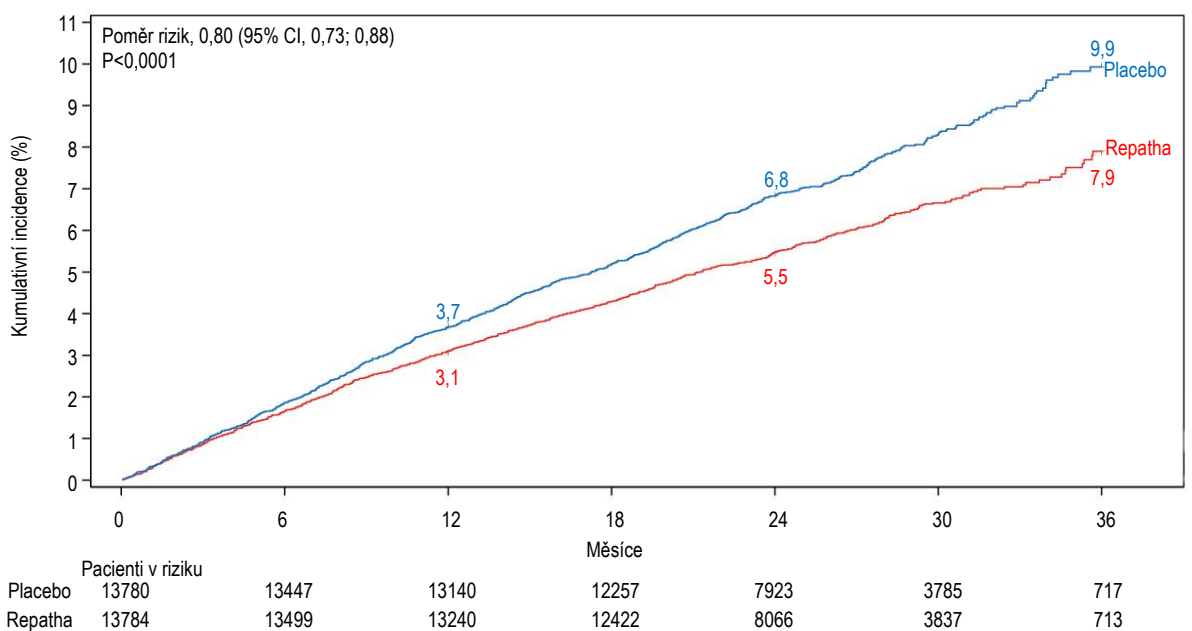
^b 2-stranný log-rank test stratifikovaný randomizačními stratifikačními faktory shromážděnými prostřednictvím IVRS.

^c Nominální význam.

^d Léčebný efekt na cévní mozkovou příhodu byl způsoben snížením rizika ischemické cévní mozkové příhody; nebyl pozorován žádný účinek na hemoragickou nebo neurčenou cévní mozkovou příhodu.

^e Posouzení času do hospitalizace pro nestabilní anginu bylo *ad-hoc*.

Obrázek 1. Čas do MACE příhody (složený z složený z KV úmrtí, IM, nebo cévní mozkové příhody); 3letá Kaplan-Meierova křivka



Účinek na LDL-C během akutní fáze akutních koronárních syndromů (ACS)

EVOPACS byla multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná, 8týdenní studie prováděná v jedné zemi u 308 pacientů s ACS, kterým bylo zahájeno podávání evolokumabu v nemocnici během 24 až 72 hodin od projevu onemocnění.

Pokud pacienti nebyli před screeningem na statinu nebo byli na jiné léčbě statiny než 40 mg atorvastatinu, byla tato léčba ukončena a bylo zahájeno podávání 40 mg atorvastatinu jednou denně. Randomizace byla stratifikována podle studijního centra a existence stabilní léčby statiny během ≥ 4 týdnů před zařazením. Většina subjektů (241 [78 %]) nebyla na stabilní léčbě statiny po dobu ≥ 4 týdny před screeningem a většina (235 [76 %]) neužívala statiny ve výchozím období. Ve 4. týdnu dostávalo 281 (97 %) subjektů vysoce intenzivní léčbu statiny. Evolokumab v dávce 420 mg 1x měsíčně signifikantně snížil LDL-C oproti výchozí hodnotě do 8. týdne v porovnání s placebem ($p < 0,001$). Průměrné snížení (SD) vypočítaného LDL-C oproti výchozí hodnotě v 8. týdnu činilo 77,1 % (15,8 %) ve skupině s evolokumabem a 35,4 % (26,6 %) ve skupině s placebem s průměrným rozdílem stanoveným metodou nejmenších čtverců (LS) (95% CI) 40,7 % (36,2 %, 45,2 %). Výchozí hodnoty LDL-C byly 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) ve skupině s evolokumabem a 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) ve skupině s placebem. Snížení LDL-C v této studii bylo v souladu s předchozími studiemi, kde byl evolokumab přidán ke stabilní terapii snižující hladinu lipidů, jak dokazují hladiny LDL-C při léčbě v 8. týdnu v této studii (vyjadřují stálý účinek vysoce intenzivní léčby statiny v obou léčebných ramenech) 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) a 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) ve skupinách s evolokumabem plus atorvastatinem a placebem plus atorvastatinem, v uvedeném pořadí.

Účinky evolokumabu v této populaci pacientů byly konzistentní v porovnání s účinky pozorovanými v předchozích studiích programu klinického vývoje evolokumabu a nebyly zaznamenány žádné nové bezpečnostní pochybnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Repatha u všech podskupin pediatrické populace v léčbě smíšené dyslipidemie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Repatha u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě zvýšeného cholesterolu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

K dispozici jsou omezené údaje o použití přípravku Repatha u pediatrické populace. Do klinických studií bylo zařazeno 14 dospívajících pacientů ve věku ≥ 12 až < 18 let s homozygotní familiární hypercholesterolemií. Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti mezi dospívajícími a dospělými pacienty s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po jednorázové podkožní dávce 140 mg nebo 420 mg evolokumabu podaného zdravým dospělým osobám byly střední vrcholové koncentrace dosaženy za 3 až 4 dny. Jednorázové podání podkožní dávky 140 mg mělo za následek průměr (SD) C_{max} 13,0 (10,4) $\mu\text{g/ml}$ a průměr (SD) $AUC_{poslední}$ 96,5 (78,7) $\text{dne}\cdot\mu\text{g/ml}$. Jednorázové podání podkožní dávky 420 mg mělo za následek průměr (SD) C_{max} 46,0 (17,2) $\mu\text{g/ml}$ a průměr (SD) $AUC_{poslední}$ 842 (333) $\text{dne}\cdot\mu\text{g/ml}$. Tři podkožní dávky 140 mg byly bioekvivalentní s jednou podkožní dávkou 420 mg. Absolutní biologická dostupnost po podkožním podání byla z farmakokinetických modelů stanovena na 72 %.

Po jednorázové intravenózní dávce 420 mg evolokumabu byl průměrný (SD) distribuční objem v ustáleném stavu odhadován na 3,3 (0,5) litru, což naznačuje, že evolokumab má omezenou tkáňovou distribuci.

Biotransformace

Evolokumab je složený výhradně z aminokyselin a sacharidů jako přirozený imunoglobulin a není pravděpodobné, že by se vylučoval pomocí jaterních metabolických mechanismů. Předpokládá se, že metabolismus a vylučování probíhá metabolickými drahami pro odstraňování imunoglobulinů, které vedou k jejich degradaci na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminace

Odhaduje se, že efektivní poločas evolokumabu je 11 až 17 dní.

U pacientů s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií léčených vysokou dávkou statinu byla systémová expozice evolokumabu mírně nižší než u subjektů užívajících nízkou až střední dávkou statinu (poměr $AUC_{poslední}$ 0,74 [90% interval spolehlivosti CI 0,29; 1,9]). Zvýšení clearance přibližně o 20 % je zčásti zprostředkováno statiny způsobeným zvýšením koncentrace PCSK9, jenž nemá záporný vliv na farmakodynamický účinek evolokumabu na lipidy. Populační farmakokinetická analýza neprokázala zjevné rozdíly v sérových koncentracích evolokumabu u pacientů s hypercholesterolemií (nefamiliární hypercholesterolemie nebo familiární hypercholesterolemie), kteří souběžně užívali statiny.

Linearita/nelinearita

Po jednorázové intravenózní dávce 420 mg byla průměrná (SD) systémová clearance odhadována na 12 (2) ml/hod. V klinických studiích s opakovaným podáváním podkožních dávek během 12 týdnů bylo při dávkovacích režimech 140 mg a více pozorováno zvýšení expozice úměrné dávce. U nejnižších sérových koncentrací (C_{min} (SD) 7,21 (6,6)) byla pozorována přibližně dvojnásobná až trojnásobná akumulace po dávkách 140 mg 1x za 2 týdny nebo po dávkách 420 mg podávaných 1x měsíčně (C_{min} (SD) 11,2 (10,8)) a nejnižší sérové koncentrace dosáhly ustálený stav po 12 týdnech podávání.

Během období 124 týdnů nebyly pozorovány změny sérových koncentrací závislé na čase.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná. Data z klinických studií s evolokumabem nezjistila rozdíl ve farmakokinetice evolokumabu u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty bez této poruchy.

V klinickém hodnocení s 18 pacienty s normální funkcí ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m², n = 6), s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m², n = 6) nebo v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD), kteří podstupují hemodialýzu (n = 6), byla expozice nevázanému evolokumabu, na základě C_{max} po jednorázové subkutánní dávce 140 mg, snížena o 30 % u pacientů se závažným poškozením ledvin a o 45 % u pacientů s ESRD, kteří podstupují hemodialýzu. Expozice hodnocená podle AUC_{last} byla snížena přibližně o 24 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a přibližně o 45% u pacientů s ESRD, kteří podstupují hemodialýzu. Přesný mechanismus rozdílů ve farmakokinetice není znám; rozdíly v tělesné hmotnosti však tyto rozdíly nemohly vysvětlit. Při interpretaci výsledků by měly být zváženy některé faktory, včetně malé velikosti vzorku a velké variability mezi subjekty. Farmakodynamika a bezpečnost evolokumabu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a ESRD byly podobné jako u pacientů s normální funkcí ledvin a nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly ve snižování LDL-C. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo ESRD, kteří podstupují hemodialýzu, není proto úprava dávky nutná.

Porucha funkce jater

Úprava dávky u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (třída A podle Child-Pugha) není nutná. Jednorázové podání podkožní dávky 140 mg evolokumabu bylo studováno u 8 pacientů s mírnou poruchou funkce jater, 8 pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a u 8 zdravých subjektů. Byla zjištěna přibližně o 40–50 % nižší expozice evolokumabu v porovnání se zdravými subjekty. Bylo ale zjištěno, že výchozí hladiny PCSK9 a stupeň a časový průběh neutralizace PCSK9 jsou u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater podobné jako u zdravých dobrovolníků. To mělo za následek obdobný časový průběh a rozsah absolutního snížení LDL-C. Evolokumab nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) (viz bod 4.4).

Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost byla v populační farmakokinetické analýze významnou proměnnou ovlivňující minimální koncentrace evolokumabu, nicméně neměla žádný vliv na snižování LDL-C. Minimální koncentrace ve 12. týdnu po opakovaném podkožním podání 140 mg každé 2 týdny byly u pacientů s hmotností 69 kg o 147 % vyšší a u pacientů s hmotností 93 kg o 70 % nižší ve srovnání s typickým pacientem o hmotnosti 81 kg. Menší dopad na tělesnou hmotnost byl pozorován u opakovaného subkutánního podávání evolokumabu v dávce 420 mg měsíčně.

Jiné speciální populace

Populační farmakokinetické analýzy naznačují, že není nutná úprava dávky s ohledem na věk, rasu nebo pohlaví. Farmakokinetika evolokumabu byla ovlivněna tělesnou hmotností, aniž by měla nějaký významný vliv na snižování LDL-C. Není proto nutná žádná úprava dávky na základě tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Evolokumab nebyl karcinogenní u křečků při mnohem vyšších expozicích než u pacientů užívajících evolokumab v dávce 420 mg 1x měsíčně. Mutagenní potenciál evolokumabu nebyl hodnocen.

U křečků a makaků nebyl při mnohem vyšších expozicích než u pacientů užívajících evolokumab v dávce 420 mg 1x měsíčně pozorován účinek na mužskou nebo ženskou fertilitu.

U makaků nebyly při mnohem vyšších expozicích než u pacientů užívajících evolokumab v dávce 420 mg 1x měsíčně pozorovány žádné účinky na embryofetální nebo postnatální vývoj (až do 6 měsíců věku).

Na rozdíl od snížení protilátkové odpovědi závislé na T-buňkách u makaků imunizovaných keyhole limpet hemocyaninem (KLH) po 3 měsících léčby evolokumabem, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky u křečků (až do 3 měsíců) a makaků (až do 6 měsíců) při mnohem vyšších expozicích než u pacientů užívajících evolokumab v dávce 420 mg 1x měsíčně. Zamýšlený efekt sníženého LDL-C a celkového cholesterolu byl v těchto studiích pozorován a po ukončení léčby byl reverzibilní.

V kombinaci s rosuvastatinem po dobu 3 měsíců nebyly u makaků v mnohem vyšších expozicích než u pacientů užívajících evolokumab v dávce 420 mg 1x měsíčně pozorovány žádné nežádoucí účinky. Snížení sérového LDL-C a celkového cholesterolu bylo mnohem výraznější než bylo pozorováno předtím při podávání samotného evolokumabu a po ukončení léčby bylo reverzibilní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prolin
Ledová kyselina octová
Polysorbát 80
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

3 roky.

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru

3 roky.

Repatha 420 mg injekční roztok v zásobní vložce

2 roky.

Po vyjmutí z chladničky může být přípravek Repatha uchovávan při pokojové teplotě (do 25 °C) v původním obalu a musí se použít do 1 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Repatha 420 mg injekční roztok v zásobní vložce

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jeden mililitr roztoku v jednorázové předplněné injekční stříkačce vyrobené ze skla typu I s jehlou 27 gauge z nerezové oceli.

Kryt jehly předplněné injekční stříkačky je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu, viz bod 4.4).

Balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku.

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru

Jeden mililitr roztoku v jednorázovém předplněném peru vyrobeném ze skla typu I s jehlou 27 gauge z nerezové oceli.

Kryt jehly předplněného pera je vyroben ze suchého přírodního kaučuku (derivát latexu, viz bod 4.4).

Balení obsahuje jedno, dvě, tři předplněná pera nebo multipack obsahující 6 (3 balení po 2) předplněných per.

Repatha 420 mg injekční roztok v zásobní vložce

3,5 ml roztoku v zásobní vložce na jednorázové použití vyrobené z cyklického olefinového polymeru s elastomerním septem a pístem (materiály přicházející do kontaktu s přípravkem) a víčko z pryskyřice. Předplněná zásobní vložka je sestavena z teleskopických šroubovacích částí. Zásobní vložka je v sadě s dávkovačem. Vedení pro průtok kapaliny uvnitř dávkovače je vyrobeno z nerezové oceli a non-DEHP polyvinylchloridu, s jehlou z nerezové oceli o velikosti 29 gauge. Dávkovač obsahuje stříbrozinkové baterie a zahrnuje přilnavou náplast z polyesterové pásky s akrylátovým lepidlem. Dávkovač je určen pouze pro použití s dodávanou 3,5 ml předplněnou zásobní vložkou.

Balení obsahuje jednu zásobní vložku/automatický minidávkovač nebo multipack tří (3x1) zásobních vložek/automatických minidávkovačů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok před podáním prohlédněte. Tento roztok injekčně neaplikujte, pokud obsahuje částice, je zakalen nebo má odlišnou barvu. Léčivý přípravek ponechte před podáním ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C), abyste předešli nepříjemným pocitům v místě vpichu. Injekčně aplikujte celý obsah.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/15/1016/001 - 1 předplněná injekční stříkačka

Repatha 140 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/15/1016/002 - 1 předplněné pero
EU/1/15/1016/003 - 2 předplněná pera
EU/1/15/1016/004 - 3 předplněná pera
EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) předplněných per (multipack)

Repatha 420 mg injekční roztok v zásobní vložce

EU/1/15/1016/006 - 1 zásobní vložka v balení s automatickým minidávkočem
EU/1/15/1016/007 - 3 (3x1) zásobní vložky v balení s automatickými minidávkoči (multipack)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. července 2015
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.