

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Repatha 420 mg otopina za injekciju u ulošku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 140 mg evolokumaba u 1 ml otopine.

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 140 mg evolokumaba u 1 ml otopine.

Repatha 420 mg otopina za injekciju u ulošku

Jedan uložak sadrži 420 mg evolokumaba u 3,5 ml otopine (120 mg/ml).

Repatha je humano monoklonsko IgG2 protutijelo proizvedeno na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj brizgalici (SureClick).

Otopina za injekciju (injekcija) (automatizirani mini-dozator).

Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta i praktički bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija i miješana dislipidemija

Repatha je indicirana u odraslih s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotna obiteljska i stečena) ili miješanom dislipidemijom te u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 i više godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom kao dodatak dijeti:

- u kombinaciji sa statinom ili sa statinom s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL-C-a (engl. *Low Density Lipoprotein-Cholesterol*) uz maksimalno podnošljive doze statina ili,
- sama ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne podnose statine ili kod kojih je liječenje statinima kontraindicirano.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Repatha je indicirana u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 i više godina s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida.

Ustanovljena aterosklerotska kardiovaskularna bolest

Repatha je indicirana u odraslih s ustanovljenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti (infarkt miokarda, moždani udar ili bolest perifernih arterija) za smanjenje kardiovaskularnog rizika smanjenjem LDL-C vrijednosti, kao dodatak korekciji drugih čimbenika rizika:

- u kombinaciji s maksimalno podnošljivim dozama statina s ili bez drugih terapija za snižavanje lipida ili,
- sama ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne podnose statine ili kod kojih je liječenje statinima kontraindicirano.

Za rezultate ispitivanja s obzirom na učinke na LDL-C, kardiovaskularne događaje i ispitivane populacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Prije početka primjene evolokumaba, trebaju se isključiti sekundarni uzroci hiperlipidemije ili miješane dislipidemije (npr. nefrotski sindrom, hipotireoza).

Doziranje

Primarna hiperkolesterolemija i miješana dislipidemija (uključujući heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju)

Odrasli i pedijatrijski bolesnici (u dobi od 10 i više godina)

Preporučena doza evolokumaba je 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jedanput mjesečno; obje su doze klinički ekvivalentne.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 i više godina

Preporučena početna doza je 420 mg jedanput mjesečno. Ako klinički značajan odgovor nije postignut nakon 12 tjedana liječenja, učestalost primjene doze se može povećati na 420 mg jedanput svaka 2 tjedna. Bolesnici na aferezi mogu započeti liječenje s 420 mg svaka dva tjedna kako bi bili u skladu s njihovim rasporedom afereze.

Ustanovljena aterosklerotska kardiovaskularna bolest u odraslih

Preporučena doza evolokumaba je 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jedanput mjesečno; obje su doze klinički ekvivalentne.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (u dobi ≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre, vidjeti dio 4.4 za bolesnike s umjerenim i teškim oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka Repatha u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (engl. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH) ili homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (engl. *homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH) mlađih od 10 godina te u pedijatrijskih bolesnika s drugim vrstama hiperlipidemije nisu ustanovljene.

Način primjene

Supkutana primjena.

Evolokumab se primjenjuje supkutanom injekcijom u područje abdomena, bedra ili nadlaktice. Mjesta primjene treba izmijenjivati, a injekcije se ne smiju primjenjivati na područjima gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena, ili tvrda.

Evolokumab se ne smije primjenjivati intravenski ili intramuskularno.

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Dozu od 140 mg treba primijeniti pomoću jedne napunjene štrcaljke.

Dozu od 420 mg treba primijeniti pomoću tri napunjene štrcaljke uzastopce unutar 30 minuta.

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Dozu od 140 mg treba primijeniti pomoću jedne napunjene brizgalice.

Dozu od 420 mg treba primijeniti pomoću tri napunjene brizgalice uzastopce unutar 30 minuta.

Repatha 420 mg otopina za injekciju u ulošku

Dozu od 420 mg treba primijeniti pomoću jednog uloška s automatiziranim mini-dozatorom.

Repatha je namijenjena za samoprimjenu od strane bolesnika nakon odgovarajuće obuke. Primjenu evolokumaba također može obavljati osoba koja je obučena za primjenu lijeka.

Isključivo za jednokratnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre, primijećeno je smanjenje ukupne izloženosti evolokumabu, koje može dovesti do smanjenog učinka na sniženje vrijednosti LDL-C-a. Stoga je potrebno pažljivo praćenje takvih bolesnika.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitivani (vidjeti dio 5.2). Evolokumab treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Suha prirodna guma

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Pokrov igle staklene napunjene štrcaljke je napravljen od suhe prirodne gume (derivat lateksa) koja može uzrokovati teške alergijske reakcije.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Farmakokinetička interakcija između statina i evolokumaba je procijenjena u kliničkim ispitivanjima. Povećanje klirensa evolokumaba za oko 20% uočeno je u bolesnika koji su istovremeno primjenjivali statine. Ovo povećanje klirensa je djelomično posredovano statinima koji dovode do povećavanja koncentracije proproteinske konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (engl. *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9*, PCSK9) što nije nepovoljno utjecalo na farmakodinamički učinak evolokumaba na lipide. Nije potrebna prilagodba doze statina kada se primjenjuju u kombinaciji s evolokumabom.

Osim za statine i ezetimib, nisu provedena druga ispitivanja farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija između evolokumaba i lijekova za snižavanje lipida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Repatha u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Repatha se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje evolokumabom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se evolokumab u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za dojenju novorođenčad/dojenčad.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Repatha uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Podaci o učinku evolokumaba na plodnost u ljudi nisu dostupni. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve učinke na ishode plodnosti pri razinama izloženosti (temeljem površine ispod krivulje koncentracija vrijeme, AUC) koje su bile mnogo više nego u bolesnika koji su primali evolokumab u dozi od 420 mg jedanput mjesečno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Repatha ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave preporučenih doza lijeka su: nazofaringitis (7,4%), infekcija gornjih dišnih puteva (4,6%), bol u leđima (4,4%), artralgijska (3,9%), gripa (3,2%) i reakcije na mjestu injiciranja (2,2%). Sigurnosni profil u populaciji s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je u skladu s onim dokazanim u populaciji s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom dislipidemijom.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u ključnim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima te spontanijem prijavljivanjem prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u Tablici 1 na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1. Nuspojave

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	Gripa	Često
	Nazofaringitis	Često
	Infekcija gornjih dišnih puteva	Često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Često
	Osip	Često
	Urtikarija	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Angioedem	Rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Često
	Artralgija	Često
	Mialgija	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcija na mjestu primjene ¹	Često
	Bolest nalik gripi	Manje često

¹ Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava.

Sigurnosni profil u ispitanika s vrijednošću LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) ili < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) nakon početka ispitivanja bio je u skladu s onim u ispitanika s višom vrijednošću LDL-C (≥ 40 mg/dl [1,03 mmol/l]) nakon početka ispitivanja, uz medijan izloženosti lijeku Repatha (Q1, Q3) od 84,2 (78,1; 89,8) mjeseci u ispitanika koji su nastavili primati lijek Repatha i 59,8 (52,8; 60,3) mjeseci u ispitanika koji su primali placebo, a prebacili su se na lijek Repatha u otvorenom produžetku ispitivanja.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene

Najčešće reakcije na mjestu primjene su modrice na mjestu primjene, eritem, krvarenje, bol i oticanje na mjestu primjene.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka Repatha ustanovljene su u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom i homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Provedeno je kliničko ispitivanje u kojemu se učinak lijeka Repatha ocjenjivao u 158 pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 10 do < 18 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. U toj pedijatrijskoj populaciji nisu opažena nikakva nova sigurnosna pitanja te su sigurnosni podaci u toj pedijatrijskoj populaciji dosljedni poznatom sigurnosnom profilu lijeka u odraslih s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Dvadeset i šest pedijatrijskih bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom bilo je liječeno lijekom Repatha u kliničkim ispitivanjima provedenim na bolesnicima u dobi od ≥ 10 do < 18 godina. Nije opažena razlika u sigurnosti primjene između pedijatrijskih i odraslih bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Starija populacija

U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima, od 18 546 bolesnika liječenih evolokumabom, njih 7656 (41,3%) bilo je u dobi od ≥ 65 godina, dok je njih 1500 (8,1%) bilo u dobi od ≥ 75 godina. Sveukupno, nisu uočene razlike u sigurnosti ili učinkovitosti između tih i mlađih bolesnika.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima, 0,3% bolesnika (48 od 17 992 bolesnika) liječenih najmanje jednom dozom evolokumaba bilo je pozitivno na razvoj veznih protutijela. U bolesnika pozitivnih na vezna protutijela u serumu dodatno se provjeravala prisutnost neutralizirajućih protutijela i nitko od bolesnika nije bio pozitivan na njih. Prisutnost antievolokumab veznih protutijela nije utjecala na farmakokinetički profil, klinički odgovor ili sigurnost evolokumaba.

Razvoj protutijela protiv evolokumaba u kliničkim ispitivanjima u kojima su pedijatrijski bolesnici liječeni lijekom Repatha nije opažen.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nisu zamijećene nikakve nuspojave u ispitivanjima na životinjama pri izloženosti do 300 puta većoj od one u bolesnika liječenih evolokumabom u dozi od 420 mg jedanput mjesečno.

Ne postoji specifično liječenje predoziranja evolokumabom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski i po potrebi primijeniti odgovarajuće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji modificiraju lipide, drugi pripravci koji modificiraju lipide. ATK oznaka: C10AX13

Mehanizam djelovanja

Evolokumab se selektivno veže za PCSK9 i sprječava vezivanje cirkulirajućeg PCSK9 na receptor lipoproteina niske gustoće (engl. *Low Density Lipoprotein Receptor*, LDLR) na površini stanica jetre, čime se sprječava PCSK9 posredovana LDLR degradacija. Povećanje jetrenih LDLR vrijednosti posljedično dovodi do povezanih smanjenja serumskog LDL-kolesterola (LDL-C).

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima, evolokumab je smanjio vrijednosti nevezanog PCSK9, LDL-C-a, TC-a (engl. *Total Cholesterol*), ApoB-a (engl. *Apolipoprotein B*), non-HDL-C-a (engl. *Non-High-Density Lipoprotein-Cholesterol*), TC/HDL-C-a, ApoB/ApoA1-a (engl. *Apolipoprotein A1*), VLDL-C-a (engl. *Very-Low-Density Lipoprotein-Cholesterol*), TG-a (engl. *Triglyceride*) i Lp(a)-a (engl. *Lipoprotein(a)*) te povećala vrijednosti HDL-C-a i ApoA1-a u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom dislipidemijom.

Jednokratna supkutana primjena evolokumaba od 140 mg ili 420 mg rezultirala je maksimalnom supresijom cirkulirajućeg nevezanog PCSK9 unutar 4 sata, nakon čega je uslijedilo smanjivanje LDL-C-a, dosegnuvši srednje najniže vrijednosti odgovora do 14. odnosno 21. dana. Te promjene vrijednosti nevezanog PCSK9 i serumskih lipoproteina bile su reverzibilne po prekidu primjene evolokumaba. Tijekom razdoblja ispiranja evolokumaba iz organizma, nije uočeno povećanje nevezanog PCSK9 ili LDL-C-a iznad početnih vrijednosti, što ukazuje da tijekom liječenja ne dolazi do kompenzirajućih mehanizama koji povećavaju produkciju PCSK9 ili LDL-C-a.

Režimi doziranja koji uključuju supkutanu primjenu doze od 140 mg svaka 2 tjedna ili od 420 mg jedanput mjesečno su istovjetni u prosječnom snižavanju LDL-C-a (srednja vrijednost u 10. i 12. tjednu), te dovode do -72% do -57% od početne vrijednosti u usporedbi s placebom. Liječenje evolokumabom je rezultiralo sličnim sniženjem LDL-C-a kada se lijek primjenjivao samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje vrijednosti lipida.

Klinička učinkovitost u liječenju primarne hiperkolesterolemije i miješane dislipidemije

Smanjenje LDL-C-a od oko 55% do 75% ostvareno je primjenom evolokumaba već u prvom tjednu, te se održalo tijekom dugotrajne terapije. Maksimalni odgovor je uglavnom postignut unutar 1 do 2 tjedna nakon primjene doze od 140 mg svaka 2 tjedna, te doze od 420 mg jedanput mjesečno. Evolokumab je bio učinkovit u svim podskupinama u odnosu na placebo i ezetimib. Nije bilo značajne razlike između podskupina u odnosu na: dob, rasu, spol, regionalnu pripadnost, indeks tjelesne mase, rizik prema Nacionalnom programu edukacije o kolesterolu (engl. *National Cholesterol Education Program*, NCEP), trenutni pušački status, čimbenike rizika za razvoj koronarne bolesti srca (KBS) na početku ispitivanja, obiteljsku anamnezu preuranjene KBS, toleranciju glukoze, (tj. dijabetes melitus tipa 2, metabolički sindrom, ili ništa od navedenog), hipertenziju, dozu i intenzitet statina, te također u odnosu na vrijednosti nevezanog PCSK9, LDL-C-a i TG-a na početku ispitivanja.

U 80-85% svih bolesnika s primarnom hiperlipidemijom liječenih bilo kojom dozom, evolokumab je pokazao smanjenje LDL-C-a od $\geq 50\%$ pri srednjoj vrijednosti u 10. i 12. tjednu. Do 99% bolesnika liječenih bilo kojom dozom evolokumaba postiglo je vrijednost LDL-C-a od $< 2,6$ mmol/L, a do 95% njih postiglo je vrijednost LDL-C-a $< 1,8$ mmol/L pri srednjoj vrijednosti u 10. i 12. tjednu.

Kombinacija sa statinom ili statinom s drugim terapijama za snižavanje lipida

LAPLACE-2 je bilo međunarodno, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje u trajanju od 12 tjedana, na 1896 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom. Bolesnici su randomizirani na kombinaciju evolokumaba i statina (rosuvastatin, simvastatin ili atorvastatin). Kombinacija evolokumaba s rosuvastatinom odnosno simvastatinom uspoređivana je s placebom, dok je kombinacija primjene s atorvastatinom uspoređivana s placebom i ezetimibom.

Repatha je značajno smanjila početne vrijednosti LDL-C-a do srednje vrijednosti u 10. i 12. tjednu, u usporedbi s placebom za skupine koje su primale rosuvastatin i simvastatin, te u usporedbi s placebom i ezetimibom za skupinu koja je primala atorvastatin ($p < 0,001$). Repatha je značajno smanjila početne vrijednosti TC-a, ApoB-a, non-HDL-C-a, TC/HDL-C-a, ApoB/ApoA1-a, VLDL-C-a, TG-a i Lp(a)-a i povećala početnu vrijednost HDL-C-a do srednje vrijednosti u 10. i 12. tjednu u usporedbi s placebom za skupine koje su primale rosuvastatin i simvastatin ($p < 0,05$), te značajno smanjila vrijednosti TC-a, ApoB-a, non-HDL-C-a, TC/HDL-C-a, ApoB/ApoA1-a i Lp(a)-a u usporedbi s placebom i ezetimibom za skupinu koja je primala atorvastatin ($p < 0,001$) (vidjeti Tablice 2 i 3).

RUTHERFORD-2 je bilo međunarodno, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 12 tjedana, na 329 bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u kojih su primjenjivane terapije za snižavanje lipida. Repatha je značajno smanjila početne vrijednosti LDL-C-a do srednje vrijednosti u 10. i 12. tjednu, u usporedbi s placebom ($p < 0,001$). Repatha je značajno smanjila početne vrijednosti TC-a, ApoB-a, non-HDL-C-a, TC/HDL-C-a, ApoB/ApoA1-a, VLDL-C-a, TG-a i Lp(a)-a te povećala početne vrijednosti HDL-C-a i ApoA1-a do srednje vrijednosti u 10. i 12. tjednu, u odnosu na placebo ($p < 0,05$) (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2. Učinci liječenja evolokumabom u usporedbi s placebom u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom dislipidemijom – srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti u 10. i 12. tjednu (%; 95% CI)

Ispitivanje	Režim dozi- ranja	LDL-C (%)	Non- HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL -C (%)	HDL -C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/ HDL-C omjer %	ApoB/ ApoA1 omjer %
LAPLACE-2 (HMD) (skupine koje su primale kombinaciju s rosuvastatinom, simvastatinom i atorvastatinom)	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)
RUTHER- FORD-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 ^b (-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)

Legenda: Q2W = jedanput svaka 2 tjedna, QM = jedanput mjesečno, HMD = Primarna hiperkolesterolemija i miješana dislipidemija, HeFH = Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija, ^a p vrijednost < 0,05 pri usporedbi s placebom, ^b p vrijednost < 0,001 pri usporedbi s placebom.

Bolesnici koji ne podnose statine

GAUSS-2 je bilo međunarodno, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, ezetimibom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 12 tjedana na 307 bolesnika koji nisu podnosili statine ili njihovu učinkovitu dozu. Repatha je značajno smanjila vrijednosti LDL-C-a u usporedbi s ezetimibom ($p < 0,001$). Repatha je značajno smanjila početne vrijednosti TC-a, ApoB-a, non-HDL-C-a, TC/HDL-C-a, ApoB/ApoA1-a i Lp(a)-a do srednje vrijednosti u 10. i 12. tjednu u usporedbi s ezetimibom ($p < 0,001$) (vidjeti Tablicu 3).

Liječenje u odsutnosti statina

MENDEL-2 je bilo međunarodno, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom i ezetimibom kontrolirano ispitivanje lijeka Repatha u trajanju od 12 tjedana na 614 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom dislipidemijom. Repatha je značajno smanjila početne vrijednosti LDL-C-a do srednje vrijednosti u 10. i 12. tjednu u usporedbi i s placebom i s ezetimibom ($p < 0,001$). Repatha je značajno smanjila početne razine TC-a, ApoB-a, non-HDL-C-a, TC/HDL-C-a, ApoB/ApoA1-a i Lp(a)-a, do srednje vrijednosti u 10. i 12. tjednu u usporedbi i s placebom i s ezetimibom ($p < 0,001$) (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3. Učinci liječenja evolokumabom u usporedbi s ezetimibom u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom dislipidemijom – srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti u 10. i 12. tjednu (%; 95% CI)

Ispitivanje	Režim dozi- ranja	LDL-C (%)	Non- HDL- C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL -C (%)	HDL- C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/ HDL- C omjer %	ApoB/ ApoA1 omjer %
LAPLACE-2 (HMD) (skupine koje su primale kombinaciju s atorvastatinom)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 ^c (-50,-37)	-34 ^c (-39,-30)	-34 ^c (-38,-30)	-23 ^c (-26,-19)	-30 ^c (-35,-25)	-1 ^c (-7,5)	7 ^c (4,10)	-2 ^c (-9,5)	7 ^c (4,9)	-27 ^c (-30,-23)	-38 ^c (-42,-34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 ^c (-51,-40)	-39 ^c (-43,-34)	-40 ^c (-44,-36)	-25 ^c (-29,-22)	-33 ^c (-41,-26)	-7 ^c (-20,6)	8 ^c (5,12)	-8 ^c (-21,5)	7 ^c (2,11)	-30 ^c (-34,-26)	-42 ^c (-47,-38)

Ispitivanje	Režim dozi- ranja	LDL-C (%)	Non- HDL- C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL -C (%)	HDL- C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/ HDL- C omjer %	ApoB/ ApoA1 omjer %
GAUSS-2 (koji ne podnose statine)	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 (liječenje u odsutnosti statina)	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)

Legenda: Q2W = jedanput svaka 2 tjedna, QM = jedanput mjesečno, HMD = Primarna hiperkolesterolemija i miješana dislipidemija, ^a p vrijednost < 0,05 pri usporedbi s ezetimibom, ^b p vrijednost < 0,001 pri usporedbi s ezetimibom, ^c nominalna p vrijednost < 0,001 pri usporedbi s ezetimibom.

Dugoročna učinkovitost kod primarne hiperkolesterolemije i miješane dislipidemije

DESCARTES je bilo međunarodno, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 52 tjedna na 901 bolesniku s hiperlipidemijom koji su ili bili samo na posebnoj prehrani ili su primali atorvastatin ili kombinaciju atorvastatina i ezetimiba. Repatha u dozi od 420 mg jedanput mjesečno je značajno smanjila LDL-C u 52. tjednu u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebom ($p < 0,001$). Učinci liječenja su bili održani duže od godinu dana, prema predočenom smanjenju LDL-C-a od 12. do 52. tjedna. Smanjenje LDL-C-a u 52. tjednu u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s placebom, bilo je dosljedno pri svim osnovnim terapijama za snižavanje lipida koje su optimizirane za LDL-C i kardiovaskularni rizik.

Repatha je značajno smanjila vrijednosti TC-a, ApoB-a, non-HDL-C-a, TC/HDL-C-a, ApoB/ApoA1-a, VLDL-C-a, TG-a i Lp(a)-a te povećala vrijednosti HDL-C-a i ApoA1-a u 52. tjednu u usporedbi s placebom ($p < 0,001$) (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4. Učinci liječenja evolokumabom u usporedbi s placebom u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom dislipidemijom – srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti do 52. tjedna (%; 95% CI)

Ispitivanje	Režim dozi- ranja	LDL-C (%)	Non-H DL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL -C (%)	HDL- C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/ HDL- C omjer %	ApoB/ ApoA1 omjer %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59 ^b (-64, -55)	-50 ^b (-54, -46)	-44 ^b (-48, -41)	-33 ^b (-36, -31)	-22 ^b (-26, -19)	-29 ^b (-40, -18)	5 ^b (3, 8)	-12 ^b (-17, -6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, -34)	-46 ^b (-50, -43)

Legenda: QM = jedanput mjesečno ^a nominalna p vrijednost < 0,001 pri usporedbi s placebom. ^b p vrijednost < 0,001 pri usporedbi s placebom

OSLER i OSLER-2 bila su dva randomizirana, kontrolirana i otvorena produžetka ispitivanja, s ciljem procjene dugoročne sigurnosti i učinkovitosti lijeka Repatha u bolesnika koji su dovršili liječenje u izvornom („parent”) ispitivanju. U oba produžetka ispitivanja, bolesnici su randomizirani 2:1 za primanje bilo lijeka Repatha u kombinaciji sa standardnom skrbi (evolokumab skupina) bilo za primanje samo standardne skrbi (kontrolna skupina) tijekom prve godine ispitivanja. Na kraju prve godine (52. tjedan u OSLER i 48. tjedan u OSLER-2), bolesnici su ušli u Repatha razdoblje u kojem su svi bolesnici otvoreno (engl. *open-label*) uzimali lijek Repatha ili još 4 godine (OSLER) ili 2 godine (OSLER-2).

Ukupno je 1324 bolesnika uključeno u OSLER ispitivanje. Repatha primijenjena u dozi od 420 mg jedanput mjesečno, značajno je smanjila LDL-C u odnosu na početnu vrijednost u 12. tjednu i 52. tjednu u usporedbi s kontrolom (nominalna p vrijednost < 0,001). Učinci liječenja su održani kroz 272 tjedna, kao što je pokazano smanjenjem vrijednosti LDL-C-a od 12. tjedna u izvornom ispitivanju do 260. tjedna u otvorenom produžetku ispitivanja. U OSLER-2 ispitivanje ukupno je uključeno 3681 bolesnika. Repatha je značajno smanjila LDL-C u odnosu na početne vrijednosti u 12. tjednu i 48. tjednu u usporedbi s kontrolom (nominalna p vrijednost < 0,001). Učinci liječenja su bili održani, kao što je pokazano smanjenjem LDL-C-a od 12. do 104. tjedna u otvorenom produžetku ispitivanja. Repatha je značajno smanjila TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG i Lp(a) te povećala HDL-C i ApoA1 u odnosu na početne vrijednosti do 52. tjedna u OSLER i 48. tjedna u OSLER-2 ispitivanju, u usporedbi s kontrolom (nominalna p vrijednost < 0,001). LDL-C i drugi lipidni parametri ponovno su postigli početne vrijednosti unutar 12 tjedana nakon prekida primjene lijeka Repatha na početku OSLER ili OSLER-2 ispitivanja, bez znakova povrata (engl. *rebound*).

TAUSSIG je bio multicentrični, otvoreni, 5-godišnji produžetak ispitivanja, za procjenu dugoročne sigurnosti i učinkovitosti lijeka Repatha kao dodatka ostalim terapijama za snižavanja lipida, u bolesnika s teškom obiteljskom hiperkolesterolemijom (FH), uključujući homozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju. U TAUSSIG ispitivanje uključeno je ukupno 194 bolesnika s teškom obiteljskom hiperkolesterolemijom (bez homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije) i 106 bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Svi bolesnici u ispitivanju su na početku liječeni s 420 mg lijeka Repatha jedanput mjesečno, osim onih koji su prilikom uključivanja primali lipidnu aferezu te je u njih započeto liječenje s 420 mg lijeka Repatha jedanput svaka 2 tjedna. Učestalost doziranja kod bolesnika bez afereze se mogla titrirati do 420 mg jedanput svaka 2 tjedna na temelju odgovora LDL-C-a i PCSK9 vrijednosti. Dugoročna primjena lijeka Repatha je pokazala održani učinak liječenja, kao što je pokazano smanjenjem vrijednosti LDL-C-a kod bolesnika s teškom obiteljskom hiperkolesterolemijom (bez homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije) (vidjeti Tablicu 5).

Promjene u ostalim lipidnim parametrima (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C i ApoB/ApoA1) su također pokazale održani učinak dugoročne primjene lijeka Repatha u bolesnika s teškom obiteljskom hiperkolesterolemijom (bez homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije).

Tablica 5. Učinak evolokumaba na vrijednosti LDL-C-a u bolesnika s teškom obiteljskom hiperkolesterolemijom (bez homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije) – srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti do 216. tjedna u otvorenom produžetku ispitivanja (engl. *Open Label Extension, OLE*) (i povezani 95% CI)

Populacija bolesnika (N)	OLE 12. tjedan (n = 191)	OLE 24. tjedan (n = 191)	OLE 36. tjedan (n = 187)	OLE 48. tjedan (n = 187)	OLE 96. tjedan (n = 180)	OLE 144. tjedan (n = 180)	OLE 192. tjedan (n = 147)	OLE 216. tjedan (n = 96)
Teška obiteljska hiperkolesterolemija (bez homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije) (N = 194)	-54,9 (-57,4; -52,4)	-54,1 (-57,0; -51,3)	-54,7 (-57,4; -52,0)	-56,9 (-59,7; -54,1)	-53,3 (-56,9; -49,7)	-53,5 (-56,7; -50,2)	-48,3 (-52,9; -43,7)	-47,2 (-52,8; -41,5)

Legenda: OLE = otvoreni produžetak ispitivanja, N (n) = broj procjenjivih bolesnika (N) i bolesnika s uočenim LDL-C vrijednostima mjerenim pri specifičnim zakazanim posjetima (n) u setu konačne analize za tešku obiteljsku hiperkolesterolemiju (bez homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije).

Liječenje heterozigotne obiteljske hiperkolesterolemije u pedijatrijskih bolesnika

HAUSER-RCT bilo je randomizirano, multicentrično, placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama u trajanju od 24 tjedna na 158 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10

do < 18 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Bolesnici su morali biti na prehrani s niskim udjelom masnoće te su već morali primati optimiziranu osnovnu terapiju za snižavanje lipida (statin u optimalnoj dozi koja ne zahtijeva postupno povećavanje doze). Uključeni bolesnici su randomizirani u omjeru 2:1 kako bi tijekom 24 tjedna jednom mjesečno supkutano primali 420 mg lijeka Repatha ili placebo.

Primarna mjera ishoda učinkovitosti u ovom je ispitivanju bio postotak promjene vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti do 24. tjedna. Razlika između lijeka Repatha i placeba izražena kao srednja vrijednost postotka promjene vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti do 24. tjedna bila je 38% (95% CI: 45%, 31%; $p < 0,0001$). Srednja vrijednost smanjenja vrijednosti LDL-C dobivena metodom najmanjih kvadrata uz standardnu pogrešku (engl. *Standard Error*, SE) ($p < 0,0001$) u 24. tjednu u odnosu na početne vrijednosti bila je 44% (2%) u skupini koja je primala lijek Repatha i 6% (3%) u skupini koja je primala placebo. Srednje apsolutne vrijednosti LDL-C u 24. tjednu iznosile su 104 mg/dl u skupini koja je primala lijek Repatha i 172 mg/dl u skupini koja je primala placebo. Snižena vrijednost LDL-C opažena su pri prvoj procjeni nakon početne u 12. tjednu i zadržala su se tijekom cijelog ispitivanja.

Sekundarna mjera ishoda ovog ispitivanja bila je srednja vrijednost postotka promjene vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti do 22. i 24. tjedna, gdje 22. tjedan odražava vršnu, a 24. tjedan najnižu koncentraciju lijeka primijenjenog supkutano jednom mjesečno, pružajući tako podatke o vremenski uprosječenom učinku liječenja lijekom Repatha tijekom cijelog intervala doziranja. Razlika između primjene lijeka Repatha i placeba, kao srednja vrijednost postotka promjene vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti do srednje vrijednosti 22. i 24. tjedna, dobivena metodom najmanjih kvadrata, bila je 42% (95% CI: 48%, 36%; $p < 0,0001$). Za dodatne rezultate vidjeti Tablicu 6.

Tablica 6. Učinci liječenja lijekom Repatha u usporedbi s placebom u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom – srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti do 24. tjedna (% , 95% CI)

Ispitivanje	Režim doziranja	LDL-C (%)	Ne-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/HDL-C omjer (%)	ApoB/ApoA1 omjer (%)
HAUSER-RCT (heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija u pedijatrijskih bolesnika)	420 mg jednom mjesečno (N = 104)	-38,3 (-45,5; -31,1)	-35,0 (-41,8; -28,3)	-32,5 (-38,8; -26,1)	-30,3 (-36,4; -24,2)	-36,4 (-43,0; -29,8)

CI = interval pouzdanosti; LDL-C = LDL-kolesterol; HDL-C = HDL-kolesterol; ApoB = apolipoprotein B;

ApoA1 = apolipoprotein A1, TC = ukupni kolesterol

Sve prilagođene p-vrijednosti < 0,0001

N = broj bolesnika koji su randomizirani i primili lijek u potpunom skupu podataka za analizu.

HAUSER-OLE bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje lijeka Repatha u trajanju od 80 tjedana, s jednom skupinom od 150 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji su uključeni iz ispitivanja HAUSER-RCT i 13 *de novo* uključenih pedijatrijskih bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Bolesnici su morali biti na prehrani s niskim udjelom masnoće te su morali primati osnovnu terapiju za snižavanje lipida. Svi bolesnici s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u ovom ispitivanju primali su 420 mg lijeka Repatha supkutano jednom mjesečno (medijan trajanja izloženosti: 18,4 mjeseca). Srednje vrijednosti (SE) postotka promjene izračunatog LDL-C-a od početne vrijednosti bili su: -44,4% (1,7%) u 12. tjednu, -41,0% (2,1%) u 48. tjednu i -35,2% (2,5%) u 80. tjednu. Srednje vrijednosti (SE) postotka promjene od početne vrijednosti do 80. tjedna u ostalim mjerama ishoda povezanim s lipidima bili su: -32,1% (2,3%) za ne-HDL-C, -25,1% (2,3%) za ApoB, -28,5% (2,0%) za TC/HDL-C omjer, -30,3% (2,2%) za ApoB/ApoA1 omjer i -24,9% (1,9%) za TC.

Liječenje homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije

TESLA je bilo međunarodno, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 12 tjedana na 49 bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 12 do 65 godina. Repatha u dozi od 420 mg jedanput mjesečno, kao dodatak drugim terapijama za snižavanje lipida (npr. statini, sekvestranti žučne kiseline), je značajno smanjila vrijednosti LDL-C-a i ApoB-a u 12. tjednu u usporedbi s placebom ($p < 0,001$) (vidjeti Tablicu 7). Promjene u drugim lipidnim parametrima (TC, non-HDL-C, TC/HDL-C i ApoB/ApoA1) također su pokazale učinak primjene lijeka Repatha u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Tablica 7. Učinci liječenja evolokumabom u usporedbi s placebom u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom – srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti do 12. tjedna (%; 95% CI)

Ispitiv-anje	Režim dozi-ranja	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C omjer %	ApoB/ApoA1 omjer %
TESLA (Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija)	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)

Legenda: QM = jedanput mjesečno, ^a nominalna p vrijednost $< 0,001$ pri usporedbi s placebom, ^b p vrijednost $< 0,001$ pri usporedbi s placebom.

Dugoročna učinkovitost kod homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije

U ispitivanju TAUSIG, dugoročna primjena lijeka Repatha pokazala je održani učinak liječenja, kao što je dokazano smanjenjem vrijednosti LDL-C-a od oko 20% do 30% u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji nisu bili na aferezi, te oko 10% do 30% u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom na aferezi (vidjeti Tablicu 8). Promjene ostalih lipidnih parametara (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C i ApoB/ApoA1) su također pokazale održani učinak dugotrajne primjene lijeka Repatha u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Smanjenja vrijednosti LDL-C-a i promjene u drugim lipidnim parametrima u 14 adolescentnih bolesnika (u dobi ≥ 12 do < 18 godina) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom su usporedive s onima u ukupnoj populaciji bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Tablica 8. Učinak evolokumaba na vrijednosti LDL-C-a u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom – srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti do 216. tjedna OLEa (i povezani 95% CI)

Populacija bolesnika (N)	OLE 12. tjedan	OLE 24. tjedan	OLE 36. tjedan	OLE 48. tjedan	OLE 96. tjedan	OLE 144. tjedan	OLE 192. tjedan	OLE 216. tjedan
Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (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)
Ne primaju aferezu (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)

Populacija bolesnika (N)	OLE 12. tjedan	OLE 24. tjedan	OLE 36. tjedan	OLE 48. tjedan	OLE 96. tjedan	OLE 144. tjedan	OLE 192. tjedan	OLE 216. tjedan
Afereza (N = 34)	-18,1 (-28,1; -8,1) (n = 34)	-11,2 (-24,0; 1,7) (n = 30)	-19,1 (-28,9; -9,3) (n = 29)	-18,7 (-29,5; -7,9) (n = 29)	-29,7 (-40,6; -18,8) (n = 20)	-29,6 (-42,1; -17,1) (n = 19)	-19,6 (-51,2; 12,1) (n = 19)	-25,9 (-56,4; 4,6) (n = 18)

Legenda: OLE = otvoreni produžetak ispitivanja, N (n) = broj procjenjivih bolesnika (N) i bolesnika s uočenim LDL vrijednostima mjerenim pri specifičnim zakazanim posjetima (n) u setu konačne analize za homozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju.

HAUSER-OLE bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje u trajanju od 80 tjedana s jednom skupinom od 12 ispitanika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u sklopu kojeg se ocjenjivala sigurnost, podnošljivost i djelotvornost lijeka Repatha u snižavanju vrijednosti LDL-C u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 10 do < 18 godina s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Bolesnici su morali biti na prehrani s niskim udjelom masnoće te su morali primati osnovnu terapiju za snižavanje lipida. Svi su bolesnici u ispitivanju primali 420 mg lijeka Repatha supkutano jednom mjesečno. Medijan (Q1, Q3) vrijednosti LDL-C početno je iznosio 398 (343, 475) mg/dl. Medijan (Q1, Q3) postotka promjene vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti do 80. tjedna bio je -14% (-41, 4). Snižanja vrijednosti LDL-C opažena su pri prvoj procjeni nakon početne u 12. tjednu i zadržala su se tijekom cijelog ispitivanja; medijan (Q1, Q3) sniženja kretao se u rasponu od 12% (-3, 32) do 15% (-4, 39). Za dodatne rezultate vidjeti Tablicu 9.

Tablica 9. Učinci liječenja evolokumabom u usporedbi s placebom u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom – medijan (Q1, Q3) postotka promjene od početne vrijednosti do 80. tjedna

Ispitivanje	Režim doziranja	LDL-C (%)	Ne-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/HDL-C omjer (%)	ApoB/ApoA1 omjer (%)
HAUSER-OLE (Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija u pedijatrijskih bolesnika)	420 mg jednom mjesečno (N = 12)	-14,3 (-40,6; 3,5)	-13 (-40,7; 2,7)	-19,1 (-33,3; 11,6)	-3,7 (-41,6; 7,6)	-3 (-35,7; 9,3)

LDL-C = LDL-kolesterol; HDL-C = HDL-kolesterol; ApoB = apolipoprotein B; ApoA1 = apolipoprotein A1, TC = ukupni kolesterol

N = broj bolesnika koji su randomizirani i primili lijek u skupu podataka za interim analizu.

Učinci na aterosklerotsku bolest

Učinci lijeka Repatha u dozi od 420 mg jednom mjesečno na aterosklerotsku bolest, mjereno intravaskularnim ultrazvukom (engl. *intravascular ultrasound*, IVUS), ispitani su u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 78 tjedana na 968 bolesnika s bolesti koronarnih arterija na stabilnoj osnovnoj optimalnoj terapiji statinom. Repatha je smanjila i volumen ateroma izražen u postotku (engl. *percent atheroma volume*, PAV) (PAV; 1,01% [95% CI 0,64, 1,38], $p < 0,0001$) i ukupni volumen ateroma (engl. *total atheroma volume*, TAV) (TAV; 4,89 mm³ [95% CI 2,53, 7,25], $p < 0,0001$) u usporedbi s placebom. Regresija aterosklerotske bolesti opažena je u 64,3% (95% CI 59,6, 68,7) i 47,3% (95% CI 42,6, 52,0) bolesnika koji su primali lijek Repatha odnosno placebo pri mjerenju PAV-a. Pri mjerenju TAV-a, regresija aterosklerotske bolesti opažena je u 61,5% (95% CI 56,7, 66,0) i 48,9% (95% CI 44,2, 53,7) bolesnika koji su primali lijek Repatha odnosno placebo. Ispitivanjem nije istražena korelacija između regresije aterosklerotske bolesti i kardiovaskularnih događaja.

Učinak na morfologiju koronarnog aterosklerotskog plaka

Učinci lijeka Repatha u dozi od 420 mg jednom mjesečno na koronarne aterosklerotske plakove prema procjeni optičkom koherentnom tomografijom (engl. *optical coherence tomography*, OCT) ispitani su u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna, provedenom u odraslih bolesnika na maksimalnoj podnošljivoj terapiji statinom nakon akutnog koronarnog sindroma bez elevacije ST-segmenta (engl. *non ST segment elevation acute coronary syndrome*, NSTEMACS), uz uvođenje lijeka Repatha u roku od 7 dana od pojave NSTEMACS-a. Za primarnu mjeru ishoda apsolutne promjene najmanje debljine fibroznog pokrova u odnosu na početnu vrijednost u pripadajućem segmentu arterije, srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI) povećala se u odnosu na početnu vrijednost za 42,7 μ m (32,4; 53,1) u skupini koja je primala lijek Repatha te za 21,5 μ m (10,9; 32,1) u skupini koja je primala placebo; dodatnih 21,2 μ m (4,7; 37,7) u odnosu na placebo ($p = 0,015$; razlika od 38% ($p = 0,041$)). Prijavljeni sekundarni zaključci pokazuju razlike u liječenju, uključujući promjenu srednje vrijednosti najmanje debljine fibroznog pokrova (povećanje od 32,5 μ m (12,7; 52,4); $p = 0,016$) i apsolutnu promjenu maksimalnog lipidnog luka (-26° (-49,6; -2,4); $p = 0,041$).

Smanjenje kardiovaskularnog rizika u odraslih s ustanovljenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti

Ispitivanje ishoda liječenja lijekom Repatha (FOURIER) bilo je randomizirano, događajima vođeno, dvostruko slijepo ispitivanje na 27 564 ispitanika u dobi između 40 i 86 godina (prosječna dob 62,5 godina) s ustanovljenom aterosklerotskom kardiovaskularnom (KV) bolešću; 81% njih s prethodnim infarktom miokarda, 19% s prethodnim moždanim udarom, a 13% njih s bolesti perifernih arterija. Preko 99% bolesnika bilo je na terapiji statinima umjerenog do visokog intenziteta uz još najmanje jedan kardiovaskularni lijek, kao što su antitrombocitni lijekovi, beta blokatori, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *Angiotensin-Converting Enzyme*, ACE) ili blokatori angiotenzin receptora; medijan (Q1, Q3) početne vrijednosti LDL-C-a bio je 2,4 mmol/l (2,1, 2,8). Apsolutni KV rizik bio je uravnotežen između liječenih skupina, a kao dodatak indeksu događaja svi su bolesnici imali najmanje 1 značajni ili 2 manje značajna čimbenika KV rizika; 80% njih imalo je hipertenziju, 36% dijabetes melitus, a 28% njih bili su svakodnevni pušači. Bolesnici su bili randomizirani 1:1 za primanje lijeka Repatha (u dozi od 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jednom mjesečno) ili podudarnog placeba; prosječno trajanje praćenja bolesnika bilo je 26 mjeseci.

Značajno smanjenje vrijednosti LDL-C-a opaženo je tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja, s postignutim medijanom vrijednosti LDL-C-a raspona od 0,8 do 0,9 mmol/l pri svakoj procjeni; 25% bolesnika postiglo je koncentraciju LDL-C-a manju od 0,5 mmol/l. Unatoč vrlo niskim postignutim vrijednostima LDL-C-a, nisu opažena nova sigurnosna pitanja (vidjeti dio 4.8); učestalosti novih nastupa dijabetesa i kognitivnih događaja bile su usporedive u bolesnika koji su postigli vrijednosti LDL-C-a od $< 0,65$ mmol/l i onih s višim vrijednostima LDL-C-a.

Repatha je značajno smanjila rizik od kardiovaskularnih događaja definiranih kao kompozit vremena do prve KV smrti, infarkta miokarda, moždanog udara, koronarne revaskularizacije ili hospitalizacije zbog nestabilne angine (vidjeti Tablicu 10); Kaplan-Meierove krivulje za primarne i ključne sekundarne kompozitne ishode razdvojile su se oko 5. mjeseca (vidjeti Sliku 1 za MACE trogodišnju Kaplan-Meierovu krivulju). Relativni rizik od MACE kompozitnog ishoda (KV smrt, infarkt miokarda ili moždani udar) bio je značajno smanjen za 20%. Učinak liječenja bio je konzistentan za sve podskupine (uključujući dob, tip bolesti, početnu vrijednost LDL-C-a, početni intenzitet terapije statinima, primjenu ezetimiba i dijabetes) i očitovao se u smanjenju rizika od infarkta miokarda, moždanog udara i koronarne revaskularizacije; nije uočena značajna razlika s obzirom na kardiovaskularni ili mortalitet bilo kojeg uzroka, no ispitivanje nije bilo osmišljeno za otkrivanje takve razlike.

Tablica 10. Učinak evolokumaba na velike kardiovaskularne događaje

	Placebo (N = 13 780) n (%)	Evolokumab (N = 13 784) n (%)	Omjer hazarda ^a (95% CI)	p-vrijednost ^b
MACE+ (kompozitni ishod MACE, koronarne revaskularizacije ili hospitalizacije zbog nestabilne angine)	1563 (11,34)	1344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
MACE (kompozit KV smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara)	1013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Kardiovaskularna smrt	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Mortalitet bilo kojeg uzroka	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
Infarkt miokarda (sa/bez smrtnog ishoda)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001 ^c
Moždani udar (sa/bez smrtnog ishoda) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101 ^c
Koronarna revaskularizacija	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001 ^c
Hospitalizacija zbog nestabilne angine ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

^a Na temelju Coxova modela stratificiranog faktorima stratifikacije randomizacije prikupljenima pomoću interaktivnog govornog automata (engl. *Interactive Voice Response System*, IVRS-a).

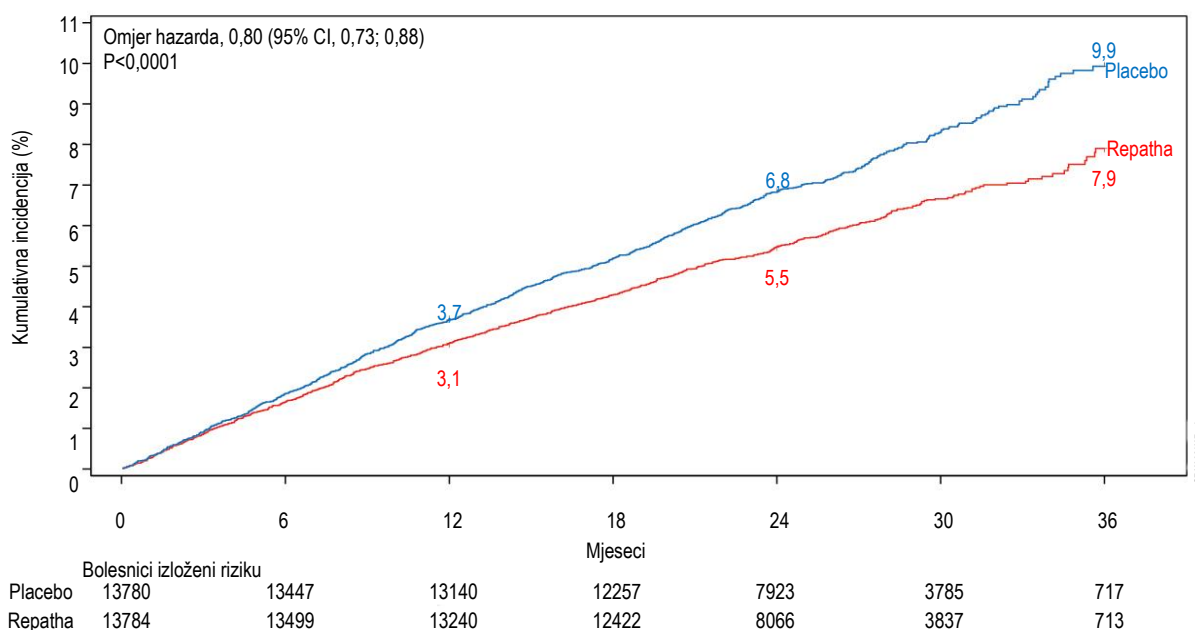
^b Dvostrani log-rang test stratificiran faktorima stratificiranja randomizacije prikupljenima pomoću IVRS-a.

^c Nominalna značajnost.

^d Učinak liječenja na moždani udar bio je posljedica smanjenja rizika od ishemijskog moždanog udara; nije bilo učinka na hemoragijski ili nespecificirani moždani udar.

^e Procjena vremena do hospitalizacije zbog nestabilne angine bila je *ad hoc*.

Slika 1. Vrijeme do MACE događaja (kompozit KV smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara); 3-godišnja Kaplan-Meierova krivulja



FOURIER-OLE (ispitivanje 1 i ispitivanje 2) sastojalo se od dvaju otvorenih, multicentričnih produžetaka ispitivanja s jednom ispitivanom skupinom u kojima se ocjenjivala dugoročna sigurnost, podnošljivost i djelotvornost lijeka Repatha u bolesnika s ustanovljenom kardiovaskularnom bolešću koji su dovršili sudjelovanje u ispitivanju FOURIER. Uključeni bolesnici primali su lijek Repatha u dozi od 140 mg svaka 2 tjedna ili 420 mg jednom mjesečno tijekom približno 5 godina te su nastavili s umjerenom (22,2%) ili intenzivnom (74,8%) osnovnom terapijom statinima. Od 5031 bolesnika koji su primili najmanje jednu dozu lijeka Repatha u ispitivanju 1, 2499 bolesnika primilo je lijek Repatha, a 2532 bolesnika primila su placebo u sklopu ispitivanja FOURIER. Od 1599 bolesnika koji su primili najmanje jednu dozu lijeka Repatha u ispitivanju 2, 854 bolesnika primilo je lijek Repatha, a 745 bolesnika primilo je placebo u sklopu ispitivanja FOURIER. Nakon dovršetka ispitivanja 1 i

ispitivanja 2, u bolesnika koji su u ispitivanju FOURIER randomizacijom primali lijek Repatha, ukupna izloženost lijeku Repatha iznosila je do 8,4 godine (medijan 85,4 mjeseca) odnosno 8,0 godina (medijan 80,2 mjeseca), dok je u bolesnika koji su randomizacijom primali placebo ukupna izloženost lijeku Repatha iznosila do 5,25 godina (medijan 60,0 mjeseci) odnosno 4,9 godina (medijan 55,1 mjesec).

U ispitivanjima 1 i 2 zajedno, 72,4% (n = 4802) bolesnika postiglo je najniže vrijednosti LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) nakon početka ispitivanja, 87,0% (n = 5765) bolesnika postiglo je LDL-C < 40 mg/dl (1,03 mmol/l), a 11,9% (n = 792) imalo je vrijednosti LDL-C ≥ 40 mg/dl (1,03 mmol/l) nakon početka ispitivanja. U bolesnika koji su nakon početka ispitivanja postigli niske vrijednosti LDL-C (< 25 mg/dl ili < 40 mg/dl), ukupna incidencija štetnih događaja nastalih tijekom liječenja bila je 80,0% u bolesnika koji su postigli LDL-C < 25 mg/dl i 82,7% u bolesnika koji su postigli LDL-C < 40 mg/dl u usporedbi s 85,0% u bolesnika s vrijednošću LDL-C ≥ 40 mg/dl. Ukupna incidencija ozbiljnih štetnih događaja nastalih tijekom liječenja bila je 37,7% u bolesnika koji su postigli LDL-C < 25 mg/dl i 40,0% u bolesnika koji su postigli LDL-C < 40 mg/dl u usporedbi s 41,5% u bolesnika koji su imali LDL-C ≥ 40 mg/dl.

Srednja vrijednost postotka smanjenja LDL-C u odnosu na početnu vrijednost bila je stabilna tijekom razdoblja ispitivanja OLE i kretala se od 53,4% do 59,1% u ispitivanju 1 i od 62,5% do 67,2% u ispitivanju 2, bez obzira u koju je skupinu bolesnik početno randomiziran u ispitivanju FOURIER. Izgleda da se to odražava u brojčano nižoj stopi incidencije procijenjenih eksploracijskih kardiovaskularnih kompozitnih mjera ishoda, tj. kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda i moždanog udara u bolesnika koji su primali lijek Repatha i u ispitivanju FOURIER i u ispitivanjima FOURIER-OLE u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo u ispitivanju FOURIER i lijek Repatha u ispitivanjima FOURIER-OLE.

Sveukupno, u ovim ispitivanjima nisu identificirane nove sigurnosne informacije.

Učinak na LDL-C tijekom akutne faze akutnih koronarnih sindroma (engl. *Acute Coronary Syndromes, ACS*)

EVOPACS je bilo multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje u jednoj zemlji u trajanju od 8 tjedana na 308 bolesnika s ACS-om koji su počeli primati evolokumab u bolnici u roku od 24 do 72 sata nakon pojave simptoma ACS-a.

Ako bolesnici prije probira nisu bili na terapiji statinima ili su bili na terapiji statinima osim atorvastatinom u dozi od 40 mg, ta je terapija prekinuta i započeta je primjena atorvastatina u dozi od 40 mg jednom dnevno. Randomizacija je stratificirana prema ispitivačkom centru i prema prethodnoj stabilnoj terapiji statinom unutar ≥ 4 tjedna prije uključivanja u ispitivanje. Većina ispitanika (241 [78%]) nije bila na stabilnoj terapiji statinom ≥ 4 tjedna prije probira, a većina (235 [76%]) nije uzimala statin na početku. Do 4. tjedna, 281 (97%) ispitanika primalo je statine visokog intenziteta. Evolokumab u dozi od 420 mg jedanput mjesečno je značajno smanjio LDL-C u 8. tjednu u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebo (p < 0,001). Srednje (SD) smanjenje izračunatog LDL-C-a od početne vrijednosti je u 8. tjednu bilo 77,1% (15,8%) u skupini koja je primala evolokumab i 35,4% (26,6%) u skupini koja je primala placebo sa srednjom vrijednosti razlike metodom najmanjih kvadrata (LS) (95% CI) od 40,7% (36,2%, 45,2%). Početne vrijednosti LDL-C-a bile su 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) u skupini koja je primala evolokumab i 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) u skupini koja je primala placebo. Smanjenje LDL-C-a u ovom ispitivanju bilo je u skladu s prethodnim ispitivanjima gdje je evolokumab dodan stabilnoj terapiji za snižavanje lipida, kao što je pokazano razinama LDL-C-a tijekom liječenja u 8. tjednu u ovom ispitivanju (što odražava učinak stanja dinamičke ravnoteže statina visokog intenziteta u obje terapijske skupine) od 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) u skupini koja je primala evolokumab i atorvastatin i 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) u skupini koja je primala placebo i atorvastatin.

Učinci evolokumaba na ovu populaciju bolesnika bili su u skladu s onima uočenim u prethodnim ispitivanjima u okviru programa kliničkog razvoja evolokumaba i nisu utvrđena nova sigurnosna pitanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon primjene jednokratne supkutane doze od 140 mg ili 420 mg evolokumaba u zdravih odraslih osoba, medijan vršne koncentracije u serumu postignut je kroz 3 do 4 dana. Primjena jednokratne supkutane doze od 140 mg rezultirala je srednjom vrijednosti $C_{\max}$ (SD) od 13,0 (10,4) $\mu\text{g/ml}$ i srednjom vrijednosti AUC_{last} (SD) od 96,5 (78,7) $\text{dan} \cdot \mu\text{g/ml}$. Primjena jednokratne supkutane doze od 420 mg rezultirala je srednjom vrijednosti $C_{\max}$ (SD) od 46,0 (17,2) $\mu\text{g/ml}$ i srednjom vrijednosti AUC_{last} (SD) od 842 (333) $\text{dan} \cdot \mu\text{g/ml}$. Tri supkutane doze od 140 mg bile su bioekvivalentne jednoj supkutanoj dozi od 420 mg. Farmakokinetičkim modelima određeno je da apsolutna bioraspoloživost nakon s.c. doziranja iznosi 72%.

Nakon primjene jednokratne intravenske doze evolokumaba od 420 mg, srednja vrijednost (SD) volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže procjenjuje se na 3,3 (0,5) l, ukazujući na ograničenu distribuciju evolokumaba u tkivima.

Biotransformacija

Evolokumab se sastoji isključivo od aminokiselina i ugljikohidrata kao prirodni imunoglobulin te je malo vjerojatno da će se eliminirati putem metaboličkih mehanizama jetre. Očekuje se da će njegov metabolizam i eliminacija slijediti puteve klirensa imunoglobulina, što rezultira degradacijom do malih peptida i pojedinačnih aminokiselina.

Eliminacija

Efektivni poluvijek evolokumaba je procijenjen na 11 do 17 dana.

U bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom na visokim dozama statina, sistemska izloženost evolokumabu je bila nešto manja nego u ispitanika na niskim do umjerenim dozama statina (omjer AUC_{last} 0,74 [90% CI 0,29; 1,9]). Povećanje klirensa od približno 20% djelomično je posredovano statinima koji dovode do povećanja koncentracije PCSK9, što nije negativno utjecalo na farmakodinamički učinak evolokumaba na lipide. Populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala nikakve mjerljive razlike u serumskim koncentracijama evolokumaba u bolesnika s hiperkolesterolemijom (stečenom ili obiteljskom) koji istovremeno uzimaju statine.

Linearnost/nelinearnost

Nakon primjene jednokratne intravenske doze od 420 mg, srednja vrijednost (SD) sistemskog klirensa procijenjena je na 12 (2) ml/h. U kliničkim ispitivanjima s opetovanom supkutanom primjenom tijekom 12 tjedana, uočeno je povećanje u izloženosti proporcionalno s dozom, uz režime doza od 140 mg i više. Uočena je približno dvostruka do trostruka akumulacija u najnižim koncentracijama lijeka u serumu ($C_{\min}$ (SD) 7,21 (6,6)) nakon doza od 140 mg svaka 2 tjedna ili nakon doza od 420 mg primijenjenih mjesečno ($C_{\min}$ (SD) 11,2 (10,8)), a te su se najniže koncentracije lijeka u serumu približile stanju dinamičke ravnoteže do 12. tjedna doziranja.

Tijekom razdoblja od 124 tjedna nisu opažene nikakve promjene serumskih koncentracija ovisne o vremenu.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrega. Podaci iz kliničkih ispitivanja evolokumaba nisu otkrili razliku u farmakokinetici evolokumaba u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na bolesnike bez oštećenja bubrega.

U kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m², n = 6), teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m², n = 6) ili završnim stadijem bubrežne bolesti na hemodijalizi (n = 6), izloženost nevezanom evolokumabu prema procjeni C_{max} nakon jednokratne doze od 140 mg, primijenjene supkutano, bila je smanjena za 30% u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega i za 45% u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti na hemodijalizi. Izloženost prema procjeni AUC_{last} bila je smanjena za oko 24% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i za oko 45% u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti na hemodijalizi. Točan mehanizam ovih farmakokinetičkih razlika nije poznat, međutim, razlike u tjelesnoj težini ih nisu mogle objasniti. Neki čimbenici, uključujući malu veličinu uzorka i veliku varijabilnost među ispitanicima, trebaju se uzeti u obzir pri tumačenju ovih rezultata. Farmakodinamika i sigurnost primjene evolokumaba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti bile su slične onima u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, te nije bilo klinički značajnih razlika u snižavanju vrijednosti LDL-C-a. Stoga nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A). Jednokratne doze evolokumaba od 140 mg primijenjene supkutano ispitane su u 8 bolesnika s blagim oštećenjem jetre, 8 bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre i 8 zdravih ispitanika. Utvrđeno je da je izloženost evolokumabu bila niža u odnosu na zdrave ispitanike za oko 40-50%. Međutim, početne razine PCSK9 te stupanj i vremenski tijek neutralizacije PCSK9 bili su podjednaki između bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre i zdravim dobrovoljcima. To je rezultiralo sličnim vremenskim tijekom i opsegom apsolutnog snižavanja LDL-C-a. Evolokumab nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.4).

Tjelesna težina

Tjelesna težina je bila značajna kovarijanta u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, s utjecajem na najniže koncentracije evolokumaba, međutim bez utjecaja na smanjenje LDL-C-a. Nakon opetovane supkutane primjene doze od 140 mg svaka 2 tjedna, najniže koncentracije u 12. tjednu bile su 147% više odnosno 70% niže u bolesnika od 69 kg odnosno 93 kg, u odnosu na one u ispitanika uobičajene težine od 81 kg. Manji utjecaj tjelesne težine je primijećen s opetovanom supkutanom primjenom evolokumaba u dozama od 420 mg jedanput mjesečno.

Ostale posebne populacije

Populacijska farmakokinetička analiza ukazuje da nisu potrebne prilagodbe doze ovisno o dobi, rasi ili spolu. Farmakokinetika evolokumaba je bila pod utjecajem tjelesne težine bez ikakvog značajnog učinka na sniženje razine LDL-C-a. Stoga, prilagodbe doze nisu potrebne na temelju tjelesne težine.

Farmakokinetika lijeka Repatha procjenjivana je u 103 pedijatrijska bolesnika u dobi od ≥ 10 do < 18 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (HAUSER-RCT). Po supkutanoj primjeni 420 mg lijeka Repatha jednom mjesečno, srednje vrijednosti (SD) najniže koncentracije lijeka u serumu bile su 22,4 (14,7) µg/ml, 64,9 (34,4) µg/ml i 25,8 (19,2) µg/ml u vremenskim točkama 12., 22., odnosno 24. tjedna. Farmakokinetika lijeka Repatha procjenjivana je u 12 pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 10 do < 18 godina s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (HAUSER-OLE). Po supkutanoj primjeni 420 mg lijeka Repatha jednom mjesečno, srednje vrijednosti (SD) najniže koncentracije lijeka u serumu bile su 20,3 (14,6) µg/ml i 17,6 (28,6) µg/ml u 12. odnosno 80. tjednu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Evolokumab nije bio kancerogen u hrčaka pri mnogo većoj izloženosti u odnosu na bolesnike koji su primali evolokumab u dozi od 420 mg jedanput mjesečno. Mutageni potencijal evolokumaba nije ispitan.

U hrčaka i makaki majmuna, pri mnogo većoj izloženosti u odnosu na bolesnike koji su primali evolokumab u dozi od 420 mg jedanput mjesečno, nije uočen učinak na mušku ili žensku plodnost.

U makaki majmuna pri mnogo većoj izloženosti u odnosu na bolesnike koji su primali evolokumab u dozi od 420 mg jedanput mjesečno, nisu uočeni učinci na embrio-fetalni ili postnatalni razvoj (do 6 mjeseci starosti).

Osim smanjenog odgovora protutijela ovisnog o T-stanicama u makaki majmuna imuniziranih hemocijaninom iz priljepka (engl. *keyhole limpet haemocyanin*, KLH) nakon 3 mjeseca liječenja s evolokumabom, nikakve nuspojave nisu uočene u hrčaka (do 3 mjeseca) i makaki majmuna (do 6 mjeseci) pri mnogo većoj izloženosti u odnosu na bolesnike koji su primali evolokumab u dozi od 420 mg jedanput mjesečno. Ciljani farmakološki učinak smanjenih vrijednosti LDL-C-a i ukupnog kolesterola u serumu je uočen u ovim ispitivanjima te je bio reverzibilan nakon prestanka liječenja.

U kombinaciji s rosuvastatinom tijekom 3 mjeseca, nisu uočene nuspojave u makaki majmuna pri mnogo većoj izloženosti u odnosu na bolesnike koji su primali evolokumab u dozi od 420 mg jedanput mjesečno. Smanjenje vrijednosti LDL-C-a i ukupnog kolesterola u serumu je bilo izraženije nego što je prethodno opaženo u liječenju samo s evolokumabom te je bilo reverzibilno nakon prestanka liječenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prolin
Ledena acetatna kiselina
Polisorbat 80
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

3 godine

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

3 godine

Repatha 420 mg otopina za injekciju u ulošku

2 godine.

Ako se izvadi iz hladnjaka, Repatha se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u originalnoj kutiji i mora se upotrijebiti unutar 1 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Repatha 420 mg otopina za injekciju u ulošku

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu primjenu, načinjenoj od stakla tipa I, s iglom od nehrđajućeg čelika promjera 27 G.

Pokrov igle napunjene štrcaljke napravljen je od suhe prirodne gume (derivat lateksa, vidjeti dio 4.4).

Veličina pakiranja od jedne napunjene štrcaljke.

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedan ml otopine u napunjenoj brizgalici za jednokratnu primjenu, načinjenoj od stakla tipa I, s iglom od nehrđajućeg čelika promjera 27 G.

Veličine pakiranja od jedne, dvije ili tri napunjene brizgalice ili višestruka pakiranja od 6 (3 pakiranja po 2) napunjenih brizgalica.

Repatha 420 mg otopina za injekciju u ulošku

3,5 ml otopine u ulošku za jednokratnu primjenu, načinjenom od polimera cikličkog olefina s elastomernom pregradom i klipom kao materijalima u dodiru s lijekom, te čepom od smole. Napunjeni uložak opremljen je teleskopskom navojnom komponentom. Uložak dolazi u pakiranju s uređajem za primjenu. Dio unutar uređaja za primjenu kroz koji prolazi tekućina napravljen je od nehrđajućeg čelika i polivinilklorida bez DEHP-a, s iglom od nehrđajućeg čelika promjera 29 G. Uređaj za primjenu sadrži baterije od srebrovog oksida i cinka te dolazi s prijanjajućim poliesterskim flasterom s akrilnim ljepilom. Uređaj za primjenu namijenjen je uporabi samo s priloženim napunjenim uloškom od 3,5 ml.

Veličine pakiranja od jednog uložka/automatiziranog mini-dozatora ili višestruko pakiranje od 3 (3x1) uložaka/automatiziranih mini-dozatora.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopinu treba provjeriti prije primjene. Otopina se ne smije primijeniti ako je zamućena, promijenjene boje ili ako sadrži čestice. Kako biste izbjegli nelagodu na mjestu primjene, prije injiciranja ostavite lijek da dosegne sobnu temperaturu (do 25 °C). Injicirajte cijeli sadržaj.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/15/1016/001 – 1 napunjena štrcaljka

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/15/1016/002 - 1 napunjena brizgalica

EU/1/15/1016/003 - 2 napunjene brizgalice

EU/1/15/1016/004 - 3 napunjene brizgalice

EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) napunjenih brizgalica (višestruko pakiranje)

Repatha 420 mg otopina za injekciju u ulošku

EU/1/15/1016/006 - 1 uložak u pakiranju s automatiziranim mini-dozatorom

EU/1/15/1016/007 – 3 (3x1) uloška u pakiranju s automatiziranim mini-dozatorima (višestruko pakiranje)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. srpnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. travnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Amgen Manufacturing Limited LLC
Road 31 km 24.6
Juncos
Puerto Rico, 00777
Sjedinjene Američke Države

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU****1. NAZIV LIJEKA**

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
evolokumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 140 mg evolokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prolin, ledena acetatna kiselina, polisorbat 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sadrži lateks, prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1016/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repatha 140 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA

Repatha 140 mg otopina za injekciju
evolokumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Repatha 140 mg injekcija
evolokumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU****1. NAZIV LIJEKA**

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
evolokumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 140 mg evolokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prolin, ledena acetatna kiselina, polisorbat 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 SureClick napunjena brizgalica.

2 SureClick napunjene brizgalice.

3 SureClick napunjene brizgalice.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1016/002

EU/1/15/1016/003

EU/1/15/1016/004

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Repatha 140 mg brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (uključujući plavi okvir)****1. NAZIV LIJEKA**

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
evolokumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 140 mg evolokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prolin, ledena acetatna kiselina, polisorbat 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

Višestruko pakiranje: 6 (3 pakiranja sa po 2) SureClick napunjenih brizgalica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/15/1016/005

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Repatha 140 mg brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
evolokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 140 mg evolokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prolin, ledena acetatna kiselina, polisorbat 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

2 SureClick napunjene brizgalice. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1016/005

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repatha 140 mg brizgalica

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Repatha 140 mg injekcija
evolokumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA AUTOMATIZIRANI MINI-DOZATOR****1. NAZIV LIJEKA**

Repatha 420 mg otopina za injekciju u ulošku
evolokumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan uložak sadrži 420 mg evolokumaba u 3,5 ml otopine (120 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prolin, ledena acetatna kiselina, polisorbat 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 uložak i automatizirani mini-dozator.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1016/006

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repatha 420 mg uložak

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (uključujući plavi okvir)****1. NAZIV LIJEKA**

Repatha 420 mg otopina za injekciju u ulošku
evolokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan uložak sadrži 420 mg evolokumaba u 3,5 ml otopine (120 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prolin, ledena acetatna kiselina, polisorbat 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

Višestruko pakiranje: 3 (3 pakiranja po 1) uloška i automatizirani mini-dozatori.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1016/007

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repatha 420 mg uložak

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**SREDNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

Repatha 420 mg otopina za injekciju u ulošku
evolokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan uložak sadrži 420 mg evolokumaba u 3,5 ml otopine (120 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prolin, ledena acetatna kiselina, polisorbat 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 uložak i automatizirani mini-dozator. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1016/007

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repatha 420 mg uložak

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA ULOŠKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Repatha 420 mg injekcija
evolokumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki evolokumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Upozorenja i upute u ovom dokumentu namijenjeni su osobi koja uzima lijek. Ako ste roditelj ili njegovatelj odgovoran za davanje lijeka drugoj osobi, primjerice djetetu, te ćete informacije morati primjenjivati u skladu s tim.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Repatha i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Repatha
3. Kako primjenjivati lijek Repatha
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Repatha
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Repatha i za što se koristi

Što je Repatha i kako djeluje

Repatha je lijek koji snižava razine „lošeg“ kolesterola, oblika masti, u krvi.

Repatha sadrži djelatnu tvar evolokumab, monoklonsko protutijelo (vrsta specijaliziranog proteina dizajniranog za vezanje na ciljne molekule u tijelu). Evolokumab je dizajniran za vezanje na molekulu koja se naziva PCSK9, koja utječe na sposobnost jetre da unese kolesterol. Vezanjem i uklanjanjem PCSK9, ovaj lijek povećava količinu kolesterola koja ulazi u jetru i time smanjuje razinu kolesterola u krvi.

Za što se Repatha koristi

Repatha se koristi kao dodatak dijete za snižavanje razine kolesterola ako:

- ste odrasla osoba s visokom razinom kolesterola u krvi (primarna hiperkolesterolemija [heterozigotna obiteljska i stečena] ili miješana dislipidemija). Primjenjuje se:
 - u kombinaciji sa statinom ili drugim lijekom za snižavanje razine kolesterola, ako maksimalna doza statina ne snižava dovoljno razine kolesterola.
 - sama ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola ako statini ne djeluju dobro ili se ne mogu koristiti.
- ste dijete u dobi od 10 ili više godina s visokom razinom kolesterola u krvi zbog poremećaja koji se pojavljuje u Vašoj obitelji (heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija). Primjenjuje se sama ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola.
- ste odrasla osoba ili dijete u dobi od 10 ili više godina s visokom razinom kolesterola u krvi zbog poremećaja koji se pojavljuje u Vašoj obitelji (homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija). Primjenjuje se u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola

- ste odrasla osoba s visokom razinom kolesterola u krvi i ustanovljenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti (srčani ili moždani udar ili problemi s krvnim žilama u povijesti bolesti). Primjenjuje se:
 - u kombinaciji sa statinom ili drugim lijekom za snižavanje razine kolesterola, ako maksimalna doza statina ne snižava dovoljno razine kolesterola.
 - sama ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola ako statini ne djeluju dobro ili se ne mogu koristiti.

Repatha se koristi u bolesnika koji ne mogu kontrolirati razine kolesterola samo pomoću dijeta za snižavanje razine kolesterola. Trebate se pridržavati dijeta za snižavanje razine kolesterola tijekom primjene ovog lijeka. Repatha može pomoći u prevenciji srčanog udara i moždanog udara te kod pojedinih operativnih zahvata na srcu za povećanje dotoka krvi u srce kod nakupljenih masnih naslaga u arterijama (također poznato kao aterosklerotska kardiovaskularna bolest).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Repatha

Nemojte primjenjivati lijek Repatha ako ste alergični na evolokumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Repatha ako imate bolest jetre.

Pokrov igle staklene napunjene štrcaljke je napravljen od suhe prirodne gume (derivat lateksa) koja može uzrokovati teške alergijske reakcije.

Kako bi se poboljšala sljedivost ovog lijeka, liječnik ili ljekarnik trebaju u karton bolesnika zabilježiti naziv i broj serije lijeka koji ste primili. Možete i sebi zabilježiti te detalje za slučaj da Vas netko ubuduće upita o njima.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Repatha ispitana je u djece u dobi od 10 godina i starije koja se liječe od heterozigotne ili homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije.

Primjena lijeka Repatha nije ispitana u djece mlađe od 10 godina.

Drugi lijekovi i Repatha

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Repatha nije ispitana u trudnica. Nije poznato može li Repatha naštetiti Vašem nerođenom djetetu.

Nije poznato izlučuje li se Repatha u majčino mlijeko.

Važno je da obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojit. Vaš liječnik će Vam tada pomoći pri odlučivanju trebate li prestati dojit ili prestati primjenjivati lijek Repatha, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist primjene lijeka Repatha za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Repatha ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Repatha sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Repatha

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza ovisi o podležućem stanju:

- za liječenje odraslih s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom dislipidemijom doza iznosi ili 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jedanput mjesečno.
- za liječenje djece u dobi od 10 godina ili starije s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom doza je 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jednom mjesečno.
- za liječenje odraslih ili djece u dobi od 10 godina ili starije s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom preporučena početna doza iznosi 420 mg jedanput mjesečno. Nakon 12 tjedana, Vaš liječnik može odlučiti povećati dozu na 420 mg svaka dva tjedna. Ako također imate aferezu, postupak sličan dijalizi kojim se kolesterol i druge masti uklanjaju iz krvi, Vaš liječnik može odlučiti da započnete s dozom od 420 mg svaka dva tjedna kako bi se liječenje podudaralo s aferezom.
- za liječenje odraslih s ustanovljenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti (srčani udar, moždani udar ili problemi s krvnim žilama u povijesti bolesti), doza iznosi ili 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jedanput mjesečno.

Repatha se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Ako Vam je liječnik propisao dozu od 420 mg, trebate primijeniti tri napunjene štrcaljke jer pojedinačna štrcaljka sadrži samo 140 mg lijeka. Nakon što dosegnu sobnu temperaturu, sve injekcije se trebaju primijeniti unutar 30 minuta.

Ako liječnik odluči da Vi ili Vaš njegovatelj možete davati injekcije lijeka Repatha, Vi ili Vaš njegovatelj trebate proći obuku o ispravnom načinu pripreme i injiciranja lijeka Repatha. Nemojte pokušavati injicirati lijek Repatha dok Vam Vaš liječnik ili medicinska sestra nisu pokazali kako to učiniti.

Pogledajte detaljne "Upute za primjenu" na kraju ove upute o načinu pohrane, pripreme i primjene injekcije lijeka Repatha kod kuće.

Trebali biste biti na dijeti za snižavanje razine kolesterola prije početka primjene lijeka Repatha. Trebate nastaviti s tom dijetom za snižavanje kolesterola za vrijeme primjene lijeka Repatha.

Ako Vam je liječnik propisao lijek Repatha zajedno s drugim lijekom za snižavanje razine kolesterola, slijedite liječničke upute o tome kako se ti lijekovi primjenjuju zajedno. U tom slučaju također pročitajte i upute o doziranju tog drugog lijeka u njegovoj Uputi o lijeku.

Ako primijenite više lijeka Repatha nego što ste trebali

Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Repatha

Primijenite lijek Repatha čim prije nakon propuštene doze. Zatim, obavijestite svog liječnika koji će odrediti vrijeme primjene Vaše sljedeće doze, te slijedite novi raspored točno onako kako Vam je rekao liječnik.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Gripa (visoka temperatura, grlobolja, curenje iz nosa, kašalj i zimica)
- Uobičajena prehlada, kao što je curenje iz nosa, grlobolja ili infekcije sinusa (nazofaringitis ili infekcije gornjih dišnih puteva)
- Mučnina
- Bol u leđima
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Bol u mišićima
- Reakcije na mjestu primjene, kao što je nastanak modrica, crvenilo, krvarenje, bol ili oticanje
- Alergijske reakcije, uključujući osip
- Glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Koprivnjača, crvena uzdignuća kože koja svrbe (urtikarija)
- Simptomi nalik gripi

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Oticanje lica, usta, jezika ili grla (angioedem)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Repatha

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena štrcaljka se može držati izvan hladnjaka prije injiciranja kako bi dosegla sobnu temperaturu (do 25 °C). Tako će primjena injekcije biti ugodnija. Nakon vađenja iz hladnjaka, Repatha se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u originalnoj kutiji i mora se upotrijebiti unutar 1 mjeseca.

Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako primijetite da je promijenio boju ili ako sadrži velike nakupine, pahuljice ili obojene čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad.

Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Repatha sadrži

- Djelatna tvar je evolokumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 140 mg evolokumaba u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su prolin, ledena acetatna kiselina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

Kako Repatha izgleda i sadržaj pakiranja

Repatha je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina i praktički bez čestica.

Svako pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku za jednokratnu primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Ísland

Vistor hf.

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

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 422 06 06

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited

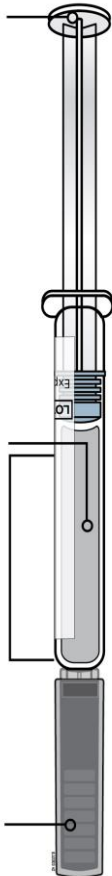
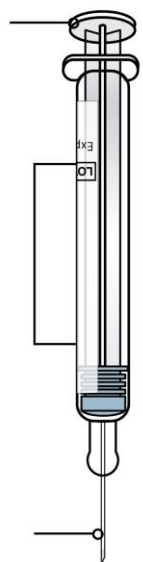
Tel: +44 (0)1223 420305

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za primjenu:
 Repatha napunjena štrcaljka za jednokratnu primjenu

Priručnik o dijelovima	
Prije primjene	Nakon primjene
Klip  Lijek Tijelo štrcaljke Sivi zatvarač igle pričvršćen	Upotrijebljeni klip  Iskorišteno tijelo štrcaljke Iskorištena igla  Sivi zatvarač igle skinut
	Igla je unutra.

Važno

Prije primjene Repatha napunjene štrcaljke za jednokratnu primjenu, pročitajte ove važne informacije:

- **Nemojte** zamrzavati ili koristiti Repatha napunjenu štrcaljku koja je bila zamrznuta.
- **Nemojte** koristiti Repatha napunjenu štrcaljku ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.
- **Nemojte** koristiti Repatha napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdi površinu. Dio štrcaljke može biti oštećen iako možda ne vidite oštećenje. Primijenite novu Repatha napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** uklanjati sivi zatvarač igle s Repatha napunjene štrcaljke sve dok niste spremni za injiciranje.

Korak 1: Priprema

A Izvadite kutiju Repatha napunjene štrcaljke iz hladnjaka i pričekajte 30 minuta.

Pričekajte barem 30 minuta kako bi napunjena štrcaljka u kutiji dosegla sobnu temperaturu prirodnim putem prije injiciranja.

Provjerite da li se na kutiji nalazi ime Repatha.

- **Nemojte** pokušavati ugrijati Repatha napunjenu štrcaljku korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.
- **Nemojte** izlagati Repatha napunjenu štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Nemojte** tresti Repatha napunjenu štrcaljku.

B Prikupite svu opremu potrebnu za injiciranje.

Temeljito operite ruke sa sapunom i vodom.

Na čistu i dobro osvijetljenu, ravnu radnu površinu položite:

- Jednu Repatha napunjenu štrcaljku u njezinom podlošku.
- Alkoholne maramice.
- Pamučnu vatu ili komad gaze.
- Flaster.
- Spremnik za odlaganje oštrog otpada.
- **Nemojte** koristiti Repatha napunjenu štrcaljku ako je prošao rok valjanosti naveden na kutiji.

C	Odaberite područje injiciranja.
----------	--

Možete odabrati:

- Bedro.
- Trbuh, osim u području od 5 cm oko pupka.
- Vanjsko područje nadlaktice (samo ako vam netko drugi daje injekciju).
- **Nemojte** odabrati područje gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injiciranje u područja s ožiljcima ili strijama.

!

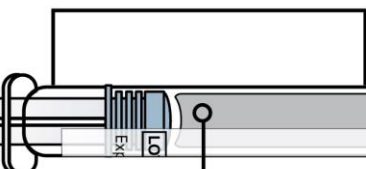
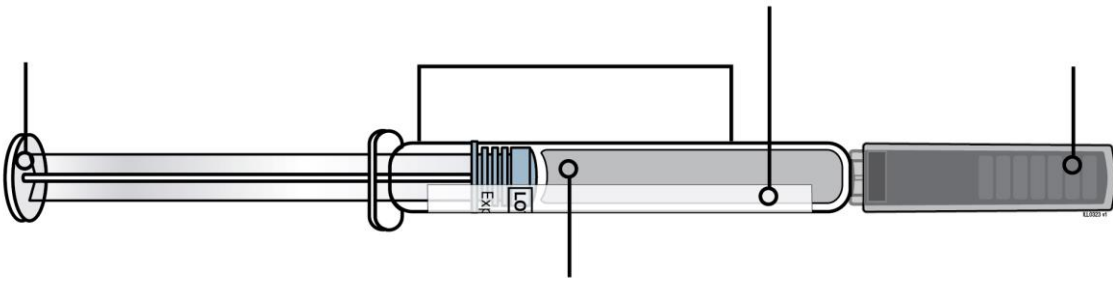
Svaki put kada si dajete injekciju odaberite drugo područje. Ako trebate koristiti isto područje injiciranja, pobrinite se da ne injicirate u isto mjesto kao i zadnji put.

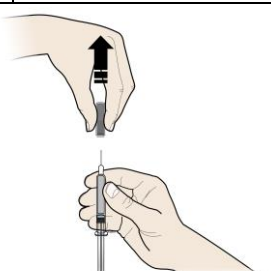
D	Očistite područje injiciranja.
----------	---------------------------------------

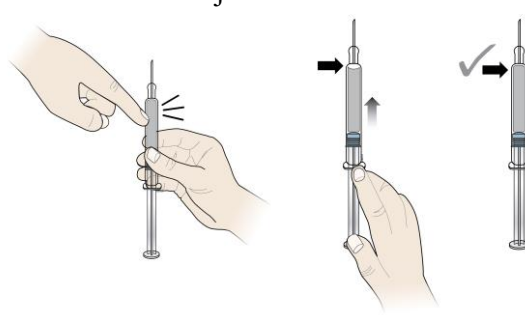
Očistite područje injiciranja alkoholnom maramicom. Pustite da se koža osuši prije injiciranja.

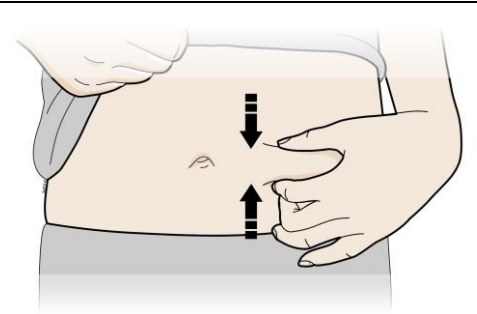
- **Nemojte** više dodirivati to područje prije injiciranja.

E	Izvadite napunjenu štrcaljku iz podloška.
Okrenite podložak  Lagano pritisnite  Za vađenje napunjene štrcaljke: • Skinite pokrov s podloška. • Položite podložak na svoju ruku. • Okrenite podložak i lagano pritisnite sredinu stražnje strane pakiranja kako bi oslobodili štrcaljku u svoj dlan. • Ako se napunjena štrcaljka ne oslobodi iz podloška, lagano pritisnite stražnju stranu podloška. • Nemojte primati ili potezati napunjenu štrcaljku za klip ili sivi zatvarač igle. To može oštetiti štrcaljku. • Nemojte skidati sivi zatvarač igle s napunjene štrcaljke sve dok niste spremni za injiciranje. ! Uvijek držite napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke.	

F	Provjerite lijek i štrcaljku.
Klip  Tijelo štrcaljke  Naljepnica na štrcaljki s rokom valjanosti  Sivi zatvarač igle   Uvijek držite napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke. Provjerite: • da se ime Repatha nalazi na naljepnici na napunjenoj štrcaljki. • da je lijek u napunjenoj štrcaljki bistar i bezbojan do blago žućkaste boje. • Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako bilo koji dio napunjene štrcaljke izgleda napuknuto ili oštećeno. • Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako nedostaje sivi zatvarač igle ili nije dobro pričvršćen. • Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako je lijek promijenio boju ili sadrži velike nakupine, pahuljice ili obojene čestice. • Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako je rok valjanosti na napunjenoj štrcaljki istekao.	

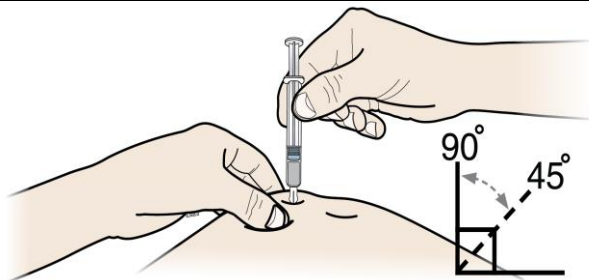
Korak 2: Pripremite se	
A	Pažljivo povucite sivi zatvarač s igle ravno i dalje od Vašeg tijela. Ne ostavljajte sivi zatvarač igle skinut duže od 5 minuta. Tako se lijek može isušiti.
1.	 Normalno je vidjeti kapljicu lijeka na vrhu igle.
2.	 Odmah bacite zatvarač u spremnik za odlaganje oštrog otpada.
• Nemojte okretati ili savijati sivi zatvarač igle. To može oštetiti iglu. • Nemojte vratiti sivi zatvarač igle natrag na napunjenu štrcaljku.	

B	Uklonite mjehurić zraka/prazninu.
Možda ćete primijetiti mjehurić zraka/prazninu u Repatha napunjenoj štrcaljki. Ako primijetite mjehurić zraka/prazninu: • držite napunjenu štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore. • lagano lupkajte po tijelu štrcaljke s prstima sve dok se mjehurić zraka/praznina ne podigne do vrha štrcaljke. • polako i lagano potisnite klip prema gore kako bi se uklonio zrak iz napunjene štrcaljke. Budite jako pažljivi kako ne biste uklonili dio lijeka.	
	
• Nemojte lupkati po igli štrcaljke.	

C	UHVATITE područje injiciranja kako biste stvorili čvrstu površinu.
 Čvrsto uhvatite nabor kože između palca i ostalih prstiju, kako biste dobili oko 5 centimetara široko područje. ! Važno je držati nabor kože za vrijeme injiciranja.	

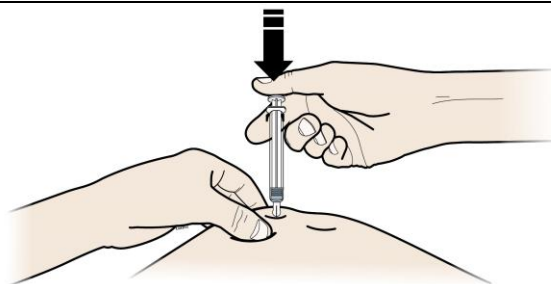
Korak 3: Injiciranje

A Držite NABOR kože. Uvedite iglu u kožu pod kutom od 45 do 90 stupnjeva.

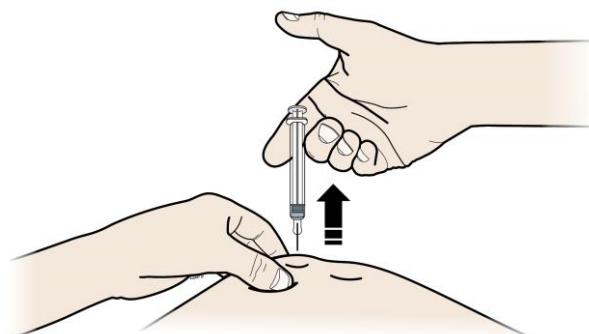


- **Nemojte** stavljati prst na klip prilikom uvođenja igle.

B Koristeći polagani i postojani pritisak, **POTISNITE** klip sve do kraja, dok štrcaljka ne bude prazna.



C Kada ste gotovi, **OTPUSTITE** palac i lagano odvojite štrcaljku od kože.



- **Nemojte** vraćati sivi zatvarač igle na iskorištenu štrcaljku.

Korak 4: Završni korak	
A	Odmah odložite iskorištenu štrcaljku u spremnik za odlaganje oštrog otpada.
 Razgovarajte sa zdravstvenim djelatnikom o pravilnom odlaganju. Možda postoje lokalni propisi o odlaganju. • Nemojte ponovno upotrebljavati iskorištenu štrcaljku. • Nemojte koristiti lijek koji je ostao u iskorištenoj štrcaljki. • Nemojte reciklirati štrcaljke niti spremnik za odlaganje oštrog otpada ili ih bacati u kućni otpad ! Čuvajte iskorištenu štrcaljku i spremnik za odlaganje oštrog otpada daleko od pogleda i dohvata djece.	
B	Pregledajte mjesto injiciranja.
Ako ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili komad gaze na mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno. • Nemojte trljati mjesto injiciranja.	

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Repatha 140 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici evolokumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Upozorenja i upute u ovom dokumentu namijenjeni su osobi koja uzima lijek. Ako ste roditelj ili njegovatelj odgovoran za davanje lijeka drugoj osobi, primjerice djetetu, te ćete informacije morati primjenjivati u skladu s tim.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Repatha i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Repatha
3. Kako primjenjivati lijek Repatha
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Repatha
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Repatha i za što se koristi

Što je Repatha i kako djeluje

Repatha je lijek koji snižava razine „lošeg“ kolesterola, oblika masti, u krvi.

Repatha sadrži djelatnu tvar evolokumab, monoklonsko protutijelo (vrsta specijaliziranog proteina dizajniranog za vezanje na ciljne molekule u tijelu). Evolokumab je dizajniran za vezanje na molekulu koja se naziva PCSK9, koja utječe na sposobnost jetre da unese kolesterol. Vezanjem i uklanjanjem PCSK9, ovaj lijek povećava količinu kolesterola koja ulazi u jetru i time smanjuje razinu kolesterola u krvi.

Za što se Repatha koristi

Repatha se koristi kao dodatak dijete za snižavanje razine kolesterola ako:

- ste odrasla osoba s visokom razinom kolesterola u krvi (primarna hiperkolesterolemija [heterozigotna obiteljska i stečena] ili miješana dislipidemija). Primjenjuje se:
 - u kombinaciji sa statinom ili drugim lijekom za snižavanje razine kolesterola, ako maksimalna doza statina ne snižava dovoljno razine kolesterola.
 - sama ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola ako statini ne djeluju dobro ili se ne mogu koristiti.
- ste dijete u dobi od 10 ili više godina s visokom razinom kolesterola u krvi zbog poremećaja koji se pojavljuje u Vašoj obitelji (heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija). Primjenjuje se sama ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola.
- ste odrasla osoba ili dijete u dobi od 10 ili više godina s visokom razinom kolesterola u krvi zbog poremećaja koji se pojavljuje u Vašoj obitelji (homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija). Primjenjuje se u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola.

- ste odrasla osoba s visokom razinom kolesterola u krvi i ustanovljenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti (srčani ili moždani udar ili problemi s krvnim žilama u povijesti bolesti). Primjenjuje se:
 - u kombinaciji sa statinom ili drugim lijekom za snižavanje razine kolesterola, ako maksimalna doza statina ne snižava dovoljno razine kolesterola.
 - sama ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola ako statini ne djeluju dobro ili se ne mogu koristiti.

Repatha se koristi u bolesnika koji ne mogu kontrolirati razine kolesterola samo pomoću dijeta za snižavanje razine kolesterola. Trebate se pridržavati dijeta za snižavanje razine kolesterola tijekom primjene ovog lijeka. Repatha može pomoći u prevenciji srčanog udara i moždanog udara te kod pojedinih operativnih zahvata na srcu za povećanje dotoka krvi u srce kod nakupljenih masnih naslaga u arterijama (također poznato kao aterosklerotska kardiovaskularna bolest).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Repatha

Nemojte primjenjivati lijek Repatha ako ste alergični na evolokumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Repatha ako imate bolest jetre.

Kako bi se poboljšala sljedivost ovog lijeka, liječnik ili ljekarnik trebaju u karton pacijenta zabilježiti naziv i broj serije lijeka koji ste primili. Možete i sebi zabilježiti te detalje za slučaj da Vas netko ubuduće upita o njima.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Repatha ispitana je u djece u dobi od 10 godina i starije koja se liječe od heterozigotne ili homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije.

Primjena lijeka Repatha nije ispitana u djece mlađe od 10 godina.

Drugi lijekovi i Repatha

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Repatha nije ispitana u trudnica. Nije poznato može li Repatha naštetiti Vašem nerođenom djetetu.

Nije poznato izlučuje li se Repatha u majčino mlijeko.

Važno je da obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojit. Vaš liječnik će Vam tada pomoći pri odlučivanju trebate li prestati dojit ili prestati primjenjivati lijek Repatha, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist primjene lijeka Repatha za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Repatha ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Repatha sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Repatha

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza ovisi o podležućem stanju:

- za liječenje odraslih s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom dislipidemijom doza iznosi ili 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jedanput mjesečno.
- za liječenje djece u dobi od 10 godina ili starije s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom doza je 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jednom mjesečno.
- za liječenje odraslih ili djece u dobi od 10 godina ili starije s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom preporučena početna doza iznosi 420 mg jedanput mjesečno. Nakon 12 tjedana, Vaš liječnik može odlučiti povećati dozu na 420 mg svaka dva tjedna. Ako također primite aferezu, postupak sličan dijalizi kojim se kolesterol i druge masti uklanjaju iz krvi, Vaš liječnik može odlučiti da započnete s dozom od 420 mg svaka dva tjedna kako bi se liječenje podudaralo s aferezom.
- za liječenje odraslih s ustanovljenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti (srčani udar, moždani udar ili problemi s krvnim žilama u povijesti bolesti), doza iznosi ili 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jedanput mjesečno.

Repatha se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Ako Vam je liječnik propisao dozu od 420 mg, trebate primijeniti tri napunjene brizgalice jer pojedinačna brizgalica sadrži samo 140 mg lijeka. Nakon što dosegnu sobnu temperaturu, sve injekcije se trebaju primijeniti unutar 30 minuta.

Ako liječnik odluči da Vi ili Vaš njegovatelj možete davati injekcije lijeka Repatha, Vi ili Vaš njegovatelj trebate proći obuku o ispravnom načinu pripreme i injiciranja lijeka Repatha. Nemojte pokušavati injicirati lijek Repatha dok Vam Vaš liječnik ili medicinska sestra nisu pokazali kako to učiniti.

Pogledajte detaljne "Upute za primjenu" na kraju ove upute o načinu pohrane, pripreme i primjene injekcije lijeka Repatha kod kuće. Ako koristite napunjenu brizgalicu, **pazite da prije injiciranja prislonite ispravan (žuti) kraj brizgalice na kožu.**

Trebali biste biti na dijeti za snižavanje razine kolesterola prije početka primjene lijeka Repatha. Trebate nastaviti s tom dijetom za snižavanje kolesterola za vrijeme primjene lijeka Repatha.

Ako Vam je liječnik propisao lijek Repatha zajedno s drugim lijekom za snižavanje razine kolesterola, slijedite liječničke upute o tome kako se ti lijekovi primjenjuju zajedno. U tom slučaju također pročitajte i upute o doziranju tog drugog lijeka u njegovoj Uputi o lijeku.

Ako primijenite više lijeka Repatha nego što ste trebali

Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Repatha

Primijenite lijek Repatha čim prije nakon propuštene doze. Zatim, obavijestite svog liječnika koji će odrediti vrijeme primjene Vaše sljedeće doze, te slijedite novi raspored točno onako kako Vam je rekao liječnik.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Gripa (visoka temperatura, grlobolja, curenje iz nosa, kašalj i zimica)
- Uobičajena prehlada, kao što je curenje iz nosa, grlobolja ili infekcije sinusa (nazofaringitis ili infekcije gornjih dišnih puteva)
- Mučnina
- Bol u leđima
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Bol u mišićima
- Reakcije na mjestu primjene, kao što je nastanak modrica, crvenilo, krvarenje, bol ili oticanje
- Alergijske reakcije, uključujući osip
- Glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Koprivnjača, crvena uzdignuća kože koja svrbe (urtikarija)
- Simptomi nalik gripi

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Oticanje lica, usta, jezika ili grla (angioedem)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati lijek Repatha**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena brizgalica se može držati izvan hladnjaka prije injiciranja kako bi dosegla sobnu temperaturu (do 25 °C). Tako će primjena injekcije biti ugodnija. Nakon vađenja iz hladnjaka, Repatha se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u originalnoj kutiji i mora se upotrijebiti unutar 1 mjeseca.

Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako primijetite da je promijenio boju ili ako sadrži velike nakupine, pahuljice ili obojene čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad.

Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Repatha sadrži

- Djelatna tvar je evolokumab. Jedna SureClick napunjena brizgalica sadrži 140 mg evolokumaba u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su prolin, ledena acetatna kiselina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

Kako Repatha izgleda i sadržaj pakiranja

Repatha je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina i praktički bez čestica.

Svako pakiranje sadrži jednu, dvije, tri ili šest SureClick napunjenih brizgalica za jednokratnu primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Ísland

Vistor hf.

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

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 422 06 06

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited

Tel: +44 (0)1223 420305

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za primjenu:
 Repatha SureClick napunjena brizgalica za jednokratnu primjenu

Priručnik o dijelovima

Prije primjene

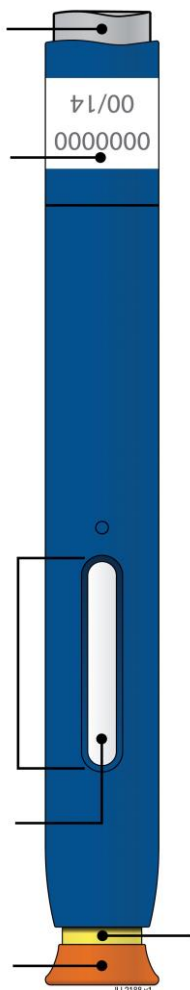
Sivo dugme
za injiciranje

Rok
valjanosti

Prozorčić

Lijek

Narančasti
zatvarač
pričvršćen



Žuti
sigurnosni
štitnik
(igla je
unutra)

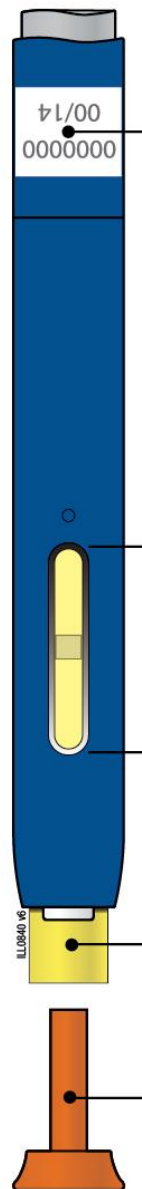
Nakon primjene

Rok valjanosti

Žuti prozorčić
(injiciranje
završeno)

Žuti sigurnosni
štitnik
(igla je unutra)

Narančasti
zatvarač skinut



Važno: Igla je unutar žutog sigurnosnog štitnika.

Važno

Prije primjene Repatha napunjene brizgalice, pročitajte ove važne informacije:

- **Nemojte** zamrzavati ili koristiti Repatha napunjenu brizgalicu koja je bila zamrznuta.
- **Nemojte** uklanjati narančasti zatvarač s Repatha napunjene brizgalice sve dok niste spremni za injiciranje.
- **Nemojte** koristiti Repatha napunjenu brizgalicu ako je pala na tvrdu površinu. Dio brizgalice može biti oštećen, iako možda ne vidite oštećenje.

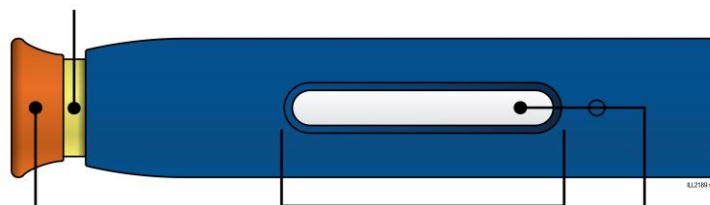
Korak 1: Priprema

A Izvadite jednu Repatha napunjenu brizgalicu iz pakiranja.

1. Pažljivo izvadite napunjenu brizgalicu ravno iz kutije.
 2. Vratite originalno pakiranje s neiskorištenim napunjenim brizgalicama natrag u hladnjak.
 3. Pričekajte barem 30 minuta kako bi napunjena brizgalica dosegla sobnu temperaturu prirodnim putem prije injiciranja.
- **Nemojte** pokušavati ugrijati napunjenu brizgalicu korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.
 - **Nemojte** izlagati napunjenu brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.
 - **Nemojte** tresti napunjenu brizgalicu.
 - **Nemojte** uklanjati narančasti zatvarač s napunjene brizgalice.

B Provjerite Repatha napunjenu brizgalicu.

Žuti sigurnosni štitnik
(igla je unutra)



Narančasti zatvarač pričvršćen

Prozorčić

Lijek

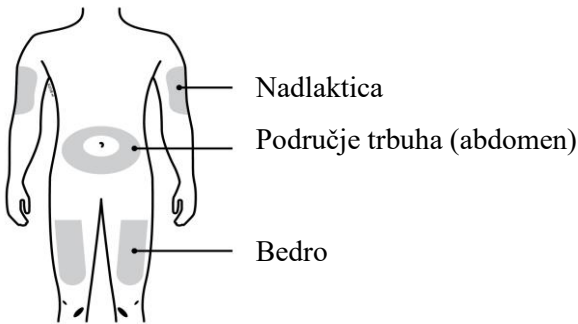
Provjerite da je lijek u prozorčiću bistar i bezbojan do blago žućkaste boje.

Provjerite rok valjanosti.

- **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu ako je lijek mutan, promijenjene boje ili ako sadrži velike nakupine, pahuljice ili čestice.
- **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu ako bilo koji dio izgleda napuknuto ili oštećeno.
- **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu ako je napunjena brizgalica pala.
- **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu ako nedostaje narančasti zatvarač ili ako nije dobro pričvršćen.
- **Nemojte** koristiti napunjenu brizgalicu ako je istekao rok valjanosti.

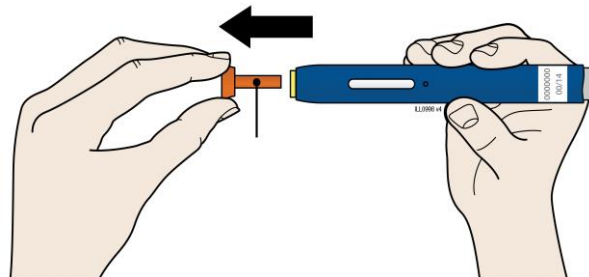
U svim slučajevima, primijenite novu napunjenu brizgalicu.

C	Prikupite svu opremu potrebnu za injiciranje.
Temeljito operite ruke sa sapunom i vodom. Na čistu i dobro osvijetljenu radnu površinu položite: • Novu napunjenu brizgalicu. • Alkoholne maramice. • Pamučnu vatu ili komad gaze. • Flaster. • Spremnik za odlaganje oštrog otpada.	
	

D	Pripremite i očistite područje injiciranja.
	
Upotrebljavajte samo sljedeća područja injiciranja: • Bedro. • Područje trbuha (abdomen), osim u području od 5 cm oko pupka. • Vanjsko područje nadlaktice (samo ako vam netko drugi daje injekciju). Očistite područje injiciranja alkoholnom maramicom. Pustite da se koža osuši. • Nemojte ponovno dodirivati ovo područje prije injiciranja. • Svaki put kada si dajete injekciju odaberite drugo područje. Ako trebate koristiti isto područje injiciranja, pobrinite se da ne injicirate u isto mjesto kao i zadnji put. • Nemojte primjenjivati injekciju na područjima gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injiciranje u područja s ožiljcima ili strijama.	

Korak 2: Pripremite se

- A** Kada ste spremni za injiciranje, povucite ravno narančasti zatvarač. **Ne ostavljajte** brizgalicu bez narančastog zatvarača duže od **5 minuta**. Tako se lijek može isušiti.



Narančasti zatvarač

Normalno je vidjeti kapljicu lijeka na vrhu igle ili na žutom sigurnosnom štitniku.

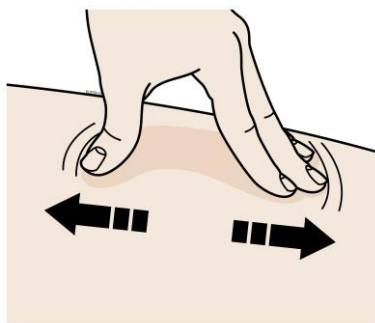
- **Nemojte** okretati ili savijati narančasti zatvarač.
- **Nemojte** vratiti narančasti zatvarač natrag na napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** stavljati prste u žuti sigurnosni štitnik.

Važno: Nemojte skidati narančasti zatvarač s napunjene brizgalice sve dok niste spremni za injiciranje.

Ako ne možete injicirati, obratite se svom zdravstvenom radniku.

B	Stvorite čvrstu površinu na odabranom mjestu injiciranja (bedro, trbuh ili vanjsko područje nadlaktice) metodom s rastegnutom kožom ili metodom s uhvaćenim naborom kože.
----------	---

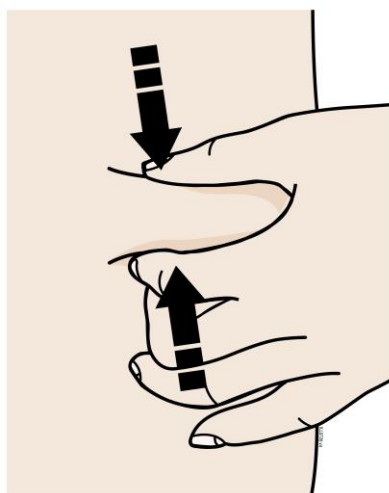
Metoda s rastegnutom kožom



Čvrsto rastegnite kožu tako da pomičete palac i prste u suprotnom smjeru, kako biste dobili oko 5 centimetara široko područje.

ILI

Metoda s uhvaćenim naborom kože



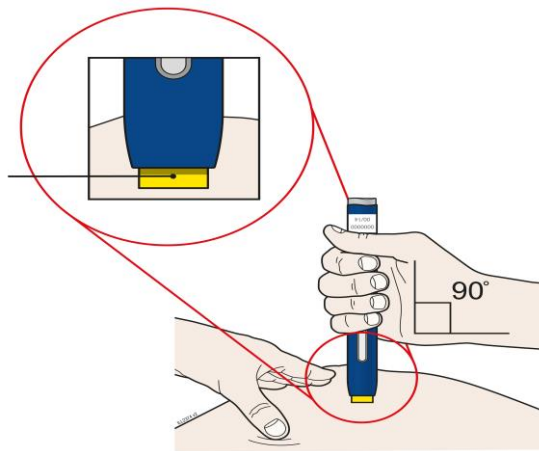
Čvrsto uhvatite nabor kože između palca i ostalih prstiju, kako biste dobili oko 5 centimetara široko područje.

Važno: Važno je držati kožu rastegnutom ili u naboru za vrijeme injiciranja.

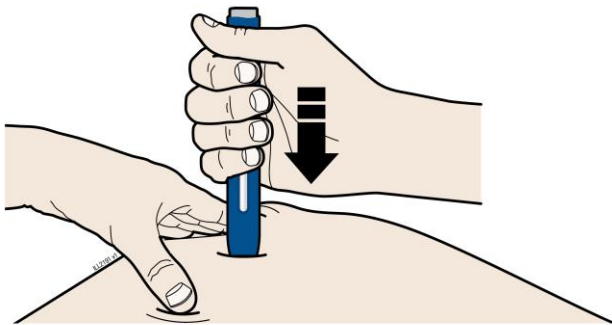
Korak 3: Injiciranje

- A** Držite kožu rastegnutom ili u naboru. Kada je narančasti zatvarač uklonjen, **stavite** žuti sigurnosni štitnik na kožu pod kutom od 90 stupnjeva. **Igla je unutar** žutog sigurnosnog štitnika.
Nemojte još dirati sivo dugme za injiciranje.

Žuti sigurnosni štitnik
(igla je unutra)



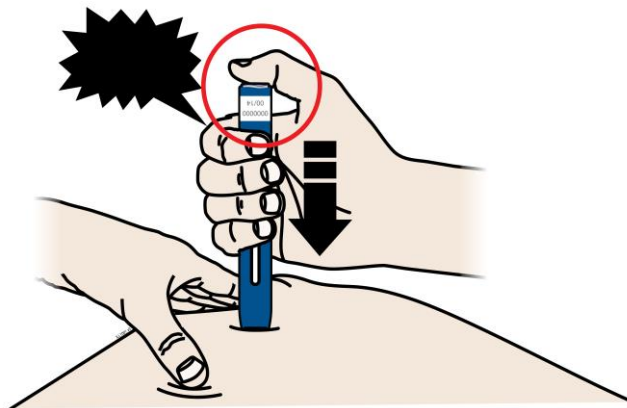
- B** Čvrsto **potisnite** napunjenu brizgalicu prema dolje na kožu, dok se ne prestane micati.

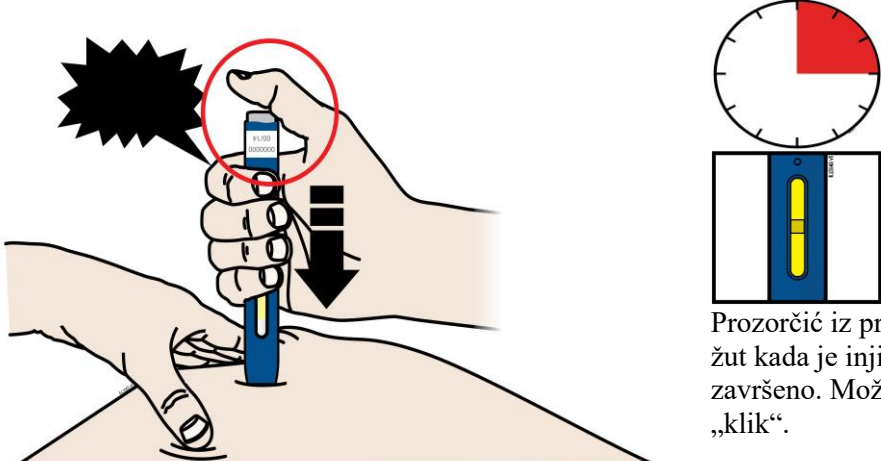
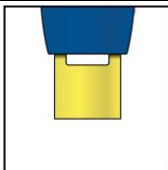


Važno: Morate potisnuti brizgalicu skroz do kraja, ali **nemojte** dirati sivo dugme za injiciranje dok god niste spremni na injiciranje.

- C** Kada ste spremni na injiciranje, **stisnite** sivo dugme za injiciranje. Čut ćete „klik“.

„klik“



D	Nastavite potiskivati brizgalicu na kožu. Zatim podignite palac držeći i dalje napunjenu brizgalicu na koži. Injiciranje može potrajati oko 15 sekundi.
	“klik”  Prozorčić iz prozirnog postaje žut kada je injiciranje završeno. Možete čuti drugi „klik“.
	NAPOMENA: Kada maknete napunjenu brizgalicu s kože, igla će automatski biti pokrivena.

Korak 4: Završni korak	
A	Bacite iskorištenu brizgalicu i narančasti zatvarač igle.
	 Bacite iskorištenu brizgalicu i narančasti zatvarač u spremnik za odlaganje oštrog otpada. Razgovarajte sa zdravstvenim djelatnikom o pravilnom odlaganju. Možda postoje lokalni propisi o odlaganju. Čuvajte napunjenu brizgalicu i spremnik za odlaganje oštrog otpada izvan pogleda i dohvata djece. • Nemojte ponovno upotrebljavati iskorištenu napunjenu brizgalicu. • Nemojte vraćati zatvarač na napunjenu brizgalicu ili stavljati prste u žuti sigurnosni štitnik. • Nemojte reciklirati napunjenu brizgalicu niti spremnik za odlaganje oštrog otpada ili ih bacati u kućni otpad.

B	Pregledajte mjesto injiciranja.
	Ako ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili komad gaze na mjesto injiciranja. Nemojte trljati mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Repatha 420 mg otopina za injekciju u ulošku evolokumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Upozorenja i upute u ovom dokumentu namijenjeni su osobi koja uzima lijek. Ako ste roditelj ili njegovatelj odgovoran za davanje lijeka drugoj osobi, primjerice djetetu, te ćete informacije morati primjenjivati u skladu s tim.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Repatha i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Repatha
3. Kako primjenjivati lijek Repatha
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Repatha
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Repatha i za što se koristi

Što je Repatha i kako djeluje

Repatha je lijek koji snižava razine „lošeg“ kolesterola, oblika masti, u krvi.

Repatha sadrži djelatnu tvar evolokumab, monoklonsko protutijelo (vrsta specijaliziranog proteina dizajniranog za vezanje na ciljne molekule u tijelu). Evolokumab je dizajniran za vezanje na molekulu koja se naziva PCSK9, koja utječe na sposobnost jetre da unese kolesterol. Vezanjem i uklanjanjem PCSK9, ovaj lijek povećava količinu kolesterola koja ulazi u jetru i time smanjuje razinu kolesterola u krvi.

Za što se Repatha koristi

Repatha se koristi kao dodatak dijete za snižavanje razine kolesterola ako:

- ste odrasla osoba s visokom razinom kolesterola u krvi (primarna hiperkolesterolemija [heterozigotna obiteljska i stečena] ili miješana dislipidemija). Primjenjuje se:
 - u kombinaciji sa statinom ili drugim lijekom za snižavanje razine kolesterola, ako maksimalna doza statina ne snižava dovoljno razine kolesterola.
 - sama ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola ako statini ne djeluju dobro ili se ne mogu koristiti.
- ste dijete u dobi od 10 ili više godina s visokom razinom kolesterola u krvi zbog poremećaja koji se pojavljuje u Vašoj obitelji (heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija). Primjenjuje se sama ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola.
- ste odrasla osoba ili dijete u dobi od 10 ili više godina s visokom razinom kolesterola u krvi zbog poremećaja koji se pojavljuje u Vašoj obitelji (homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija). Primjenjuje se u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola.

- ste odrasla osoba s visokom razinom kolesterola u krvi i ustanovljenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti (srčani ili moždani udar ili problemi s krvnim žilama u povijesti bolesti). Primjenjuje se:
 - u kombinaciji sa statinom ili drugim lijekom za snižavanje razine kolesterola, ako maksimalna doza statina ne snižava dovoljno razine kolesterola.
 - sama ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje razine kolesterola ako statini ne djeluju dobro ili se ne mogu koristiti.

Repatha se koristi u bolesnika koji ne mogu kontrolirati razine kolesterola samo pomoću dijeta za snižavanje razine kolesterola. Trebate se pridržavati dijeta za snižavanje razine kolesterola tijekom primjene ovog lijeka. Repatha može pomoći u prevenciji srčanog udara i moždanog udara te kod pojedinih operativnih zahvata na srcu za povećanje dotoka krvi u srce kod nakupljenih masnih naslaga u arterijama (također poznato kao aterosklerotska kardiovaskularna bolest).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Repatha

Nemojte primjenjivati lijek Repatha ako ste alergični na evolokumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Repatha ako imate bolest jetre.

Kako bi se poboljšala sljedivost ovog lijeka, liječnik ili ljekarnik trebaju u karton pacijenta zabilježiti naziv i broj serije lijeka koji ste primili. Možete i sebi zabilježiti te detalje za slučaj da Vas netko ubuduće upita o njima.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Repatha ispitana je u djece u dobi od 10 godina i starije koja se liječe od heterozigotne ili homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije.

Primjena lijeka Repatha nije ispitana u djece mlađe od 10 godina.

Drugi lijekovi i Repatha

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Repatha nije ispitana u trudnica. Nije poznato može li Repatha naštetiti Vašem nerođenom djetetu.

Nije poznato izlučuje li se Repatha u majčino mlijeko.

Važno je da obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojit. Vaš liječnik će Vam tada pomoći pri odlučivanju trebate li prestati dojit ili prestati primjenjivati lijek Repatha, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist primjene lijeka Repatha za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Repatha ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Repatha sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Repatha

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza ovisi o podležućem stanju:

- za liječenje odraslih s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom dislipidemijom doza iznosi ili 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jedanput mjesečno.
- za liječenje djece u dobi od 10 godina ili starije s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom doza je 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jednom mjesečno.
- za liječenje odraslih ili djece u dobi od 10 godina ili starije s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom preporučena početna doza iznosi 420 mg jedanput mjesečno. Nakon 12 tjedana, Vaš liječnik može odlučiti povećati dozu na 420 mg svaka dva tjedna. Ako također primete aferezu, postupak sličan dijalizi kojim se kolesterol i druge masti uklanjaju iz krvi, Vaš liječnik može odlučiti da započnete s dozom od 420 mg svaka dva tjedna kako bi se liječenje podudaralo s aferezom.
- za liječenje odraslih s ustanovljenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti (srčani udar, moždani udar ili problemi s krvnim žilama u povijesti bolesti), doza iznosi ili 140 mg svaka dva tjedna ili 420 mg jedanput mjesečno.

Repatha se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

Ako liječnik odluči da Vi ili Vaš njegovatelj možete davati injekcije lijeka Repatha pomoću automatiziranog mini-dozatora, Vi ili Vaš njegovatelj trebate proći obuku o ispravnom načinu pripreme i injiciranja lijeka Repatha. Nemojte pokušavati koristiti automatizirani mini-dozator dok Vam Vaš liječnik ili medicinska sestra nisu pokazali kako to učiniti. Preporučuje se da djecu u dobi od 10 do 13 godina prilikom korištenja automatiziranog mini-dozatora nadzire odrasla osoba.

Pogledajte detaljne "Upute za primjenu" na kraju ove upute o načinu pohrane, pripreme i korištenja Vašeg Repatha automatiziranog mini-dozatora kod kuće.

Trebali biste biti na dijeti za snižavanje razine kolesterola prije početka primjene lijeka Repatha. Trebate nastaviti s tom dijetom za snižavanje kolesterola za vrijeme primjene lijeka Repatha.

Ako Vam je liječnik propisao lijek Repatha zajedno s drugim lijekom za snižavanje razine kolesterola, slijedite liječničke upute o tome kako se ti lijekovi primjenjuju zajedno. U tom slučaju također pročitajte i upute o doziranju tog drugog lijeka u njegovoj Uputi o lijeku.

Ako primijenite više lijeka Repatha nego što ste trebali

Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Repatha

Primijenite lijek Repatha čim prije nakon propuštene doze. Zatim, obavijestite svog liječnika koji će odrediti vrijeme primjene Vaše sljedeće doze, te slijedite novi raspored točno onako kako Vam je rekao liječnik.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Gripa (visoka temperatura, grlobolja, curenje iz nosa, kašalj i zimica)
- Uobičajena prehlada, kao što je curenje iz nosa, grlobolja ili infekcije sinusa (nazofaringitis ili infekcije gornjih dišnih puteva)
- Mučnina
- Bol u leđima
- Bol u zglobovima (artralgija)
- Bol u mišićima
- Reakcije na mjestu primjene, kao što je nastanak modrica, crvenilo, krvarenje, bol ili oticanje
- Alergijske reakcije, uključujući osip
- Glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Koprivnjača, crvena uzdignuća kože koja svrbe (urtikarija)
- Simptomi nalik gripi

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Oticanje lica, usta, jezika ili grla (angioedem)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati lijek Repatha**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Vaš lijek (uložak i automatizirani mini-dozator) se može držati izvan hladnjaka prije injiciranja kako bi dosegao sobnu temperaturu (do 25 °C). Tako će primjena injekcije biti ugodnija. Nakon vađenja iz hladnjaka, Repatha se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u originalnoj kutiji i mora se upotrijebiti unutar 1 mjeseca.

Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako primijetite da je promijenio boju ili ako sadrži velike nakupine, pahuljice ili obojene čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad.

Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Repatha sadrži

- Djelatna tvar je evolokumab. Jedan uložak sadrži 420 mg evolokumaba u 3,5 ml otopine (120 mg/ml).
- Drugi sastojci su prolin, ledena acetatna kiselina, polisorbat 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

Kako Repatha izgleda i sadržaj pakiranja

Repatha je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina i praktički bez čestica.

Svako pakiranje sadrži jedan uložak za jednokratnu primjenu i automatizirani mini-dozator za jednokratnu primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

Ísland

Vistor hf.
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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 06 06

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

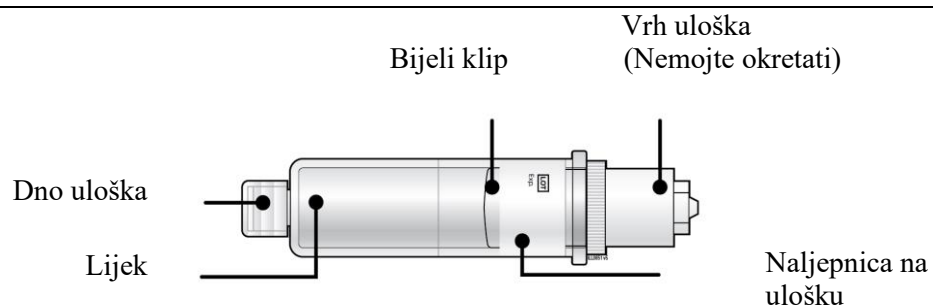
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za primjenu:
 Repatha automatizirani mini-dozator i uložak za jednokratnu primjenu

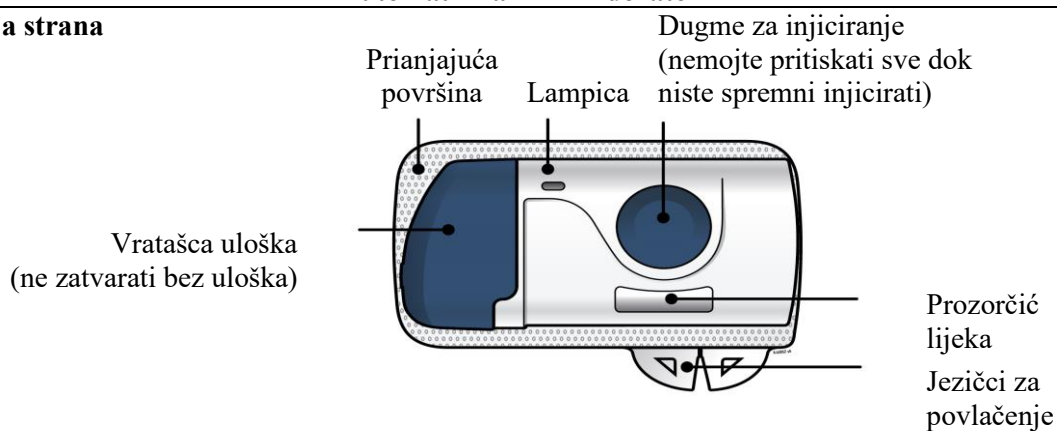
Priručnik o dijelovima

Uložak

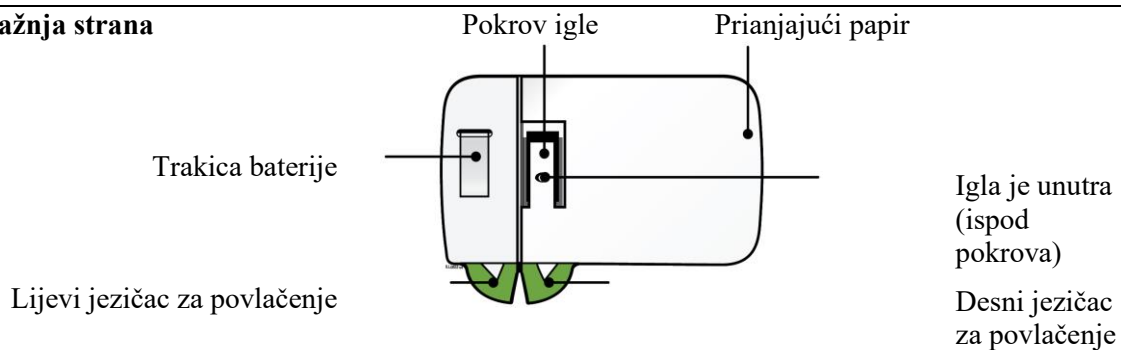


Automatizirani mini-dozator

Prednja strana



Stražnja strana



Važno: Igla je unutra.

Važno

Prije primjene automatiziranog mini-dozatora i uložka za primjenu s lijekom Repatha, pročitajte ove važne informacije:

Čuvanje Vašeg automatiziranog mini-dozatora i uložka

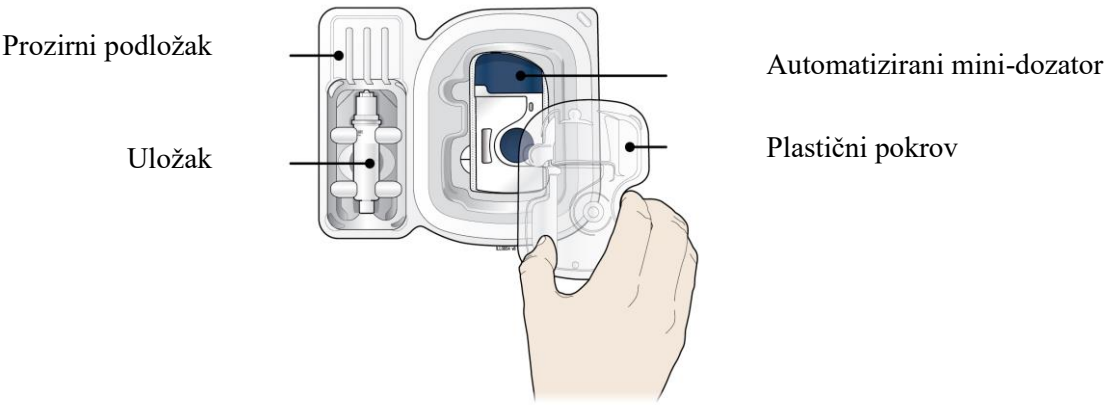
- Čuvajte automatizirani mini-dozator i uložak izvan pogleda i dohvata djece.
- **Nemojte** čuvati automatizirani mini-dozator i uložak na ekstremnoj toplini ili hladnoći. Na primjer, izbjegavajte čuvanje u pretincu automobila ili prtljažniku. **Ne** zamrzavati.

Korištenje automatiziranog mini-dozatora i uložka

- **Nemojte** tresti automatizirani mini-dozator i uložak.
- **Nemojte** vaditi automatizirani mini-dozator i uložak iz kutije ili prozirnog podloška sve dok niste spremni za injiciranje.
- **Nemojte** dodirivati dugme za injiciranje sve dok ne postavite napunjeni automatizirani mini-dozator i uložak na kožu i niste spremni za injiciranje.
- Za djecu u dobi od 13 godina i mlađu pri uporabi automatiziranog mini-dozatora i uložka preporučuje se nadzor odraslih osoba.
- Dugme za injiciranje možete pritisnuti samo jedanput. Ako dođe do pogreške, automatizirani mini-dozator se ne može upotrijebiti.
- **Nemojte** koristiti automatizirani mini-dozator i uložak ako je bilo koji od njih pao na tvrdi površinu. Dio automatiziranog mini-dozatora i uložka može biti oštećen, iako možda ne vidite oštećenje. Upotrijebite novi automatizirani mini-dozator i uložak.
- **Nemojte** ponovno primjenjivati automatizirani mini-dozator i uložak. Automatizirani mini-dozator i uložak su samo za jednokratnu primjenu.
- **Nemojte** dopustiti da automatizirani mini-dozator dođe u dodir s vodom ili bilo kojim drugim tekućinama. Uređaj sadrži elektroničke dijelove koji se ne smiju smočiti.
- Automatizirani mini-dozator za jednokratnu primjenu za potkožnu injekciju namijenjen je samo za primjenu s uloškom.

U bilo kojem od navedenih slučajeva, upotrijebite novi automatizirani mini-dozator i uložak. Na Vaša pitanja može odgovoriti zdravstveni djelatnik upoznat s lijekom Repatha.

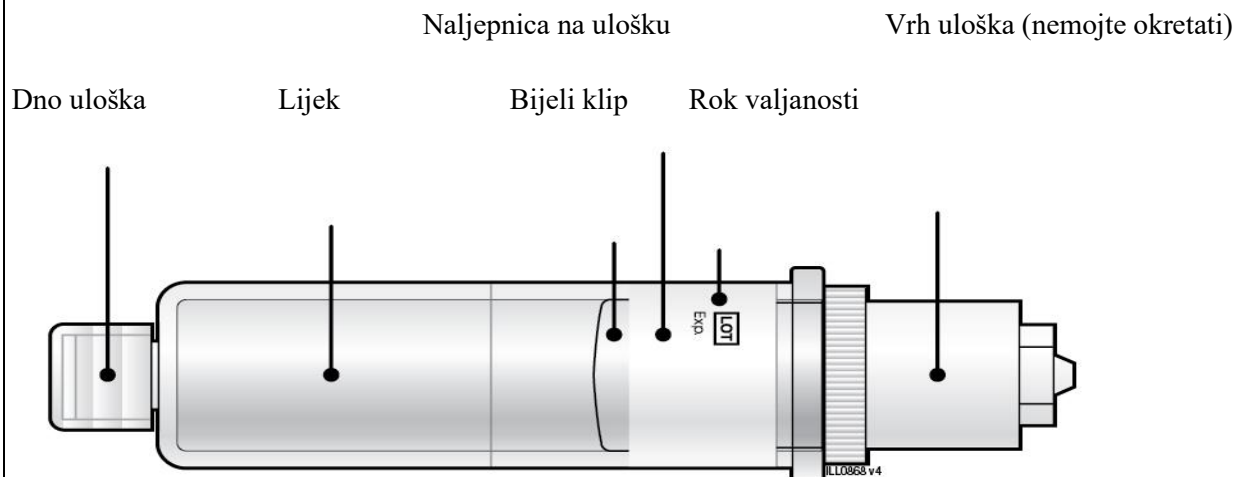
Korak 1: Priprema	
A	Izvadite kutiju automatiziranog mini-dozatora i uložak iz hladnjaka. Pričekajte 45 minuta.
Važno: Prije injiciranja pričekajte najmanje 45 minuta kako bi automatizirani mini-dozator i uložak dosegli sobnu temperaturu prirodnim putem, u kutiji. • Nemojte pokušavati ugrijati uložak korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica. • Nemojte tresti automatizirani mini-dozator i uložak. • Nemojte koristiti ako bilo koji dio uložka izgleda napuknuto ili slomljeno. • Nemojte koristiti ako je istekao rok valjanosti otisnut na kutiji. U bilo kojem od navedenih slučajeva, upotrijebite novi automatizirani mini-dozator i uložak.	

B	Otvorite kutiju i uklonite bijeli papirnati pokrov. Skinite pokrov automatiziranog mini-dozatora s prozirnog podloška.
	
Ostavite automatizirani mini-dozator i uložak u prozirnog podlošku sve dok niste spremni za injiciranje. • Nemojte dodirivati dugme za injiciranje sve dok automatizirani mini-dozator nije na koži i dok niste spremni za injiciranje. • Nemojte koristiti ako bijeli papirnati pokrov nedostaje ili je oštećen.	

C	Prikupite svu opremu potrebnu za injiciranje i zatim temeljito operite ruke sapunom i vodom.
Na čistu i dobro osvijetljenu radnu površinu položite: • Prozirni podložak u kojem se nalaze automatizirani mini-dozator i uložak • Alkoholne maramice • Pamučnu vatu ili komad gaze • Flaster • Spremnik za odlaganje oštrog otpada	
	

D	Odaberite gdje ćete postaviti automatizirani mini-dozator. Vanjsko područje nadlaktice odaberite samo ako Vam netko drugi daje injekciju.
Možete odabrati: • Bedro • Trbuh, osim u području od 5 centimetara oko pupka • Vanjsko područje nadlaktice (samo ako Vam netko drugi daje injekciju)	
Očistite područje injiciranja alkoholnom maramicom. Pustite da se koža osuši. • Nemojte ponovno dodirivati ovo područje prije injiciranja. • Nemojte injicirati u područje gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injiciranje u područja s borama, naborima kože, ožiljcima, strijama, madežima ili pretjeranom dlakavošću. Ako želite koristiti isto područje injiciranja, pobrinite se da ne injicirate u isto mjesto koje ste koristili za prethodnu injekciju.	
Važno: Kako biste sigurno pričvrstili automatizirani mini-dozator, važno je koristiti čvrstu i ravnu površinu na koži.	

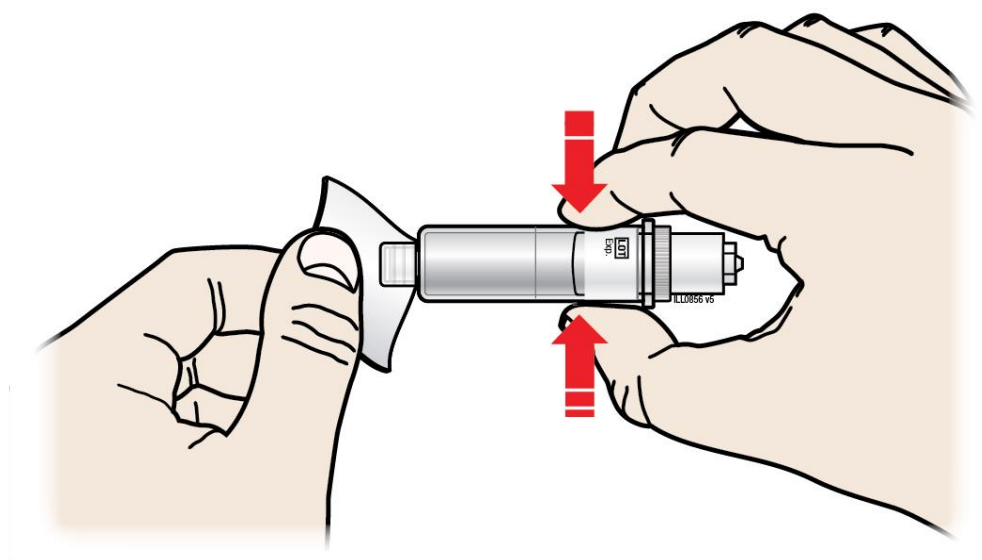
Korak 2: Pripremite se	
E	Otvorite automatizirani mini-dozator zakretanjem vratašca uloška u desno. Zatim ostavite vratašca otvorena.
Nemojte pritisnuti dugme za injiciranje sve dok niste spremni za injiciranje.	

F Pregledajte uložak.

Provjerite da je lijek u ulošku bistar i bezbojan do blago žućkaste boje.

- **Nemojte** koristiti ako je lijek zamućen ili je promijenio boju, ili ako sadrži pahuljice ili čestice.
- **Nemojte** koristiti ako bilo koji dio uloška izgleda napuknuto ili slomljeno.
- **Nemojte** koristiti ako dijelovi uloška nedostaju ili nisu dobro pričvršćeni.
- **Nemojte** koristiti ako je rok valjanosti na ulošku istekao.

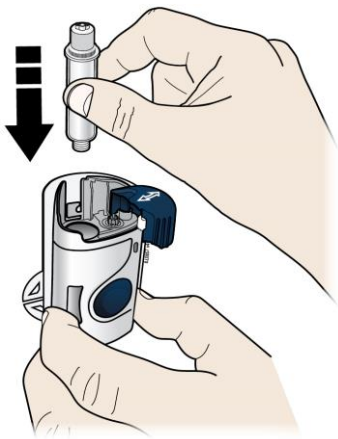
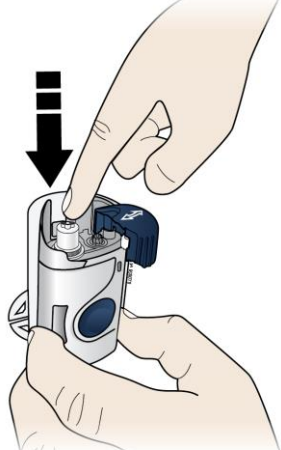
U bilo kojem od navedenih slučajeva, upotrijebite novi automatizirani mini-dozator i uložak.

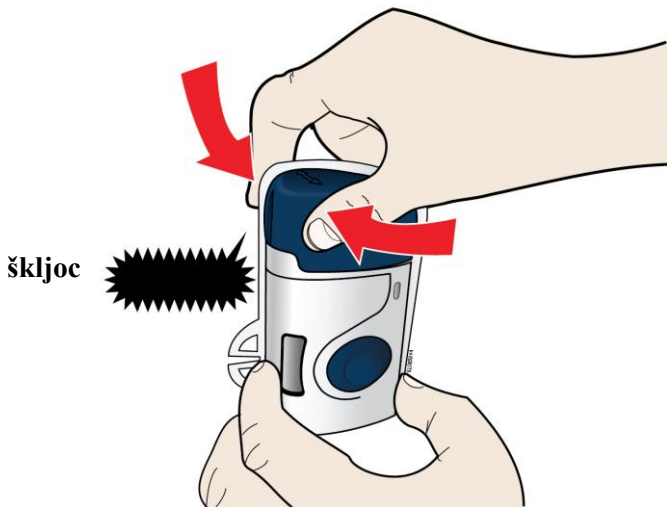
G Očistite dno uloška.

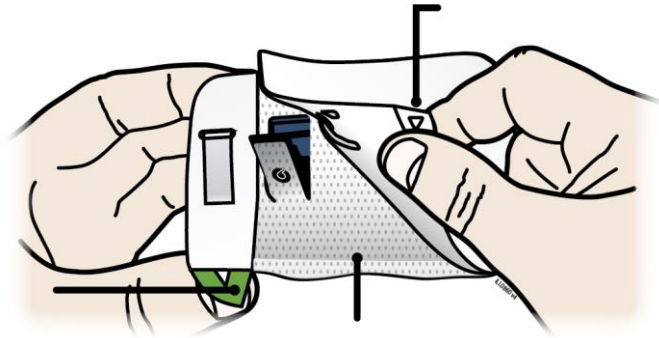
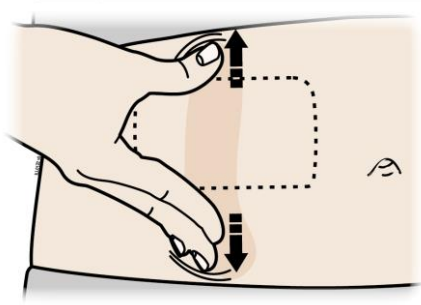
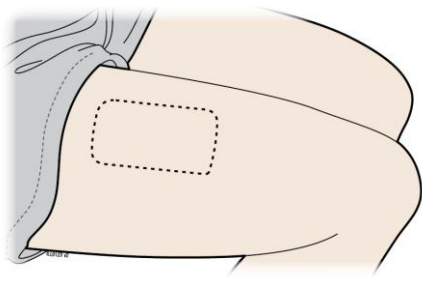
Primate ovdje

S jednom rukom primate tijelo uloška i očistite dno uloška alkoholnom maramicom.

- **Nemojte** dodirivati dno uloška nakon što ste ga očistili alkoholnom maramicom.
- **Nemojte** skidati niti okretati dno ili vrh uloška.

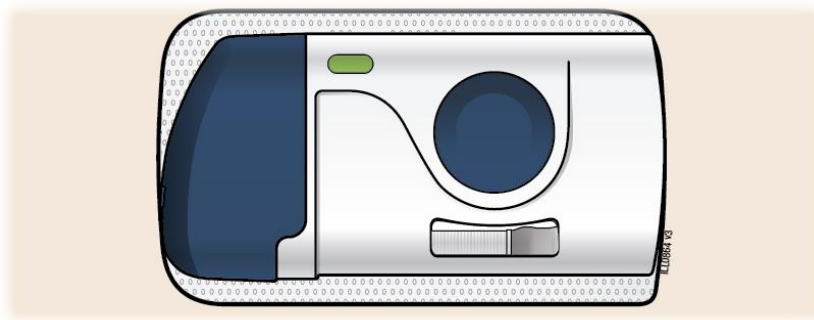
H	Umetnite očišćeni uložak u automatizirani mini-dozator i čvrsto pritisnite vrh dok uložak ne sjedne na mjesto.
Uložak umetnite ravno 	 Čvrsto pritisnite prema dolje
Prvo umetnite dno uloška. • Nemojte umetati uložak više od 5 minuta prije injiciranja. Tako se lijek može isušiti. • Nemojte dodirivati dugme za injiciranje sve dok niste postavili napunjeni automatizirani mini-dozator na kožu.	

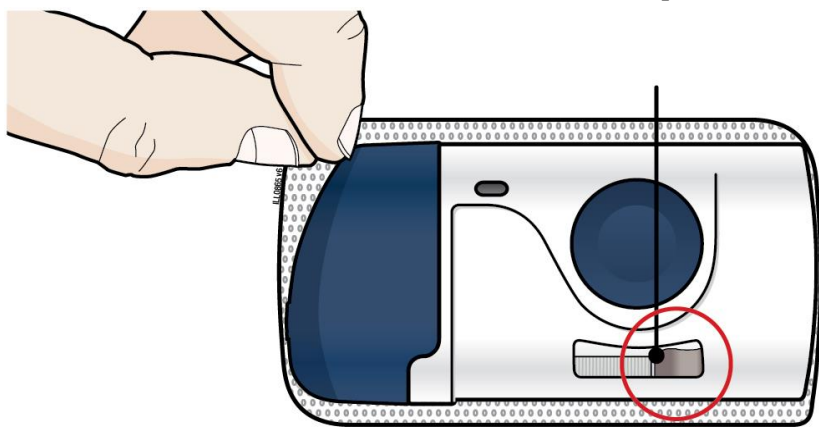
I	Zakrenite vratašca ulijevo. Zatim čvrsto pritisnite dok se ne zatvore uz škljocaj.
Snažno pritisnite  škljoc Provjerite da je uložak sjeo na mjesto u automatiziranom mini-dozatoru prije nego zatvorite vratašca. • Nemojte zatvoriti vratašca ako uložak nedostaje ili nije u potpunosti umetnut. • Nemojte dodirivati dugme za injiciranje sve dok niste postavili napunjeni automatizirani mini-dozator na kožu. Važno: Nakon što napunite automatizirani mini-dozator, nastavite sa sljedećim korakom bez odgode.	

Korak 3: Injiciranje	
J	Povucite oba zelena jezičca kako biste otkrili prijanjajuću površinu. Automatizirani mini-dozator je upaljen kada lampica treperi plavom svjetlošću. Desni jezičac za povlačenje Lijevi jezičac za povlačenje Prijanjajuća površina  Trepereća svjetlost  Bip-bip-bip  Morate povući oba zelena jezičca kako biste upalili napunjeni automatizirani mini-dozator. Čut ćete zvučni signal i vidjeti da lampica treperi plavom svjetlošću. • Nemojte dodirivati prijanjajuću površinu. • Nemojte dodirivati dugme za injiciranje sve dok niste postavili napunjeni automatizirani mini-dozator na kožu. • Nemojte dodirivati ili onečistiti područje pokrova igle. • Nemojte postavljati napunjeni automatizirani mini-dozator na tijelo ako crvena svjetlost treperi dulje od 5 sekundi. • Nemojte odvajati podlogu prijanjajuće površine s automatiziranog mini-dozatora. • Nemojte preklapati prijanjajuću površinu tako da se zalijepi sama na sebe.
K	Kako biste sigurno pričvrstili automatizirani mini-dozator, pripremite i očistite mjesto za injiciranje koje je najmanje prekriveno dlakama, ili možete ukloniti dlake s tog područja. Koristite čvrstu i ravnu površinu kože. Postavljanje na područje trbuha  ILI  Postavljanje na područje bedra  Metoda s rastegnutom kožom za trbuh Nemojte rastezati kožu na bedru Važno: Prilagodite držanje tijela kako biste izbjegli nabore ili izbočine na koži.

L	Kada treperi plava svjetlost, automatizirani mini-dozator je spreman. Držite kožu rastegnutom (samo za područje trbuha). Uzmite napunjeni automatizirani mini-dozator s vidljivom plavom svjetlošću i postavite ga na kožu. Možete čuti zvučni signal.
ILI Trepereća svjetlost bip-bip-bip Napunjeni automatizirani mini-dozator će priliijegati na Vaše tijelo. Provjerite da je na kožu pričvršćena cijela prijanjajuća površina. Prođite prstom po rubovima prijanjajuće površine kako biste ju učvrstili. Pazite da odjeća ne smeta napunjenom automatiziranom mini-dozatoru, i da u svakom trenutku možete vidjeti plavu svjetlost. • Nemojte pokušavati premjestiti napunjeni automatizirani mini-dozator nakon što ste ga učvrstili na kožu.	

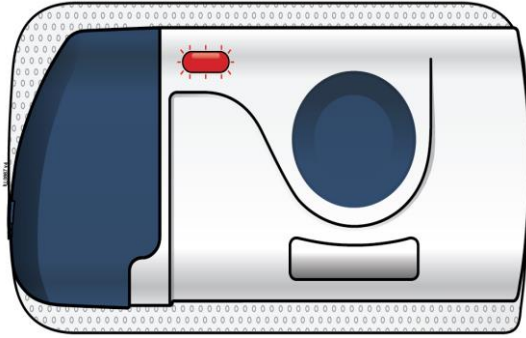
M	Čvrsto pritisnite i otpustite dugme za injiciranje. Trepereća zelena svjetlost i „klik“ označavaju da je započelo injiciranje.
Trepereća svjetlost bip-bip-bip • Možete čuti zvuk pumpanja. • Možete osjetiti ubod igle. • Provjerite da lampica treperi zelenom svjetlošću. • Možete čuti zvučni signal koji označava početak injiciranja. Važno: Ako lijek curi iz napunjenog automatiziranog mini-dozatora obratite se svom liječniku ili ljekarniku.	

N	Injiciranje traje približno 5 minuta. Po završetku, lampica svijetli stalnom zelenom svjetlošću i čuje se zvučni signal.
 Tijekom injekcije normalno je čuti početak i kraj zvuka pumpanja. - Tijekom injiciranja može se provoditi umjerena fizička aktivnost, poput hodanja, posezanja ili saginjanja. Injiciranje je dovršeno kada: - Se svjetlost na lampici promijeni u stalnu zelenu. - Čujete zvučni signal nekoliko puta.	Trepereća svjetlost  5 min  Stalna svjetlost  bip-bip-bip 

Korak 4: Završni korak	
O	Kada se injiciranje završi, primite prijanjajući površinu kako biste pažljivo odlijepili automatizirani mini-dozator s kože. Nakon uklanjanja, provjerite prozorčić lijeka. Zelena svjetlost trebala bi biti ugašena.
Iskorišteni klip  Provjerite da li iskorišteni klip u potpunosti ispunjava prozorčić lijeka, te je li zelena stalna svjetlost ugašena, što Vam pokazuje da je sav lijek injiciran. Ako klip nije ispunio prozorčić, obratite se svom liječniku. - Iskorišteni automatizirani mini-dozator će proizvesti zvučni signal kada ga uklonite s kože. - Normalno je vidjeti nekoliko kapi tekućine na koži nakon što uklonite automatizirani mini-dozator.	Ugašena lampica  bip-bip-bip 

P	Bacite iskorišteni automatizirani mini-dozator u spremnik za odlaganje oštrog otpada.
• Automatizirani mini-dozator sadrži baterije, elektroničke dijelove i iglu. • Bacite iskorišteni automatizirani mini-dozator u spremnik za odlaganje oštrog otpada odmah nakon primjene. Nemojte odlagati (bacati) automatizirani mini-dozator u kućni otpad. • Razgovarajte sa zdravstvenim djelatnikom o pravilnom odlaganju. Možda postoje lokalni propisi o odlaganju. • Nemojte uklanjati iskorišteni uložak iz automatiziranog mini-dozatora. • Nemojte ponovno koristiti automatizirani mini-dozator. • Nemojte reciklirati automatizirani mini-dozator ili spremnik za odlaganje oštrog otpada ili ih bacati u kućni otpad.	
Važno: Uvijek čuvajte spremnik za odlaganje oštrog otpada izvan pogleda i dohvata djece.	

Q	Pregledajte mjesto injiciranja.
Ako ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili komad gaze na mjesto injiciranja. Nemojte trljati mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.	

Rješavanje problema	
Što učiniti ako lampica napunjenog automatiziranog mini-dozatora neprestano treperi crveno i čujete zvučni signal.	
	Upozoravajuća trepereća crvena svjetlost  bip-bip-bip-bip-bip 
Prestanite koristiti napunjeni automatizirani mini-dozator. Ako je automatizirani mini-dozator pričvršćen na Vaše tijelo, oprezno ga uklonite.	

Dodatni okolišni uvjeti
Raspon relativne vlažnosti je od 15% do 85%. Raspon nadmorske visine je od -300 metara do 3500 metara. Tijekom injiciranja, držite automatizirani mini-dozator udaljen najmanje 30 cm od ostalih elektroničkih uređaja, poput mobitela. Upozorenje: Nemojte izvoditi promjene na uređaju. Raspon temperature za rad automatiziranog mini-dozatora je od 15 °C do 40 °C. www.devicepatents.com

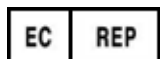
TABLICA SIMBOLA					
					
Ne koristiti ako je pakiranje oštećeno	Držati na suhom	Vidjeti Upute za primjenu	Primijenjeni dio tipa BF	Za jednokratnu primjenu	Sterilizirano primjenom etilenoksida



0344



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



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