

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
Repatha 420 mg raztopina za injiciranje v vložku

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 140 mg evolokumaba v 1 ml raztopine.

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 140 mg evolokumaba v 1 ml raztopine.

Repatha 420 mg raztopina za injiciranje v vložku

En vložek vsebuje 420 mg evolokumaba v 3,5 ml raztopine (120 mg/ml).

Zdravilo Repatha je človeško monoklonsko protitelo IgG2, pridobljeno v celicah ovarija kitajskega hrčka (CHO – *Chinese hamster ovary*) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija).

Raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick).

Raztopina za injiciranje (injekcija) (avtomatski odmernik).

Raztopina je bistra ali opalescentna, brezbarvna do rumenkasta in praktično brez delcev.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija in mešana dislipidemija

Zdravilo Repatha je indicirano pri odraslih s primarno hiperholesterolemijo (heterozigotno družinsko in nedružinsko) ali mešano dislipidemijo ter pri pediatričnih bolnikih, starih 10 let ali več, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, kot dodatek dieti:

- v kombinaciji s statinom ali statinom z drugimi zdravili za zniževanje lipidov pri bolnikih, ki ne morejo doseči ciljnega holesterola LDL z največjim toleriranim odmerkom statina, ali
- samo ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje lipidov pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov, ali pri katerih so statini kontraindicirani.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Zdravilo Repatha je indicirano pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 10 let ali več, s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje lipidov.

## Potrjena aterosklerotična srčno-žilna bolezen

Zdravilo Repatha je indicirano pri odraslih s potrjeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo (miokardni infarkt, možganska kap ali periferna arterijska bolezen) za znižanje srčno-žilnega tveganja z znižanjem koncentracij holesterola LDL, kot dodatek h korekciji drugih dejavnikov tveganja:

- v kombinaciji z največjim toleriranim odmerkom statina z drugimi zdravili za zniževanje lipidov ali brez njih, ali
- samo ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje lipidov pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov, ali pri katerih so statini kontraindicirani.

Za rezultate študije glede učinka na holesterol LDL, srčno-žilne dogodke in o preiskovanih bolnikih glejte poglavje 5.1.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Pred uvedbo evolokumaba je treba izključiti druge vzroke hiperlipidemije ali mešane dislipidemije (npr. nefrotski sindrom, hipotiroidizem).

#### Odmerjanje

*Primarna hiperholesterolemija in mešana dislipidemija (vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo)*

*Odrasli in pediatrični bolniki (stari 10 let ali več)*

Priporočeni odmerek evolokumaba je 140 mg na vsaka dva tedna ali 420 mg enkrat na mesec; ta dva odmerka sta klinično enakovredna.

*Homozigotna družinska hiperholesterolemija pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 10 let ali več*

Priporočeni začetni odmerek je 420 mg enkrat na mesec. Če ni dosežen klinično pomemben odziv, je mogoče po 12 tednih zdravljenja pogostnost uporabe povečati na 420 mg enkrat na 2 tedna. Bolniki, zdravljeni z aferezo, lahko začnejo zdravljenje s 420 mg na vsaka 2 tedna, da se ujema z njihovim razporedom afereze.

*Potrjena aterosklerotična srčno-žilna bolezen pri odraslih*

Priporočeni odmerek evolokumaba je 140 mg na vsaka dva tedna ali 420 mg enkrat na mesec; ta dva odmerka sta klinično enakovredna.

#### Posebne skupine bolnikov

*Starejši bolniki (stari  $\geq 65$  let)*

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

*Bolniki z okvaro ledvic*

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

*Bolniki z okvaro jeter*

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi, za bolnike z zmerno do hudo okvaro jeter glejte poglavje 4.4.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Repatha pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HeDH) ali homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HoDH), ki so mlajši od 10 let, ali pri pediatričnih bolnikih z drugimi vrstami hiperlipidemije nista dokazani.

#### Način uporabe

Subkutana uporaba.

Evolokumab je namenjen za subkutano injiciranje v trebuh, stegno ali nadlaket. Mesta injiciranja je treba krožno menjati, zdravila pa se ne sme injicirati v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali zatrdela.

Evolokumaba se ne sme dajati intravensko ali intramuskularno.

*Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi*

Odmerek 140 mg je treba injicirati z eno napolnjeno injekcijsko brizgo.

Odmerek 420 mg je treba injicirati s tremi napolnjenimi injekcijskimi brizgami zapored v 30 minutah.

*Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku*

Odmerek 140 mg je treba injicirati z enim napolnjenim injekcijskim peresnikom.

Odmerek 420 mg je treba injicirati s tremi napolnjenimi injekcijskimi peresniki zapored v 30 minutah.

*Repatha 420 mg raztopina za injiciranje v vložku*

Odmerek 420 mg je treba dati z enim vložkom z avtomatskim odmernikom.

Zdravilo Repatha je namenjeno za samoinjiciranje, potem ko bolnik opravi ustrezno usposabljanje. Evolokumab lahko injicira tudi oseba, ki se je usposobila za njegovo dajanje.

Samo za enkratno uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter so ugotovili manjšo celokupno izpostavljenost evolokumabu, kar lahko zmanjša učinek na znižanje LDL-H. Zato je lahko pri takšnih bolnikih potreben natančen nadzor.

Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pugh lestvici) ni raziskana (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba evolokumab uporabljati previdno.

#### Suha naravna guma

*Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi*

Pokrovček igle na stekleni napolnjeni injekcijski brizgi je izdelan iz suhe naravne gume (derivat lateksa), ki lahko povzroči hude alergijske reakcije.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

V kliničnih preskušanjih so ovrednotili farmakokinetična medsebojna delovanja med statini in evolokumabom. Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali statine, so opažali približno 20 % večji očistek evolokumaba. Večji očistek je deloma posledica tega, da statini povečajo koncentracijo proproteinske konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9); to ni neugodno vplivalo na farmakodinamični učinek evolokumaba na lipide. Če je statin uporabljen v kombinaciji z evolokumabom, odmerka statina ni treba prilagoditi.

Študij o farmakokinetičnih in farmakodinamičnih medsebojnih delovanjih med evolokumabom in drugimi zdravili za zniževanje lipidov (razen statinov in ezetimiba) niso izvedli.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Repatha pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Repatha ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z evolokumabom.

##### Dojenje

Ni znano, ali se evolokumab izloča v materino mleko.

Tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Repatha, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu evolokumaba na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih niso pokazale vpliva na opazovane dogodke plodnosti pri ravni izpostavljenosti (površini pod krivuljo koncentracije po času – AUC), ki je bila veliko večja kot pri bolnikih, ki prejemajo evolokumab v odmerku 420 mg enkrat na mesec (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Repatha nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnih značilnosti

Med uporabo priporočenih odmerkov so najpogosteje poročali o neželenih učinkih nazofaringitis (7,4 %), okužba zgornjih dihal (4,6 %), bolečina v hrbtu (4,4 %), artralgijska (3,9 %), gripa (3,2 %) in reakcije na mestu injiciranja (2,2 %). Varnostne značilnosti v populaciji s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo so se ujemale s tistimi, ki so bile ugotovljene v populacijah s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo.

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, poročani v ključnih kontroliranih kliničnih študijah in med spontanym poročanjem, so prikazani po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 1. Pogostnosti so razvrščene takole: zelo

pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

### Preglednica 1: Neželeni učinki

| Organski sistem po MedDRA                             | Neželeni učinki                            | Kategorija pogostnosti |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                     | gripa                                      | Pogosti                |
|                                                       | nazofaringitis                             | Pogosti                |
|                                                       | okužba zgornjih dihal                      | Pogosti                |
| Bolezni imunskega sistema                             | preobčutljivost                            | Pogosti                |
|                                                       | izpuščaj                                   | Pogosti                |
|                                                       | urtikarija                                 | Občasni                |
| Bolezni živčevja                                      | glavobol                                   | Pogosti                |
| Bolezni prebavil                                      | navzea                                     | Pogosti                |
| Bolezni kože in podkožja                              | angioedem                                  | Redki                  |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | bolečina v hrbtu                           | Pogosti                |
|                                                       | artralgija                                 | Pogosti                |
|                                                       | mialgija                                   | Pogosti                |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije       | reakcije na mestu injiciranja <sup>1</sup> | Pogosti                |
|                                                       | gripi podobna bolezen                      | Občasni                |

<sup>1</sup> Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov.

Varnostne značilnosti so se pri preiskovancih, pri katerih je vrednost LDL-H po izhodišču znašala  $< 25$  mg/dl (0,65 mmol/l) ali  $< 40$  mg/dl (1,03 mmol/l), ujemale s preiskovanci, pri katerih je vrednost LDL-H po izhodišču bila višja ( $\geq 40$  mg/dl [1,03 mmol/l]), z mediano (Q1, Q3) izpostavljenosti zdravljenju Repatha 84,2 (78,1, 89,8) meseca pri preiskovancih, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Repatha, in 59,8 (52,8, 60,3) meseca pri preiskovancih, ki so prejeli placebo in so prešli na zdravljenje Repatha v odprti podaljšani študiji.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Reakcije na mestu injiciranja*

Najpogostejši učinki na mestu injiciranja so bili podplutba na mestu injiciranja, eritem, krvavitve, bolečina na mestu injiciranja in zatekanje.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Repatha sta dokazani pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno in homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Klinična študija za oceno učinkov zdravila Repatha je bila izvedena pri 158 pediatričnih bolnikih, starih od  $\geq 10$  do  $< 18$  let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Ugotovljeno ni bilo nobeno novo varnostno tveganje in podatki o varnosti pri tej pediatrični populaciji so bili skladni z znanimi varnostnimi značilnostmi zdravila pri odraslih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo. V kliničnih študijah, izvedenih pri bolnikih, starih od  $\geq 10$  do  $< 18$  let, je bilo z zdravilom Repatha zdravljenih 26 pediatričnih bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Med pediatričnimi in odraslimi bolniki s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo niso ugotovili razlike v varnosti.

#### Starejša populacija

Od 18.546 bolnikov, zdravljenih z evolokumabom, v dvojno slepih kliničnih študijah je bilo 7.656 (41,3 %) starih  $\geq 65$  let, 1.500 (8,1 %) pa starih  $\geq 75$  let. V celoti med temi bolniki in mlajšimi bolniki niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti.

#### Imunogenost

V kliničnih študijah je imelo 0,3 % bolnikov (48 od 17.992 bolnikov), ki so prejeli vsaj en odmerek evolokumaba, pozitiven izvid testiranja za ne-nevtralizacijska protitelesa. Bolnike s pozitivnim

serumskim izvidom za ne-nevtralizacijska protitelesa so dodatno testirali za nevtralizacijska protitelesa; noben bolnik ni imel pozitivnega izvida za nevtralizacijska protitelesa. Prisotnost ne-nevtralizacijskih protiteles proti evolokumabu ni vplivala na farmakokinetične značilnosti, klinični odziv ali varnost evolokumaba.

V kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Repatha, niso zaznali razvoja protiteles proti evolokumabu.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V študijah na živalih niso ugotovili neželenih učinkov pri izpostavljenostih, ki so bile do 300-krat večje kot pri bolnikih, zdravljenih z evolokumabom v odmerku 420 mg enkrat na mesec.

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje evolokumaba ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podporne ukrepe, kot je potrebno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10AX13

#### Mehanizem delovanja

Evolokumab se selektivno veže na PCSK9 in prepreči, da bi se PCSK9 v obtoku vezal na receptor za lipoproteine majhne gostote (LDLR) na površini jetrnih celic. Tako prepreči s PCSK9 posredovano razgradnjo LDLR. Zvišana raven jetrnih LDLR povzroči znižanje holesterola LDL (LDL-H) v serumu.

#### Farmakodinamični učinki

V kliničnih preskušanjih je evolokumab bolnikom s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo znižal nevezani PCSK9, LDL-H, celokupni holesterol (TC), ApoB, ne-HDL-H, TC/HDL-H, ApoB/ApoA1, VLDL-H, trigliceride in Lp(a) ter zvišal HDL-H in ApoA1.

Enkratna subkutana injekcija 140 mg ali 420 mg evolokumaba je dosegla največjo supresijo nevezanega PCSK9 v obtoku v 4 urah, sledilo je znižanje LDL-H z doseženo povprečno najnižjo vrednostjo po 14 dneh oziroma 21 dneh. Spremembe nevezanega PCSK9 in lipoproteinov v serumu so bile po prenehanju uporabe evolokumaba reverzibilne. Med obdobjem izpiranja evolokumaba niso opazili zvišanja nevezanega PCSK9 ali LDL-H nad izhodiščni vrednosti; to kaže, da se med zdravljenjem ne pojavijo kompenzacijski mehanizmi, ki bi povečali nastajanje PCSK9 in LDL-H.

Shemi podkožne uporabe 140 mg vsaka 2 tedna in 420 mg enkrat na mesec sta bili enakovredni, kar zadeva povprečno znižanje LDL-H (povprečje 10. in 12. tedna), in sta dosegli znižanje od -72 % do -57 % v primerjavi s placebom. Znižanje LDL-H je bilo podobno, če je bil evolokumab uporabljen sam ali če je bil uporabljen v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje lipidov.

### Klinična učinkovitost pri primarni hiperholesterolemiji in mešani dislipidemiji

Znižanje LDL-H za približno 55 % do 75 % je bilo z evolokumabom doseženo že 1. teden in se je med dolgotrajnim zdravljenjem ohranilo. Največji odziv je bil praviloma dosežen v 1 do 2 tednih po uporabi 140 mg na vsaka 2 tedna in 420 mg enkrat na mesec. Evolokumab je bil v primerjavi s placebom in ezetimibom učinkovit v vseh podskupinah: zabeležili niso nobenih opaznih razlik med podskupinami, npr. glede na starost, raso, spol, regijo, indeks telesne mase, tveganje po NCEP (National Cholesterol Education Program), trenutni kadilski status, izhodiščne dejavnike tveganja za koronarno bolezen srca (KBS), družinsko anamnezo prezgodnje KBS, status tolerance za glukozo (tj. sladkorno bolezen tipa 2, metabolični sindrom ali nič od tega), hipertenzijo, odmerek in intenzivnost statinov, nevezani izhodiščni PCSK9, izhodiščni LDL-H in izhodiščne trigliceride.

Pri 80–85 % vseh bolnikov s primarno hiperlipidemijo, zdravljenih z enim ali drugim odmerkom, je evolokumab v povprečju 10. in 12. tedna znižal LDL-H za  $\geq 50$  %. Do 99 % bolnikov, zdravljenih z enim ali drugim odmerkom evolokumaba, je na povprečju 10. in 12. tedna doseglo LDL-H  $< 2,6$  mmol/l in do 95 % jih je doseglo LDL-H  $< 1,8$  mmol/l.

### Kombinacija s statinom in s statinom z drugimi zdravili za zniževanje lipidov

LAPLACE-2 je bila mednarodna, multicentrična, dvojno slepa, randomizirana, 12-tedenska študija pri 1.896 bolnikih s primarno hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo, randomiziranih na prejemanje evolokumaba v kombinaciji s statini (rosuvastatinom, simvastatinom ali atorvastatinom). Evolokumab so primerjali s placebom v skupinah z rosuvastatinom in s simvastatinom ter s placebom in ezetimibom v skupini z atorvastatinom.

Zdravilo Repatha je od izhodišča do povprečja 10. in 12. tedna v primerjavi s placebom značilno znižalo LDL-H v skupinah z rosuvastatinom in simvastatinom in v primerjavi s placebom in ezetimibom v skupini z atorvastatinom ( $p < 0,001$ ). Zdravilo Repatha je od izhodišča do povprečja 10. in 12. tedna v skupinah z rosuvastatinom in simvastatinom v primerjavi s placebom značilno znižalo TC, ApoB, ne-HDL-H, TC/HDL-H, ApoB/ApoA1, VLDL-H, trigliceride in Lp(a) in zvišalo HDL-H ( $p < 0,05$ ), v skupini z atorvastatinom pa je v primerjavi s placebom in ezetimibom značilno znižalo TC, ApoB, ne-HDL-H, TC/HDL-H, ApoB/ApoA1 in Lp(a) ( $p < 0,001$ ) (glejte preglednici 2 in 3).

RUTHERFORD-2 je bila mednarodna, multicentrična, dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana, 12-tedenska študija pri 329 bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, zdravljenih z zdravili za zniževanje lipidov. Zdravilo Repatha je v primerjavi s placebom značilno znižalo LDL-H od izhodišča do povprečja 10. in 12. tedna ( $p < 0,001$ ). Zdravilo Repatha je od izhodišča do povprečja 10. in 12. tedna v primerjavi s placebom značilno znižalo TC, ApoB, ne-HDL-H, TC/HDL-H, ApoB/ApoA1, VLDL-H, trigliceride in Lp(a) ter zvišalo HDL-H in ApoA1 ( $p < 0,05$ ) (glejte preglednico 2).

**Preglednica 2: Terapevtski učinki evolokumaba v primerjavi s placebom pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo – povprečna odstotna sprememba od izhodišča do povprečja 10. in 12. tedna (%; 95 % IZ)**

| Študija                                                                                        | Odmerna shema                    | LDL-H (%)                      | ne-HDL-H (%)                   | ApoB (%)                       | TC (%)                         | Lp(a) (%)                      | VLDL-H (%)                     | HDL-H (%)                | Trigliceridi (%)               | ApoA1 (%)                | Raz-merje TC/HDL-H %          | Raz-merje ApoB/ApoA1 %        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| LAPLACE-2 (HMD)<br>(združeni podatki skupin z rosuvastatinom, simvastatinom in atorvastatinom) | 140 mg 1-krat/ 2 tedna (N = 555) | -72 <sup>b</sup><br>(-75, -69) | -60 <sup>b</sup><br>(-63, -58) | -56 <sup>b</sup><br>(-58, -53) | -41 <sup>b</sup><br>(-43, -39) | -30 <sup>b</sup><br>(-35, -25) | -18 <sup>b</sup><br>(-23, -14) | 6 <sup>b</sup><br>(4,8)  | -17 <sup>b</sup><br>(-22, -13) | 3 <sup>b</sup><br>(1,5)  | -45 <sup>b</sup><br>(-47,-42) | -56 <sup>b</sup><br>(-59,-53) |
|                                                                                                | 420 mg 1-krat/ mesec (N = 562)   | -69 <sup>b</sup><br>(-73, -65) | -60 <sup>b</sup><br>(-63,-57)  | -56 <sup>b</sup><br>(-58, -53) | -40 <sup>b</sup><br>(-42, -37) | -27 <sup>b</sup><br>(-31, -24) | -22 <sup>b</sup><br>(-28, -17) | 8 <sup>b</sup><br>(6,10) | -23 <sup>b</sup><br>(-28, -17) | 5 <sup>b</sup><br>(3,7)  | -46 <sup>b</sup><br>(-48,-43) | -58 <sup>b</sup><br>(-60,-55) |
| RUTHER-FORD-2 (HeDH)                                                                           | 140 mg 1-krat/ 2 tedna (N = 110) | -61 <sup>b</sup><br>(-67, -55) | -56 <sup>b</sup><br>(-61,-51)  | -49 <sup>b</sup><br>(-54, -44) | -42 <sup>b</sup><br>(-46, -38) | -31 <sup>b</sup><br>(-38, -24) | -22 <sup>b</sup><br>(-29, -16) | 8 <sup>b</sup><br>(4,12) | -22 <sup>b</sup><br>(-29, -15) | 7 <sup>a</sup><br>(3,12) | -47 <sup>b</sup><br>(-51,-42) | -53<br>(-58,-48)              |
|                                                                                                | 420 mg 1-krat/ mesec (N = 110)   | -66 <sup>b</sup><br>(-72, -61) | -60 <sup>b</sup><br>(-65,-55)  | -55 <sup>b</sup><br>(-60, -50) | -44 <sup>b</sup><br>(-48, -40) | -31 <sup>b</sup><br>(-38, -24) | -16 <sup>b</sup><br>(-23, -8)  | 9 <sup>b</sup><br>(5,14) | -17 <sup>b</sup><br>(-24, -9)  | 5 <sup>a</sup><br>(1,9)  | -49 <sup>b</sup><br>(-54,-44) | -56 <sup>b</sup><br>(-61,-50) |

Legenda: HMD = primarna hiperholesterolemija in mešana dislipidemija, HeDH = heterozigotna družinska hiperholesterolemija, <sup>a</sup> vrednost  $p < 0,05$  v primerjavi s placebom, <sup>b</sup> vrednost  $p < 0,001$  v primerjavi s placebom.

Bolniki, ki ne prenašajo statinov

GAUSS-2 je bila mednarodna, multicentrična, dvojno slepa, randomizirana, z ezetimibom kontrolirana 12-tedenska študija pri 307 bolnikih, ki niso prenesli statinov ali niso prenesli učinkovitega odmerka statina. Zdravilo Repatha je v primerjavi z ezetimibom značilno znižalo LDL-H ( $p < 0,001$ ). Zdravilo Repatha je od izhodišča do povprečja 10. in 12. tedna v primerjavi z ezetimibom značilno znižalo TC, ApoB, ne-HDL-H, TC/HDL-H, ApoB/ApoA1 in Lp(a) ( $p < 0,001$ ) (glejte preglednico 3).

Zdravljenje brez statinov

MENDEL-2 je bila mednarodna, multicentrična, dvojno slepa, randomizirana, s placebom in ezetimibom kontrolirana 12-tedenska študija zdravila Repatha pri 614 bolnikih s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo. Zdravilo Repatha je tako v primerjavi s placebom kot z ezetimibom značilno znižalo LDL-H od izhodišča do povprečja 10. in 12. tedna ( $p < 0,001$ ). Zdravilo Repatha je od izhodišča do povprečja 10. in 12. tedna tako v primerjavi s placebom kot z ezetimibom značilno znižalo TC, ApoB, ne-HDL-H, TC/HDL-H, ApoB/ApoA1 in Lp(a) ( $p < 0,001$ ) (glejte preglednico 3).

**Preglednica 3: Terapevtski učinki evolokumaba v primerjavi z ezetimibom pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo – povprečna odstotna sprememba od izhodišča do povprečja 10. in 12. tedna (%; 95 % IZ)**

| Študija                                                    | Odmerna shema                    | LDL-H (%)                      | ne-HDL-H (%)                   | ApoB (%)                       | TC (%)                         | Lp(a) (%)                      | VLDL-H (%)       | HDL-H (%)                 | Trigliceridi (%) | ApoA1 (%)                 | Raz-merje TC/HDL-H %           | Raz-merje ApoB/ApoA1 %         |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| LAPLACE-2 (HMD) (združeni podatki skupin z atorvastatinom) | 140 mg 1-krat/ 2 tedna (N = 219) | -43 <sup>c</sup><br>(-50, -37) | -34 <sup>c</sup><br>(-39, -30) | -34 <sup>c</sup><br>(-38, -30) | -23 <sup>c</sup><br>(-26, -19) | -30 <sup>c</sup><br>(-35, -25) | -1<br>(-7, 5)    | 7 <sup>c</sup><br>(4, 10) | -2<br>(-9, 5)    | 7 <sup>c</sup><br>(4, 9)  | -27 <sup>c</sup><br>(-30, -23) | -38 <sup>c</sup><br>(-42, -34) |
|                                                            | 420 mg 1-krat/ mesec (N = 220)   | -46 <sup>c</sup><br>(-51, -40) | -39 <sup>c</sup><br>(-43, -34) | -40 <sup>c</sup><br>(-44, -36) | -25 <sup>c</sup><br>(-29, -22) | -33 <sup>c</sup><br>(-41, -26) | -7<br>(-20, 6)   | 8 <sup>c</sup><br>(5, 12) | -8<br>(-21, 5)   | 7 <sup>c</sup><br>(2, 11) | -30 <sup>c</sup><br>(-34, -26) | -42 <sup>c</sup><br>(-47, -38) |
| GAUSS-2 (neprenašanje statinov)                            | 140 mg 1-krat/ 2 tedna (N = 103) | -38 <sup>b</sup><br>(-44, -33) | -32 <sup>b</sup><br>(-36, -27) | -32 <sup>b</sup><br>(-37, -27) | -24 <sup>b</sup><br>(-28, -20) | -24 <sup>b</sup><br>(-31, -17) | -2<br>(-10, 7)   | 5<br>(1, 10)              | -3<br>(-11, 6)   | 5 <sup>a</sup><br>(2, 9)  | -27 <sup>b</sup><br>(-32, -23) | -35 <sup>b</sup><br>(-40, -30) |
|                                                            | 420 mg 1-krat/ mesec (N = 102)   | -39 <sup>b</sup><br>(-44, -35) | -35 <sup>b</sup><br>(-39, -31) | -35 <sup>b</sup><br>(-40, -30) | -26 <sup>b</sup><br>(-30, -23) | -25 <sup>b</sup><br>(-34, -17) | -4<br>(-13, 6)   | 6<br>(1, 10)              | -6<br>(-17, 4)   | 3<br>(-1, 7)              | -30 <sup>b</sup><br>(-35, -25) | -36 <sup>b</sup><br>(-42, -31) |
| MENDEL-2 (zdravljenje brez statinov)                       | 140 mg 1-krat/ 2 tedna (N = 153) | -40 <sup>b</sup><br>(-44, -37) | -36 <sup>b</sup><br>(-39, -32) | -34 <sup>b</sup><br>(-37, -30) | -25 <sup>b</sup><br>(-28, -22) | -22 <sup>b</sup><br>(-29, -16) | -7<br>(-14, 1)   | 6 <sup>a</sup><br>(3, 9)  | -9<br>(-16, -1)  | 3<br>(0, 6)               | -29 <sup>b</sup><br>(-32, -26) | -35 <sup>b</sup><br>(-39, -31) |
|                                                            | 420 mg 1-krat/ mesec (N = 153)   | -41 <sup>b</sup><br>(-44, -37) | -35 <sup>b</sup><br>(-38, -33) | -35 <sup>b</sup><br>(-38, -31) | -25 <sup>b</sup><br>(-28, -23) | -20 <sup>b</sup><br>(-27, -13) | -10<br>(-19, -1) | 4<br>(1, 7)               | -9<br>(-18, 0)   | 4 <sup>a</sup><br>(1, 7)  | -28 <sup>b</sup><br>(-31, -24) | -37 <sup>b</sup><br>(-41, -32) |

Legenda: HMD = primarna hiperholesterolemija in mešana dislipidemija, <sup>a</sup> vrednost  $p < 0,05$  v primerjavi z ezetimibom, <sup>b</sup> vrednost  $p < 0,001$  v primerjavi z ezetimibom, <sup>c</sup> nominalna vrednost  $p < 0,001$  v primerjavi z ezetimibom.

Dolgoročna učinkovitost pri primarni hiperholesterolemiji in mešani dislipidemiji

DESCARTES je bila mednarodna, multicentrična, dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana, 52-tedenska študija pri 901 bolnikih s hiperlipidemijo, ki so uporabljali samo dieto, atorvastatin ali kombinacijo atorvastatina in ezetimiba. Zdravilo Repatha 420 mg enkrat na mesec je v primerjavi s placebom značilno znižalo LDL-H od izhodišča do 52. tedna ( $p < 0,001$ ). Učinki zdravljenja so se ohranili v obdobju 1 leta, kot je pokazalo znižanje LDL-H od 12. do 52. tedna. Znižanje LDL-H od izhodišča do 52. tedna je bilo v primerjavi s placebom dosledno pri vseh osnovnih zdravljenjih za znižanje lipidov, optimiziranih za LDL-H in srčno-žilno tveganje.

Zdravilo Repatha je 52. teden v primerjavi s placebom značilno znižalo TC, ApoB, ne-HDL-H, TC/HDL-H, ApoB/ApoA1, VLDL-H, trigliceride in Lp(a) ter zvišalo HDL-H in ApoA1 ( $p < 0,001$ ) (glejte preglednico 4).

**Preglednica 4: Terapevtski učinki evolokumaba v primerjavi s placebom pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo – povprečna odstotna sprememba od izhodišča do 52. tedna (%; 95 % IZ)**

| Študija   | Odmerna shema                  | LDL-H (%)                      | ne-HDL-H (%)                   | ApoB (%)                       | TC (%)                         | Lp(a) (%)                      | VLDL-H (%)                     | HDL-H (%)                | Trigliceridi (%)              | ApoA1 (%)                | Raz-merje TC/HDL-H %           | Raz-merje ApoB/ApoA1 %         |
|-----------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| DESCARTES | 420 mg 1-krat/me-sec (N = 599) | -59 <sup>b</sup><br>(-64, -55) | -50 <sup>b</sup><br>(-54, -46) | -44 <sup>b</sup><br>(-48, -41) | -33 <sup>b</sup><br>(-36, -31) | -22 <sup>b</sup><br>(-26, -19) | -29 <sup>b</sup><br>(-40, -18) | 5 <sup>b</sup><br>(3, 8) | -12 <sup>b</sup><br>(-17, -6) | 3 <sup>a</sup><br>(1, 5) | -37 <sup>b</sup><br>(-40, -34) | -46 <sup>b</sup><br>(-50, -43) |

Legenda: <sup>a</sup> nominalna vrednost  $p < 0,001$  v primerjavi s placebom, <sup>b</sup> vrednost  $p < 0,001$  v primerjavi s placebom.

OSLER in OSLER-2 sta bili randomizirani, kontrolirani, odprti podaljšani študiji za oceno dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Repatha pri bolnikih, ki so dokončali zdravljenje v matični študiji. V obeh podaljšanih študijah so bolnike za prvo leto študije v razmerju 2:1 randomizirali bodisi na prejetje zdravila Repatha in standardno oskrbo (skupina z evolokumabom) bodisi le na standardno oskrbo (kontrolna skupina). Ob koncu prvega leta (52. teden v študiji OSLER in 48. teden v študiji OSLER-2) so bolniki vstopili v obdobje z zdravilom Repatha za vse, med katerim so vsi bolniki odprto prejemali zdravilo Repatha ali dodatna 4 leta (OSLER) ali dodatni 2 leti (OSLER-2).

Študija OSLER je zajela skupno 1.324 bolnikov. Zdravilo Repatha 420 mg enkrat na mesec je v primerjavi s kontrolo značilno znižalo LDL-H od izhodišča do 12. in 52. tedna (nominalni  $p < 0,001$ ). Učinki zdravljenja so se ohranili v obdobju 272 tednov, kot je pokazalo znižanje LDL-H od 12. tedna matične študije do 260. tedna odprtega podaljšanja. Študija OSLER-2 je zajela skupno 3.681 bolnikov. Zdravilo Repatha je v primerjavi s kontrolo značilno znižalo LDL-H od izhodišča do 12. in 48. tedna (nominalni  $p < 0,001$ ). Učinki zdravljenja so se ohranili, kot kaže znižanje LDL-H od 12. do 104. tedna v odprtem podaljšanju. Zdravilo Repatha je v primerjavi s kontrolno skupino značilno znižalo TC, ApoB, ne-HDL-H, TC/HDL-H, ApoB/ApoA1, VLDL-H, trigliceride in Lp(a) ter zvišalo HDL-H in ApoA1 od izhodišča do 52. tedna v študiji OSLER in do 48. tedna v študiji OSLER-2 (nominalni  $p < 0,001$ ). LDL-H in drugi lipidni parametri so se po prenehanju uporabe zdravila Repatha v 12 tednih vrnil na izhodiščne vrednosti, kot so bile na začetku študij OSLER ali OSLER-2, brez znakov preobrata ("rebound").

TAUSSIG je bila multicentrična, odprta 5-letna podaljšana študija za oceno dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Repatha kot dodatka drugim zdravilom za zniževanje lipidov pri bolnikih s hudo družinsko hiperholesterolemijo (DH), vključno s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Študija TAUSSIG je zajela 194 bolnikov s hudo družinsko hiperholesterolemijo (ne-HoDH) in 106 bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Vsi bolniki v študiji so bili uvodoma zdravljeni z zdravilom Repatha 420 mg enkrat na mesec, razen bolnikov, ki so bili ob vključitvi zdravljeni z lipidno aferezo: ti so zdravljenje z zdravilom Repatha začeli s 420 mg enkrat na 2 tedna. Pogostnost odmerjanja pri bolnikih, ki niso na aferezi, je bilo mogoče titrirati do 420 mg na vsaka 2 tedna glede na odziv LDL-H in koncentracijo PCSK9. Dolgotrajna uporaba zdravila Repatha je imela trajen terapevtski učinek, kot je pokazalo znižanje LDL-H pri bolnikih s hudo družinsko hiperholesterolemijo (ne-HoDH) (glejte preglednico 5).

Tudi spremembe drugih lipidnih parametrov (TC, ApoB, ne-HDL-H, TC/HDL-H in ApoB/ApoA1) so pokazale trajen učinek dolgoročne uporabe zdravila Repatha pri bolnikih s hudo družinsko hiperholesterolemijo (ne-HoDH).

**Preglednica 5: Vpliv evolokumaba na LDL-H pri bolnikih s hudo družinsko hiperholesterolemijo (ne-HoDH) – povprečna odstotna sprememba od izhodišča do 216. tedna (in povezanega 95 % IZ) odprtega podaljšanja**

| Populacija bolnikov (N)     | Odprto podaljšanje 12. teden (n = 191) | Odprto podaljšanje 24. teden (n = 191) | Odprto podaljšanje 36. teden (n = 187) | Odprto podaljšanje 48. teden (n = 187) | Odprto podaljšanje 96. teden (n = 180) | Odprto podaljšanje 144. teden (n = 180) | Odprto podaljšanje 192. teden (n = 147) | Odprto podaljšanje 216. teden (n = 96) |
|-----------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| Huda DH (ne-HoDH) (N = 194) | -54,9<br>(-57,4, -52,4)                | -54,1<br>(-57,0, -51,3)                | -54,7<br>(-57,4, -52,0)                | -56,9<br>(-59,7, -54,1)                | -53,3<br>(-56,9, -49,7)                | -53,5<br>(-56,7, -50,2)                 | -48,3<br>(-52,9, -43,7)                 | -47,2<br>(-52,8, -41,5)                |

Legenda: N (n) = število ocenljivih bolnikov (N) in bolnikov z opaženimi vrednostmi LDL-H na posameznem načrtovanem obisku (n) v naboru podatkov za (ne-HoDH) končno analizo pri bolnikih s hudo družinsko hiperholesterolemijo.

Zdravljenje heterozigotne družinske hiperholesterolemije pri pediatričnih bolnikih

HAUSER-RCT je bilo randomizirano, multicentrično, s placebom kontrolirano, dvojno slepo, 24-tedensko preskušanje, izvedeno z vzporednima skupinama pri 158 pediatričnih bolnikih, starih od 10 do < 18 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Bolniki so morali biti na dieti z malo maščobami in so morali prejemati optimizirano osnovno zdravljenje za zniževanje lipidov (optimalen odmerek statina, brez potrebe po povečevanju odmerka). Vključeni bolniki so bili randomizirani v razmerju 2:1, da so v obdobju 24 tednov enkrat mesečno subkutano prejeli 420 mg zdravila Repatha ali placebo.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v tem preskušanju je bila odstotna sprememba LDL-H od izhodišča do 24. tedna. Razlika med zdravilom Repatha in placebom v povprečni odstotni spremembi LDL-H od izhodišča do 24. tedna je bila 38 % (95 % IZ: 45 %, 31 %;  $p < 0,0001$ ). Povprečno znižanje LDL-H po metodi najmanjših kvadratov (standardna napaka, SE – *Standard Error*) ( $p < 0,0001$ ) od izhodišča do 24. tedna je bilo 44 % (2 %) v skupini z zdravilom Repatha in 6 % (3 %) v skupini s placebom. Povprečne absolutne vrednosti LDL-H v 24. tednu so bile 104 mg/dl v skupini z zdravilom Repatha in 172 mg/dl v skupini s placebom. Znižanja LDL-H so opazili do prve ocene po izhodišču na časovni točki 12. tedna in ohranila so se ves čas preskušanja.

Sekundarni opazovani dogodek tega preskušanja je bila povprečna odstotna sprememba LDL-H od izhodišča do 22. in 24. tedna, kjer 22. teden odraža najvišjo koncentracijo in 24. teden najnižjo koncentracijo v intervalu odmerjanja enkrat mesečno subkutano ter nudi informacije o časovno povprečnem učinku zdravljenja z zdravilom Repatha za celoten interval odmerjanja. Povprečna terapevtska razlika po metodi najmanjših kvadratov med zdravilom Repatha in placebom v povprečni odstotni spremembi LDL-H od izhodišča do povprečja 22. in 24. tedna je bila 42 % (95 % IZ: 48 %, 36 %;  $p < 0,0001$ ). Za dodatne rezultate glejte preglednico 6.

**Preglednica 6: Terapevtski učinki zdravila Repatha v primerjavi s placebom pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo – povprečna odstotna sprememba od izhodišča do 24. tedna (% , 95 % IZ)**

| Študija                                 | Odmerna shema                 | LDL-H (%)               | ne-HDL-H (%)            | ApoB (%)                | Razmerje TC/ HDL-H (%)  | Razmerje ApoB/ ApoA1 (%) |
|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| HAUSER-RCT (pediatrični bolniki s HeDH) | 420 mg 1-krat/mesec (N = 104) | -38,3<br>(-45,5, -31,1) | -35,0<br>(-41,8, -28,3) | -32,5<br>(-38,8, -26,1) | -30,3<br>(-36,4, -24,2) | -36,4<br>(-43,0, -29,8)  |

IZ = interval zaupanja; LDL-H = holesterol v lipoproteinih majhne gostote; HDL-H = holesterol v lipoproteinih visoke gostote; ApoB = apolipoprotein B; ApoA1 = apolipoprotein A1, TC = celokupni holesterol  
Vse prilagojene p-vrednosti < 0,0001

N = število randomiziranih bolnikov, ki so prejeli odmerke, v naboru podatkov za celotno analizo.

HAUSER-OLE je bila odprta, multicentrična 80-tedenska študija zdravila Repatha v eni skupini s 150 pediatričnimi bolniki s HeDH, starimi od 10 do 17 let, ki so bili vključeni že v preskušanje HAUSER-RCT, ter s 13 *de novo* pediatričnimi bolniki s HoDH. Bolniki so morali biti na dieti z malo maščobami in so morali prejemati osnovno zdravljenje za zniževanje lipidov. Vsi bolniki s HeDH v tej študiji so enkrat mesečno subkutano prejeli 420 mg zdravila Repatha (mediani čas trajanja izpostavljenosti: 18,4 meseca). Povprečne (standardna napaka) odstotne spremembe v izračunanem LDL-H od izhodišča so bile: -44,4 % (1,7 %) v 12. tednu, -41,0 % (2,1 %) v 48. tednu in -35,2 % (2,5 %) v 80. tednu.

Povprečne (standardna napaka) odstotne spremembe od izhodišča do 80. tedna v drugih opazovanih dogodkih, povezanih z lipidi, so bile: -32,1 % (2,3 %) ne-HDL-H, -25,1 % (2,3 %) ApoB, -28,5 % (2,0 %) v razmerju TC/HDL-H, -30,3 % (2,2 %) v razmerju ApoB/ApoA1 in -24,9 % (1,9 %) TC.

#### Zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije

TESLA je bila mednarodna, multicentrična, dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana 12-tedenska študija pri 49 bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 12 do 65 let. Zdravilo Repatha 420 mg enkrat na mesec kot dodatek drugim zdravilom za zniževanje lipidov (npr. statinom, adsorbentom žolčnih kislin) je po 12 tednih v primerjavi s placebom značilno znižalo LDL-H in ApoB ( $p < 0,001$ ) (glejte preglednico 7). Tudi spremembe drugih lipidnih parametrov (TC, ApoB, ne-HDL-H, TC/HDL-H in ApoB/ApoA1) so pokazale terapevtski učinek dolgoročne uporabe zdravila Repatha pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

#### **Preglednica 7: Terapevtski učinki evolokumaba v primerjavi s placebom pri bolnikih s homozigotno hiperholesterolemijo – povprečna odstotna sprememba od izhodišča do 12. tedna (% , 95 % IZ)**

| Študija      | Odmerna shema                | LDL-H (%)                      | ne-HDL-H (%)                   | ApoB (%)                       | TC (%)                         | Lp(a) (%)       | VLDL-H (%)        | HDL-H (%)       | Trigliceridi (%) | Razmerje TC/HDL-H %            | Razmerje ApoB/ApoA1 %          |
|--------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| TESLA (HoDH) | 420 mg 1-krat/mesec (N = 33) | -32 <sup>b</sup><br>(-45, -19) | -30 <sup>a</sup><br>(-42, -18) | -23 <sup>b</sup><br>(-35, -11) | -27 <sup>a</sup><br>(-38, -16) | -12<br>(-25, 2) | -44<br>(-128, 40) | -0,1<br>(-9, 9) | 0,3<br>(-15, 16) | -26 <sup>a</sup><br>(-38, -14) | -28 <sup>a</sup><br>(-39, -17) |

Legenda: HoDH = homozigotna družinska hiperholesterolemija, <sup>a</sup> nominalna vrednost  $p < 0,001$  v primerjavi s placebom, <sup>b</sup> vrednost  $p < 0,001$  v primerjavi s placebom.

#### Dolgoročna učinkovitost pri homozigotni družinski hiperholesterolemiji

V študiji TAUSSIG je dolgotrajna uporaba zdravila Repatha pokazala trajen terapevtski učinek, kot je pokazalo znižanje LDL-H za približno 20 do 30 % pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ki niso bili na aferezi, in približno 10 do 30 % pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ki so bili na aferezi (glejte preglednico 8). Tudi spremembe drugih lipidnih parametrov (TC, ApoB, ne-HDL-H, TC/HDL-H in ApoB/ApoA1) so pokazale trajen učinek dolgoročne uporabe zdravila Repatha pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Znižanja LDL-H in spremembe drugih lipidnih parametrov so bile pri 14 mladostnikih (starih od  $\geq 12$  do  $< 18$  let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo primerljive tistimi pri celotni populaciji bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

**Preglednica 8: Vpliv evolokumaba na LDL-H pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo – povprečna odstotna sprememba od izhodišča do 216. tedna (in povezanega 95 % IZ) odprtega podaljšanja**

| Populacija bolnikov (N)  | Odrprto podalj-<br>šanje<br>12. teden | Odrprto podalj-<br>šanje<br>24. teden | Odrprto podalj-<br>šanje<br>36. teden | Odrprto podalj-<br>šanje<br>48. teden | Odrprto podalj-<br>šanje<br>96. teden | Odrprto podalj-<br>šanje<br>144. teden | Odrprto podalj-<br>šanje<br>192. teden | Odrprto podalj-<br>šanje<br>216. teden |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| HoDH<br>(N = 106)        | -21,2<br>(-26,0, -16,3)<br>(n = 104)  | -21,4<br>(-27,8, -15,0)<br>(n = 99)   | -27,0<br>(-32,1, -21,9)<br>(n = 94)   | -24,8<br>(-31,4, -18,3)<br>(n = 93)   | -25,0<br>(-31,2, -18,8)<br>(n = 82)   | -27,7<br>(-34,9, -20,5)<br>(n = 79)    | -27,4<br>(-36,9, -17,8)<br>(n = 74)    | -24,0<br>(-34,0, -14,0)<br>(n = 68)    |
| Brez afereze<br>(N = 72) | -22,7<br>(-28,1, -17,2)<br>(n = 70)   | -25,8<br>(-33,1, -18,5)<br>(n = 69)   | -30,5<br>(-36,4, -24,7)<br>(n = 65)   | -27,6<br>(-35,8, -19,4)<br>(n = 64)   | -23,5<br>(-31,0, -16,0)<br>(n = 62)   | -27,1<br>(-35,9, -18,3)<br>(n = 60)    | -30,1<br>(-37,9, -22,2)<br>(n = 55)    | -23,4<br>(-32,5, -14,2)<br>(n = 50)    |
| Afereza<br>(N = 34)      | -18,1<br>(-28,1, -8,1)<br>(n = 34)    | -11,2<br>(-24,0, 1,7)<br>(n = 30)     | -19,1<br>(-28,9, -9,3)<br>(n = 29)    | -18,7<br>(-29,5, -7,9)<br>(n = 29)    | -29,7<br>(-40,6, -18,8)<br>(n = 20)   | -29,6<br>(-42,1, -17,1)<br>(n = 19)    | -19,6<br>(-51,2, 12,1)<br>(n = 19)     | -25,9<br>(-56,4, 4,6)<br>(n = 18)      |

Legenda: N (n) = število ocenljivih bolnikov (N) in bolnikov z opaženimi vrednostmi LDL na posameznem načrtovanem obisku (n) v naboru podatkov za končno analizo pri bolnikih s HoDH.

HAUSER-OLE je bilo odrprto, multicentrično, 80-tedensko preskušanje, izvedeno v eni skupini pri 12 preiskovancih s HoDH, za oceno varnosti, prenašanja in učinkovitosti zdravila Repatha za znižanje LDL-H pri pediatričnih bolnikih, starih od  $\geq 10$  do  $< 18$  let, s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Bolniki so morali biti na dieti z malo maščobami in so morali prejemati osnovno zdravljenje za zniževanje lipidov. Vsi bolniki v študiji so enkrat mesečno subkutano prejeli 420 mg zdravila Repatha. Mediana (Q1, Q3) LDL-H v izhodišču je bila 398 (343, 475) mg/dl. Mediana (Q1, Q3) odstotna sprememba LDL-H od izhodišča do 80. tedna je bila -14 % (-41, 4). Znižanja LDL-H so opazili do prve ocene v 12. tednu, ohranila pa so se ves čas preskušanja, mediana (Q1, Q3) znižanja je bila v razponu med 12 % (-3, 32) in 15 % (-4, 39). Za dodatne rezultate glejte preglednico 9.

**Preglednica 9: Terapevtski učinki evolokumaba v primerjavi s placebom pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo – mediana (Q1, Q3) odstotna sprememba od izhodišča do 80. tedna**

| Študija                                 | Odmerna shema                | LDL-H (%)             | ne-HDL-H (%)        | ApoB (%)               | Razmerje TC/HDL-H (%) | Razmerje ApoB/ApoA1 (%) |
|-----------------------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| HAUSER-OLE (pediatrični bolniki s HoDH) | 420 mg 1-krat/mesec (N = 12) | -14,3<br>(-40,6, 3,5) | -13<br>(-40,7, 2,7) | -19,1<br>(-33,3, 11,6) | -3,7<br>(-41,6, 7,6)  | -3<br>(-35,7, 9,3)      |

LDL-H = holesterol v lipoproteinih majhne gostote; HDL-H = holesterol v lipoproteinih visoke gostote;

ApoB = apolipoprotein B; ApoA1 = apolipoprotein A1, TC = celokupni holesterol

N = število randomiziranih bolnikov, ki so prejeli odmerke, v naboru podatkov za vmesno analizo.

Učinek na breme aterosklerotične bolezni

Učinki zdravila Repatha 420 mg enkrat na mesec na breme aterosklerotične bolezni, izmerjeno z znotrajžilnim ultrazvokom (IVUS – *Intravascular ultrasound*), so bili ocenjeni v 78-tedenski, dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji pri 968 bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo na stabilnem osnovnem zdravljenju z optimalnim statinom. Zdravilo Repatha je v primerjavi s placebom znižalo odstotek volumna ateroma ((PAV – *Percent Atheroma Volume*); 1,01 % [95 % IZ 0,64, 1,38],  $p < 0,0001$ ) in celoten volumen ateroma ((TAV – *Total Atheroma Volume*); 4,89 mm<sup>3</sup> [95 % IZ 2,53, 7,25],  $p < 0,0001$ ). Regresijo ateroskleroze, merjeno s PAV, so opazili pri 64,3 % (95 % IZ 59,6, 68,7) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Repatha, in pri 47,3 % (95 % IZ 42,6, 52,0) bolnikov, ki so prejeli placebo. Ko je bila regresija ateroskleroze merjena s TAV, so jo opazili pri

61,5 % (95 % IZ 56,7, 66,0) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Repatha, in pri 48,9 % (95 % IZ 44,2, 53,7) bolnikov, ki so prejeli placebo. Študija ni ocenjevala korelacije med regresijo aterosklerotične bolezni in srčno-žilnimi dogodki.

#### Učinek na morfologijo koronarnih aterosklerotičnih plakov

Učinki zdravila Repatha 420 mg enkrat na mesec na koronarne aterosklerotične plake, ocenjene z optično koherentno tomografijo (OCT – *optical coherence tomography*), so bili ocenjeni v 52-tedenski, dvojno slepi, randomizirani, s placebo kontrolirani študiji pri odraslih bolnikih, ki jim je bilo zdravilo Repatha uvedeno v 7 dneh od pojava akutnega koronarnega sindroma brez dviga ST-veznice (NSTEACS – *non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*) in so bili na terapiji z največjim toleriranim odmerkom statina. Primarni opazovani dogodek je bila absolutna sprememba najmanjše vrednosti debeline fibroznega pokrova (FCT – *fibrous cap thickness*) glede na ujemajoči se segment arterije ob izhodišču. V skupini z zdravilom Repatha se je povprečna vrednost absolutne spremembe po metodi najmanjših kvadratov (LS) (95 % IZ) povečala za 42,7  $\mu$ m (32,4; 53,1) od izhodišča, v skupini s placebo pa za 21,5  $\mu$ m (10,9; 32,1) od izhodišča, kar pomeni dodatnih 21,2  $\mu$ m (4,7; 37,7) pri zdravilu Repatha v primerjavi s placebo ( $p = 0,015$ ; 38-odstotna razlika ( $p = 0,041$ )). Poročane sekundarne ugotovitve kažejo razlike v zdravljenju, vključno s spremembo povprečne najmanjše vrednosti FCT (povečanje za 32,5  $\mu$ m (12,7; 52,4);  $p = 0,016$ ) in absolutno spremembo v največjem lipidnem loku ( $-26^\circ$  ( $-49,6$ ;  $-2,4$ );  $p = 0,041$ ).

#### Znižanje srčno-žilnega tveganja pri odraslih s potrjeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo

Študija izidov z zdravilom Repatha (FOURIER) je bila randomizirana, pogojena s številom dogodkov, dvojno slepa študija pri 27.564 bolnikih, starih med 40 in 86 let (povprečna starost 62,5 let) s potrjeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo; 81 % bolnikov je imelo predhodni miokardni infarkt, 19 % bolnikov je imelo predhodno možgansko kap in 13 % bolnikov je imelo periferno arterijsko bolezen. Preko 99 % bolnikov je prejelo zmerno do visoko intenzivno zdravljenje s statini in vsaj eno dodatno zdravilo za srčno-žilni sistem, kot so antiagregacijska zdravila, zaviralci beta receptorjev, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev; mediana (Q1, Q3) začetnega LDL-H je bila 2,4 mmol/l (2,1, 2,8). Absolutno srčno-žilno tveganje je bilo uravnoteženo med zdravljenima skupinama, poleg indeksnega dogodka so imeli vsi bolniki vsaj 1 večji ali 2 manjša srčno-žilna dejavnika tveganja; 80 % bolnikov je imelo hipertenzijo, 36 % jih je imelo sladkorno bolezen in 28 % jih je bilo dnevnih kadilcev. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1 na zdravilo Repatha (140 mg vsaka dva tedna ali 420 mg enkrat na mesec) ali placebo; povprečno trajanje sledenja bolnikov je trajalo 26 mesecev.

Tekom celotne študije so opazili znatno znižanje LDL-H, mediana doseženega LDL-H je bila v razponu od 0,8 do 0,9 mmol/l ob vsakem merjenju; 25 % bolnikov je doseglo koncentracijo LDL-H nižjo od 0,5 mmol/l. Kljub doseženim zelo nizkim vrednostim LDL-H niso zabeležili novih varnostnih težav (glejte poglavje 4.8); frekvenci novih pojavov sladkorne bolezni in kognitivnih dogodkov sta bili primerljivi med bolniki, ki so dosegli koncentracije LDL-H  $< 0,65$  mmol/l, in bolniki, ki so imeli višje vrednosti LDL-H.

Zdravilo Repatha je značilno znižalo tveganje za srčno-žilne dogodke, definirano kot čas do prvega sestavljenega dogodka, ki je obsegal srčno-žilno smrt, miokardni infarkt, možgansko kap, koronarno revaskularizacijo ali hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris (glejte preglednico 10); Kaplan-Meierjevi krivulji za primarne in glavne sekundarne opazovane sestavljene dogodke sta se ločili pri približno 5 mesecih (glejte sliko 1 za triletno Kaplan-Meierjevo krivuljo za večje neželene srčne dogodke (MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events*). Relativno tveganje za sestavljen dogodek MACE (srčno-žilna smrt, miokardni infarkt ali možganska kap) je bilo značilno znižano za 20 %. Učinek zdravljenja je bil konsistenten med vsemi podskupinami (vključno s starostjo, tipom bolezni, izhodiščnim LDL-H, izhodiščno intenzivnostjo zdravljenja s statini, uporabo ezetimiba in sladkorno boleznijo) in je bil usmerjen z znižanjem tveganja za miokardni infarkt, možgansko kap in koronarno revaskularizacijo; za srčno-žilno umrljivost ali umrljivost zaradi vseh vzrokov niso opazili značilnih razlik, vendar študija ni bila načrtovana za zaznavanje te razlike.

## Preglednica 10: Učinek evolokumaba na večje srčno-žilne dogodke

|                                                                                                                                   | Placebo<br>(N = 13.780)<br>n (%) | Evolokumab<br>(N = 13.784)<br>n (%) | Razmerje<br>ogroženosti <sup>a</sup><br>(95 % IZ) | p-vrednost <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|
| MACE+ (sestavljen dogodek, ki je obsegal MACE, koronarno revaskularizacijo ali hospitalizacijo zaradi nestabilne angine pectoris) | 1.563 (11,34)                    | 1.344 (9,75)                        | 0,85 (0,79, 0,92)                                 | < 0,0001                |
| MACE (sestavljen dogodek, ki je obsegal srčno-žilno smrt, miokardni infarkt ali možgansko kap)                                    | 1.013 (7,35)                     | 816 (5,92)                          | 0,80 (0,73, 0,88)                                 | < 0,0001                |
| Srčno-žilna smrt                                                                                                                  | 240 (1,74)                       | 251 (1,82)                          | 1,05 (0,88, 1,25)                                 | 0,62                    |
| Umrljivost zaradi vseh vzrokov                                                                                                    | 426 (3,09)                       | 444 (3,22)                          | 1,04 (0,91, 1,19)                                 | 0,54                    |
| Miokardni infarkt (smrtni/ne-smrtni)                                                                                              | 639 (4,64)                       | 468 (3,40)                          | 0,73 (0,65, 0,82)                                 | < 0,0001 <sup>c</sup>   |
| Možganska kap (smrtna/ne-smrtna) <sup>d</sup>                                                                                     | 262 (1,90)                       | 207 (1,50)                          | 0,79 (0,66, 0,95)                                 | 0,0101 <sup>c</sup>     |
| Koronarna revaskularizacija                                                                                                       | 965 (7,00)                       | 759 (5,51)                          | 0,78 (0,71, 0,86)                                 | < 0,0001 <sup>c</sup>   |
| Hospitalizacija zaradi nestabilne angine pectoris <sup>e</sup>                                                                    | 239 (1,7)                        | 236 (1,7)                           | 0,99 (0,82, 1,18)                                 | 0,89                    |

<sup>a</sup> Na osnovi Cox modela, stratificirano z randomiziranimi faktorji stratifikacije, pridobljenimi iz sistema interaktivnega glasovnega odzivnika (IVRS – *Interactive Voice Response System*).

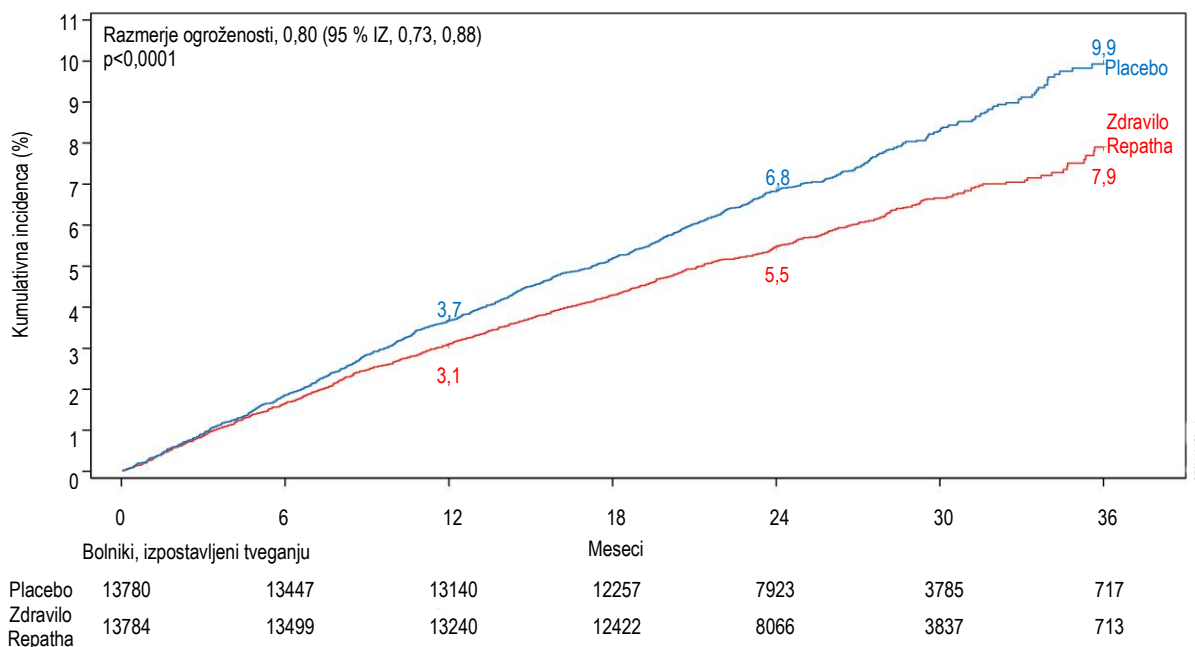
<sup>b</sup> 2-stranski log-rank test, stratificiran z randomiziranimi faktorji stratifikacije, pridobljenimi iz IVRS.

<sup>c</sup> Nominalna značilnost.

<sup>d</sup> Učinek zdravljenja na možgansko kap je bil posledica zmanjšanja tveganja za ishemično možgansko kap; vpliva na hemoragično ali nedoločeno možgansko kap ni bilo.

<sup>e</sup> Ocena časa do hospitalizacije za nestabilno angino je bila izvedena *ad-hoc*.

## Slika 1: Čas do dogodka MACE (sestavljen dogodek, ki je obsegal srčno-žilno smrt, miokardni infarkt ali možgansko kap); 3-letna Kaplan Meierjeva krivulja



Študija FOURIER-OLE (študija 1 in študija 2) je bila sestavljena iz dveh odprtih, multicentričnih, podaljšanih študij z eno skupino za oceno dolgoročne varnosti, prenašanja in učinkovitosti zdravila Repatha pri bolnikih z ugotovljeno srčno-žilno boleznijo, ki so dokončali študijo FOURIER. Vključeni bolniki so približno 5 let prejeli 140 mg zdravila Repatha vsaka 2 tedna ali 420 mg zdravila Repatha enkrat mesečno in nadaljevali z zmernim (22,2 %) ali visoko intenzivnim (74,8 %) zdravljenjem s statini. Od 5031 bolnikov, ki so v študiji 1 prejeli vsaj en odmerek zdravila Repatha, je v študiji FOURIER 2499 bolnikov prejelo zdravilo Repatha, 2532 bolnikov pa placebo. Od

1599 bolnikov, ki so v študiji 2 prejeli vsaj en odmerek zdravila Repatha, je v študiji FOURIER 854 bolnikov prejelo zdravilo Repatha, 745 bolnikov pa placebo. Po zaključku študije 1 in študije 2 je pri randomiziranih bolnikih, ki so v študiji FOURIER prejeli zdravilo Repatha, skupni čas trajanja izpostavljenosti zdravilu Repatha znašal do 8,4 leta (mediana 85,4 meseca) oziroma 8,0 leta (mediana 80,2 meseca), pri randomiziranih bolnikih, ki so prejeli placebo, pa je čas trajanja izpostavljenosti zdravilu Repatha znašal do 5,25 leta (mediana 60,0 meseca) oziroma 4,9 leta (mediana 55,1 meseca).

V študijah 1 in 2 skupaj je 72,4 % (n = 4802) bolnikov doseglo najnižjo vrednost LDL-H po izhodišču, ki je znašala < 25 mg/dl (0,65 mmol/l), 87,0 % (n = 5765) bolnikov je doseglo vrednost LDL-H, ki je znašala < 40 mg/dl (1,03 mmol/l), medtem ko je pri 11,9 % (n = 792) bolnikov vrednost LDL-H po izhodišču znašala  $\geq$  40 mg/dl (1,03 mmol/l). Med bolniki, ki so dosegli nizke vrednosti LDL-H po izhodišču (< 25 mg/dl ali < 40 mg/dl), je bila skupna incidenca neželenih učinkov, ki so se pojavili ob zdravljenju, 80,0 % pri bolnikih, ki so dosegli vrednost LDL-H < 25 mg/dl, in 82,7 % pri bolnikih, ki so dosegli vrednost LDL-H < 40 mg/dl, v primerjavi s 85,0 % pri bolnikih z vrednostjo LDL-H  $\geq$  40 mg/dl. Skupna incidenca resnih neželenih učinkov, ki so se pojavili ob zdravljenju, je bila 37,7 % pri bolnikih, ki so dosegli vrednost LDL-H < 25 mg/dl, in 40,0 % pri bolnikih, ki so dosegli vrednost LDL-H < 40 mg/dl, v primerjavi z 41,5 % pri bolnikih z vrednostjo LDL-H  $\geq$  40 mg/dl.

Povprečni odstotek zmanjšanja vrednosti LDL-H glede na izhodišče je bil v obdobju odprte podaljšane študije stabilen in je znašal od 53,4 % do 59,1 % v študiji 1 in od 62,5 % do 67,2 % v študiji 2 ne glede na bolnikovo prvotno randomizirano skupino zdravljenja v študiji FOURIER. To se zdi povezano s številsko nižjo stopnjo incidence pripisanih raziskovalnih srčno-žilnih opazovanih dogodkov sestavljenega dogodka, ki je obsegal srčno-žilno smrt, miokardni infarkt in možgansko kap, pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Repatha v študijah FOURIER in FOURIER-OLE, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo v študiji FOURIER in nato zdravilo Repatha v študijah FOURIER-OLE.

Na splošno v teh študijah ni prišlo do novih ugotovitev glede varnosti.

#### Vpliv na LDL-H v akutni fazi akutnih koronarnih sindromov (AKS)

EVOPACS je bila multicentrična, dvojno slepa, randomizirana in s placebom kontrolirana 8-tedenska študija, izvedena v eni državi s 308 bolniki z AKS z evolokumabom, uvedenim v bolnišnici v 24 do 72 urah po pojavu sindroma.

Če bolniki pred presejanjem niso prejeli statinov ali so bili zdravljeni s statinom, ki ni bil atorvastatin 40 mg, je bilo to zdravljenje prekinjeno in uvedeno zdravljenje z atorvastatinom 40 mg enkrat dnevno. Randomizacija je bila stratificirana glede na študijski center in prisotnost stabilnega zdravljenja s statinom v  $\geq$  4 tednih pred vključitvijo. Večina bolnikov (241 [78 %]) ni imela stabilnega zdravljenja s statinom v  $\geq$  4 tednih pred presejanjem in večina (235 [76 %]) v izhodišču ni prejela statina. Do 4. tedna je 281 (97 %) bolnikov prejelo visoko intenzivno zdravljenje s statini. Evolokumab 420 mg enkrat na mesec je v primerjavi s placebom značilno znižal LDL-H od izhodišča do 8. tedna ( $p < 0,001$ ). Povprečno (standardni odklon) znižanje v izračunanem LDL-H od izhodišča do 8. tedna je bilo 77,1 % (15,8 %) v skupini z evolokumabom in 35,4 % (26,6 %) v skupini s placebom, povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov (LS) (95 % IZ) pa je znašala 40,7 % (36,2 %, 45,2 %). Izhodiščne vrednosti LDL-H so bile 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) v skupini z evolokumabom in 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) v skupini s placebom. Znižanja LDL-H v tej študiji so bila skladna s prejšnjimi študijami, v katerih je bil evolokumab dodan stabilnemu zdravljenju za zniževanje lipidov. To dokazujeta ravni LDL-H pri zdravljenju v 8. tednu v tej študiji (odraža se stabilen učinek visoko intenzivnega zdravljenja s statini v obeh skupinah zdravljenja), ki znašata 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) v skupini z evolokumabom in atorvastatinom ter 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) v skupini s placebom in atorvastatinom.

Učinki evolokumaba pri teh bolnikih so bili skladni z učinki, opaženimi v študijah kliničnega razvoja evolokumaba. Poleg tega ni bilo ugotovljeno nobeno novo varnostno tveganje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija in porazdelitev

Po enkratnem subkutanem odmerku 140 mg ali 420 mg evolokumaba pri zdravih odraslih je bila mediana najvišja koncentracija v serumu dosežena v 3 do 4 dneh. Uporaba enkratnega subkutanega odmerka 140 mg je dosegla povprečno  $C_{max}$  (standardni odklon) 13,0 (10,4)  $\mu\text{g/ml}$  in povprečno  $AUC_{last}$  (standardni odklon) 96,5 (78,7)  $\text{dan}\cdot\mu\text{g/ml}$ . Uporaba enkratnega subkutanega odmerka 420 mg je dosegla povprečno  $C_{max}$  (standardni odklon) 46,0 (17,2)  $\mu\text{g/ml}$  in povprečno  $AUC_{last}$  (standardni odklon) 842 (333)  $\text{dan}\cdot\mu\text{g/ml}$ . Trije subkutani odmerki po 140 mg so bili bioekvivalentni enemu subkutanemu odmerku 420 mg. Na podlagi farmakokinetičnih modelov je absolutna biološka uporabnost po subkutanem odmerjanju 72 %.

Po enkratnem intravenskem odmerku 420 mg evolokumaba je bil ocenjeni povprečni (standardni odklon) volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 3,3 (0,5) l, kar kaže, da je porazdelitev evolokumaba v tkiva majhna.

### Biotransformacija

Evolokumab je naraven imunoglobulin in je tako sestavljen zgolj iz aminokislin in ogljikovih hidratov. Odstranjevanje z mehanizmi presnove v jetrih zato ni verjetno. Pričakovati je, da njegova presnova in odstranjevanje potekata po poteh očistka imunoglobulinov, ki vodijo v razgradnjo do majhnih peptidov in posameznih aminokislin.

### Izločanje

Ocenjeni učinkoviti razpolovni čas evolokumaba je od 11 do 17 dni.

Pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo, ki so prejeli visokoodmerni statin, je bila sistemska izpostavljenost evolokumabu nekoliko manjša kot pri preiskovancih, ki s prejeli nizek ali zmeren odmerek statina (razmerje  $AUC_{last}$  0,74 [90 % IZ 0,29, 1,9]). Približno 20 % povečanje očistka je deloma posledica tega, da statini povečajo koncentracijo PCSK9, kar pa ni neugodno vplivalo na farmakodinamično delovanje evolokumaba na lipide. Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala opaznih razlik v koncentraciji evolokumaba v serumu pri bolnikih s hiperholesterolemijo (nedružinsko ali družinsko), ki so sočasno jemali statine.

### Linearnost/nelinearnost

Po enkratnem 420 mg intravenskem odmerku je bil ocenjeni povprečni (standardni odklon) sistemski očistek 12 (2) ml/uro. V kliničnih študijah s ponavljajočo se subkutano uporabo v obdobju 12 tednov so z odmerjanjem 140 mg in več opazili z odmerkom sorazmerna povečanja izpostavljenosti. Opazili so približno dva- do trikratno kopičenje glede najnižje koncentracije v serumu, in sicer  $C_{min}$  (standardni odklon) 7,21 (6,6) po odmerkih 140 mg na 2 tedna in  $C_{min}$  (standardni odklon) 11,2 (10,8) po odmerkih 420 mg na en mesec, najnižja koncentracija v serumu pa se je približala stanju dinamičnega ravnovesja do 12. tedna uporabe.

Med obdobjem 124 tednov niso opazili od časa odvisnih sprememb v koncentraciji v serumu.

### Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Podatki iz kliničnih preskušanj evolokumaba niso pokazali razlik v farmakokinetiki evolokumaba med bolniki z blago ali zmerno okvaro ledvic in bolniki brez okvare ledvic.

V kliničnem preskušanju 18 bolnikov z normalno ledvično funkcijo (ocena glomerulne filtracije  $[eGFR] \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $n = 6$ ), hudo okvaro ledvic ( $eGFR 15 \text{ do } 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $n = 6$ ) ali končno ledvično odpovedjo (ESRD – *end-stage renal disease*) na hemodializi ( $n = 6$ ) se je

izpostavljenost nevezanemu evolokumabu, ocenjenemu s  $C_{max}$ , po enkratnem 140-mg subkutanem odmerku znižala za 30 % pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in za 45 % pri bolnikih z ESRD na hemodializi. Izpostavljenost, ocenjena z  $AUC_{last}$ , se je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic zmanjšala za približno 24 % in pri bolnikih z ESRD na hemodializi za približno 45 %. Natančen mehanizem razlik v farmakokinetiki ni znan, vendar pa teh razlik ni mogoče pojasniti z razliko v telesni masi. Pri interpretaciji rezultatov je treba upoštevati dejavnike, kot sta majhna velikost vzorca in velika variabilnost med preiskovanci. Farmakodinamika in varnost evolokumaba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic in bolnikih z ESRD sta bili podobni kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Klinično pomembnih razlik v znižanju LDL-H ni bilo. Zato pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali bolnikih z ESRD na hemodializi odmerka ni treba prilagoditi.

#### Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pugh lestvici) odmerka ni treba prilagoditi. Enkraten 140 mg subkutani odmerek evolokumaba so proučili pri 8 bolnikih z blago okvaro jeter, 8 bolnikih z zmerno okvaro jeter in 8 zdravih osebah. Izpostavljenost evolokumabu je bila približno 40-50 % manjša kot pri zdravih osebah. Vendar se je izkazalo, da so bili izhodiščna koncentracija PCSK9 ter stopnja in časovni potek nevtralizacije PCSK9 pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter podobni kot pri zdravih osebah. To je povzročilo podoben časovni potek in obseg absolutnega znižanja LDL-H. Uporaba evolokumaba ni raziskana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pugh lestvici) (glejte poglavje 4.4).

#### Telesna masa

Telesna masa je bila v populacijski farmakokinetični analizi pomembna sospremenljivka, ki je vplivala na najnižjo koncentracijo evolokumaba; ni pa vplivala na znižanje LDL-H. Po ponavljajoči se podkožni uporabi 140 mg na 2 tedna je bila najnižja koncentracija 12. teden pri bolnikih z 69 kg 147 % višja in pri bolnikih s 93 kg 70 % nižja kot najnižja koncentracija pri tipičnem preiskovancu s telesno maso 81 kg. Med ponavljajočo se subkutano uporabo 420 mg evolokumaba enkrat na mesec je bil vpliv telesne mase manjši.

#### Druge posebne skupine bolnikov

Populacijske farmakokinetične analize kažejo, da odmerka ni treba prilagoditi glede na starost, raso ali spol. Telesna masa je vplivala na farmakokinetiko evolokumaba, vendar ni imela opaznega učinka na znižanje LDL-H. Zato odmerka ni treba prilagoditi glede na telesno maso.

Farmakokinetiko zdravila Repatha so ocenjevali pri 103 pediatričnih bolnikih, starih od  $\geq 10$  do  $< 18$  let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HAUSER-RCT). Po subkutani uporabi 420 mg zdravila Repatha enkrat mesečno so bile povprečne (standardni odklon) najnižje koncentracije v serumu 22,4 (14,7)  $\mu\text{g/ml}$  na časovni točki 12. tedna, 64,9 (34,4)  $\mu\text{g/ml}$  na časovni točki 22. tedna in 25,8 (19,2)  $\mu\text{g/ml}$  na časovni točki 24. tedna. Farmakokinetiko zdravila Repatha so ocenjevali pri 12 pediatričnih bolnikih, starih od  $\geq 10$  do  $< 18$  let, s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HAUSER-OLE). Po subkutani uporabi 420 mg zdravila Repatha enkrat mesečno sta bili povprečni (standardni odklon) najnižji koncentraciji v serumu 20,3 (14,6)  $\mu\text{g/ml}$  v 12. tednu in 17,6 (28,6)  $\mu\text{g/ml}$  v 80. tednu.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Evolokumab ni bil kancerogen pri hrčkih, ki so mu bili izpostavljeni v veliko večji meri kot bolniki, ki prejemajo 420 mg evolokumaba enkrat na mesec. Mutagenega potenciala evolokumaba niso ocenili.

Pri hrčkih in opicah cynomolgus niso opazili vpliva na plodnost samcev ali samic ob izpostavljenostih, veliko večjih kot so pri bolnikih, zdravljenih s 420 mg evolokumaba enkrat na mesec.

Pri opicah cynomolgus niso opazili vplivov na embrio-fetalni in postnatalni razvoj (do 6 mesecev starosti) ob izpostavljenostih, veliko večjih kot so pri bolnikih, zdravljenih s 420 mg evolokumaba enkrat na mesec.

Razen zmanjšanja od celic T odvisnega odziva protiteles pri opicah cynomolgus, cepljenih s hemocianinom iz školjke (ang. keyhole limpet haemocyanin, KLH) 3 mesece po zdravljenju z evolokumabom, pri hrčkih (do 3 mesece) in opicah cynomolgus (do 6 mesecev) niso opazili neželenih učinkov ob izpostavljenostih, veliko večjih kot pri bolnikih, zdravljenih s 420 mg evolokumaba enkrat na mesec. V teh študijah so opažali želeni farmakološki učinek, znižanje LDL-H in celokupnega holesterola; učinek je bil po prenehanju zdravljenja reverzibilen.

Med 3-mesečno uporabo v kombinaciji z rosuvastatinom pri opicah cynomolgus niso opazili neželenih učinkov ob izpostavljenostih, veliko večjih kot so pri bolnikih, zdravljenih s 420 mg evolokumaba enkrat na mesec. Znižanji LDL-H in celokupnega holesterola sta bili izrazitejši kot predhodno s samim evolokumabom in sta bili po prenehanju zdravljenja reverzibilni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

prolin  
koncentrirana očetna kislina  
polisorbat 80  
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

3 leta

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

3 leta

Repatha 420 mg raztopina za injiciranje v vložku

2 leti

Ko zdravilo Repatha vzamete iz hladilnika, je lahko shranjeno na sobni temperaturi (do 25 °C) v originalni škatli in ga je treba uporabiti v 1 mesecu.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

#### Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

#### Repatha 420 mg raztopina za injiciranje v vložku

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En mililiter raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, izdelani iz stekla tipa I in opremljeni z nerjavno jekleno iglo velikosti 27G.

Pokrovček igle napolnjene injekcijske brizge je izdelan iz suhe naravne gume (derivat lateksa, glejte poglavje 4.4).

Velikost pakiranja z eno napolnjeno injekcijsko brizgo.

#### Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En mililiter raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, izdelanem iz stekla tipa I in opremljenem z nerjavno jekleno iglo velikosti 27G.

Velikosti pakiranja z enim, dvema, tremi napolnjenimi injekcijskimi peresniki ali skupno pakiranje s 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenimi injekcijskimi peresniki.

#### Repatha 420 mg raztopina za injiciranje v vložku

3,5 ml raztopine v vložku za enkratno uporabo, izdelanem iz cikličnega olefinskega polimera, z elastomernim pretinom in batom kot materiali, ki so v stiku z zdravilom, in z zaporko iz smole. Napolnjeni vložek je sestavljen s pomočjo teleskopskega vijachnega elementa. Vložek je pakiran skupaj s pripomočkom za injiciranje. Tekočinska pot v pripomočku za injiciranje je iz nerjavnega jekla in ne-DEHP polivinilklorida z nerjavno jekleno iglo številka 29. Pripomoček za injiciranje vsebuje baterije s srebrovim oksidom-cinkom in ima nameščeno lepljivo površino iz poliestrskega traku z akrilatnim lepilom. Pripomoček za injiciranje je namenjen samo za uporabo s priloženim 3,5 ml vložkom.

Velikosti pakiranja z enim vložkom/avtomatskim odmernikom ali skupno pakiranje s tremi (3 x 1) vložki/avtomatskimi odmerniki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Raztopino je treba pred uporabo pregledati. Raztopine ne smete injicirati, če vsebuje delce, je motna ali spremenjene barve. Za preprečitev neugodja ne mestu injiciranja pustite, da zdravilo pred injiciranjem doseže sobno temperaturo (do 25 °C). Injicirati je treba celotno vsebino.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/15/1016/001 – 1 napolnjena injekcijska brizga

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/15/1016/002 - 1 napolnjen injekcijski peresnik

EU/1/15/1016/003 - 2 napolnjena injekcijska peresnika

EU/1/15/1016/004 - 3 napolnjeni injekcijski peresniki

EU/1/15/1016/005 - 6 (3 x 2) napolnjenih injekcijskih peresnikov (skupno pakiranje)

Repatha 420 mg raztopina za injiciranje v vložku

EU/1/15/1016/006 – 1 vložek, pakiran skupaj z avtomatskim odmernikom

EU/1/15/1016/007 – 3 (3 x 1) vložki, pakirani skupaj z avtomatskimi odmerniki (skupno pakiranje)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. julij 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 14. april 2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN  
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA  
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN  
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Amgen Manufacturing Limited LLC  
Road 31 km 24.6  
Juncos  
Puerto Rico, 00777  
Združene države Amerike

Immunex Rhode Island Corporation  
40 Technology Way  
West Greenwich  
Rhode Island, 02817  
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO****1. IME ZDRAVILA**

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
evolokumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 140 mg evolokumaba v 1 ml raztopine.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Prolin, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za injiciranje.  
1 napolnjena injekcijska brizga.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Subkutana uporaba.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Vsebuje lateks, pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1016/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Repatha 140 mg brizga

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO**

**1. IME ZDRAVILA**

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje  
evolokumab

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Repatha 140 mg injekcija  
evolokumab  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI PERESNIK****1. IME ZDRAVILA**

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
evolokumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 140 mg evolokumaba v 1 ml raztopine.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Prolin, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za injiciranje.

1 napolnjen injekcijski peresnik SureClick.

2 napolnjena injekcijska peresnika SureClick.

3 napolnjeni injekcijski peresniki SureClick.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Subkutana uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1016/002

EU/1/15/1016/003

EU/1/15/1016/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Repatha 140 mg peresnik

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA ZA SKUPNO PAKIRANJE (z modrim okencem)****1. IME ZDRAVILA**

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
evolokumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 140 mg evolokumaba v 1 ml raztopine.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Prolin, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za injiciranje.

Skupno pakiranje: 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (3 pakiranja po 2) SureClick.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Subkutana uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1016/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Repatha 140 mg peresnik

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA OVOJNINA ZA SKUPNO PAKIRANJE (brez modrega okenca)****1. IME ZDRAVILA**

Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
evolokumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 140 mg evolokumaba v 1 ml raztopine.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Prolin, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za injiciranje.

2 napolnjena injekcijska peresnika SureClick. Del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Subkutana uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1016/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Repatha 140 mg peresnik

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI PERESNIK**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Repatha 140 mg injekcija  
evolokumab  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA AVTOMATSKI ODMERNIK****1. IME ZDRAVILA**

Repatha 420 mg raztopina za injiciranje v vložku  
evolokumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En vložek vsebuje 420 mg evolokumaba v 3,5 ml raztopine (120 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Prolin, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za injiciranje.

1 vložek in avtomatski odmernik.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Subkutana uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1016/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Repatha 420 mg vložek

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA ZA SKUPNO PAKIRANJE (z modrim okencem)****1. IME ZDRAVILA**

Repatha 420 mg raztopina za injiciranje v vložku  
evolokumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En vložek vsebuje 420 mg evolokumaba v 3,5 ml raztopine (120 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Prolin, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za injiciranje.

Skupno pakiranje: 3 (3 pakiranja po 1) vložki in avtomatski odmerniki.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Subkutana uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1016/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Repatha 420 mg vložek

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (brez modrega okenca)****1. IME ZDRAVILA**

Repatha 420 mg raztopina za injiciranje v vložku  
evolokumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En vložek vsebuje 420 mg evolokumaba v 3,5 ml raztopine (120 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Prolin, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Raztopina za injiciranje.

1 vložek in avtomatski odmernik. Del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Subkutana uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1016/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Repatha 420 mg vložek

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA VLOŽEK**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Repatha 420 mg injekcija  
evolokumab  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

3,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi** evolokumab

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Opozorila in navodila v tem dokumentu so namenjena samo osebi, ki jemlje zdravilo. Če ste starš ali skrbnik, odgovoren za dajanje zdravila nekomu drugemu, na primer otroku, boste morali te informacije ustrezno uporabiti.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Repatha in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Repatha
3. Kako uporabljati zdravilo Repatha
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Repatha
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Repatha in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Repatha in kako deluje**

Zdravilo Repatha je zdravilo, ki znižuje "slabi" holesterol, vrsto maščobe v krvi.

Učinkovina v zdravilu Repatha je evolokumab, ki je monoklonsko protitelo (vrsta specializirane beljakovine, zasnovana tako, da se veže na ciljno snov v telesu). Evolokumab je zasnovan za vezavo na snov, ki jo imenujemo PCSK9 in vpliva na sposobnost jeter, da sprejemajo holesterol. Z vezavo na PCSK9 zdravilo onemogoči to beljakovino, s tem poveča količino holesterola, ki vstopa v jetra, in tako zniža holesterol v krvi.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo Repatha**

Zdravilo Repatha uporabljamo poleg diete za zniževanje holesterola, če ste:

- odrasla oseba z visokim holesterolom v krvi (imate primarno hiperholesterolemijo [heterozigotno družinsko in nedružinsko] ali mešano dislipidemijo). Zdravilo uporabljamo:
  - skupaj s statinom ali drugim zdravilom za zniževanje holesterola, če največji odmerek statina ne zniža koncentracije holesterola v zadostni meri.
  - samo ali skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola, če statini ne delujejo dobro ali jih ni mogoče uporabiti.
- otrok, star 10 let ali več, in imate visok holesterol v krvi zaradi motnje, ki se pojavlja družinsko (heterozigotna družinska hiperholesterolemija, HeDH). Zdravilo uporabljamo samo ali skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola.
- odrasla oseba ali otrok, star 10 let ali več, in imate visok holesterol v krvi zaradi motnje, ki se pojavlja družinsko (homozigotna družinska hiperholesterolemija, HoDH). Zdravilo uporabljamo skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola.

- odrasla oseba z visokim holesterolom v krvi in potrjeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo (zgodovina srčnega infarkta, možganske kapi ali težav s krvnimi žilami). Zdravilo uporabljamo:
  - skupaj s statinom ali drugimi zdravili za zniževanje holesterola, če največji odmerek statina ne zniža koncentracije holesterola v zadostni meri.
  - samo ali skupaj z drugim zdravilom za zniževanje holesterola, če statini ne delujejo dobro ali jih ni mogoče uporabiti.

Zdravilo Repatha uporabljamo pri bolnikih, ki koncentracije holesterola ne morejo uravnati samo z dieto za zniževanje holesterola. Med uporabo tega zdravila se morate še naprej držati diete za zniževanje holesterola. Zdravilo Repatha pomaga pri preprečevanju srčnega infarkta, možganske kapi in določenih srčnih posegov za obnovitev krvnega pretoka v srce zaradi nalaganja maščobnih usedlin v arterijah (znano tudi kot aterosklerotična srčno-žilna bolezen).

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Repatha**

**Ne uporabljajte zdravila Repatha**, če ste alergični na evolokumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Repatha se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate bolezen jeter.

Pokrovček igle na stekleni napolnjeni injekcijski brizgi je izdelan iz suhe naravne gume (derivat lateksa), ki lahko povzroči hude alergijske reakcije.

Z namenom izboljšanja sledljivosti tega zdravila mora zdravnik ali farmacevt zabeležiti ime in številko serije zdravila, ki ste ga prejeli, v vašo zdravstveno kartoteko. Poleg tega si lahko te podatke zabeležite tudi sami, če bi jih kdaj v prihodnosti potrebovali.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila Repatha je raziskana pri otrocih, starih 10 let ali več, zdravljenih zaradi heterozigotne ali homozigotne družinske hiperholesterolemije.

Uporaba zdravila Repatha ni raziskana pri otrocih, mlajših od 10 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Repatha**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Repatha ni preizkušeno pri nosečnicah. Ni znano, ali zdravilo Repatha škoduje nerojenemu otroku.

Ni znano, ali se zdravilo Repatha pojavi v materinem mleku.

Pomembno je, da zdravniku poveste, če dojite ali če nameravate dojiti. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj nehati dojiti ali naj nehati uporabljati zdravilo Repatha, upošteva je koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Repatha za vas.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Repatha nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **Zdravilo Repatha vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati zdravilo Repatha**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek je odvisen od osnovne bolezni:

- za odrasle s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo je odmerek ali 140 mg na vsaka dva tedna ali 420 mg enkrat na mesec.
- za otroke, stare 10 let ali več, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je odmerek 140 mg na vsaka dva tedna ali 420 mg enkrat na mesec.
- za odrasle ali otroke, stare 10 let ali več, s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je priporočeni začetni odmerek 420 mg enkrat na mesec. Zdravnik se lahko po 12 tednih odloči za povečanje odmerka na 420 mg na vsaka dva tedna. Če se zdravite tudi z aferezo, ki je podoben postopek kot dializa, pri katerem so iz krvi odstranjeni holesterol in druge maščobe, se lahko zdravnik odloči, da bo zdravljenje začel z odmerkom 420 mg na dva tedna, da se bo ujemalo z zdravljenjem z aferezo.
- za odrasle s potrjeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo (zgodovina srčnega infarkta, možganske kapi ali težav s krvnimi žilami), je odmerek ali 140 mg na vsaka dva tedna ali 420 mg enkrat na mesec.

Zdravilo Repatha se daje z injiciranjem pod kožo (subkutano).

Če vam zdravnik predpiše odmerek 420 mg, morate uporabiti tri napolnjene injekcijske brizge, ker vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje le 140 mg zdravila. Potem, ko zdravilo doseže sobno temperaturo, je treba vse injekcije dati v roku 30 minut.

Če zdravnik presodi, da si lahko injekcije zdravila Repatha dajete sami ali vam jih daje oseba, ki skrbi za vas, morate vi ali ta oseba opraviti usposabljanje o tem, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Repatha. Ne poskušajte si injicirati zdravila Repatha, dokler vam zdravnik ali medicinska sestra ne pokažeta, kako to naredite.

Za informacije o shranjevanju, pripravi in dajanju injekcij zdravila Repatha doma glejte podrobna "Navodila za uporabo" na koncu tega navodila.

Pred začetkom jemanja zdravila Repatha morate biti na dieti za zniževanje holesterola. Diete za zniževanje holesterola se morate držati še naprej tudi med jemanjem zdravila Repatha.

Če vam je zdravnik predpisal zdravilo Repatha skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola, upoštevajte zdravnikova navodila za hkratno uporabo teh zdravil. V takšnem primeru morate prebrati tudi navodila za uporabo zdravil, ki jih uporabljate hkrati.

## **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Repatha, kot bi smeli**

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## Če ste pozabili vzeti zdravilo Repatha

Zdravilo Repatha uporabite čim prej po izpuščenem odmerku. Potem se posvetujte z zdravnikom, ki vam bo povedal, kdaj naj uporabite naslednji odmerek; novi razpored uporabe upoštevajte natančno tako, kot vam je naročil zdravnik.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gripa (zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, izcedek iz nosu, kašelj in mrzlica)
- prehlad, na primer z izcedkom iz nosu, vnetjem žrela ali okužbo obnosnih votlin (nazofaringitis ali okužbe zgornjih dihal)
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- bolečine v hrbtu
- bolečine v sklepih (artralgija)
- bolečine v mišicah
- reakcije na mestu injiciranja, kot na primer podplutba, pordelost, krvavitev, bolečina ali zatekanje
- alergijske reakcije, vključno z izpuščaji
- glavobol

**Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- koprivke, rdeče, srbeče bulice na koži (koprivnica)
- gripi podobni simptomi

**Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- otekanje obraza, ust, jezika ali grla (angioedem)

### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### 5. Shranjevanje zdravila Repatha

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred injiciranjem lahko napolnjeno injekcijsko brizgo pustite zunaj hladilnika, da doseže sobno temperaturo (do 25 °C). Tako bo injiciranje manj neprijetno. Ko ste zdravilo Repatha vzeli iz hladilnika, ga lahko shranjujete na sobni temperaturi (do 25 °C) v originalni škatli in ga morate uporabiti v 1 mesecu.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je spremenjene barve, ali vsebuje velike grude, kosme ali obarvane delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke.

O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Repatha**

- Učinkovina je evolokumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 140 mg evolokumaba v 1 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so prolin, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Repatha in vsebina pakiranja**

Zdravilo Repatha je bistra ali opalescentna raztopina, ki je brezbarvna do rumenkasta in praktično brez delcev.

Eno pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

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

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

### **Proizvajalec**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **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

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

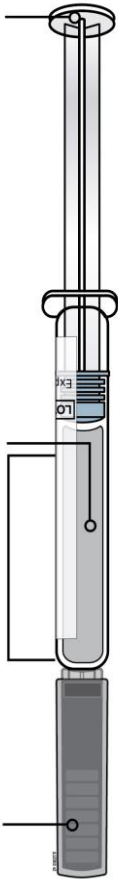
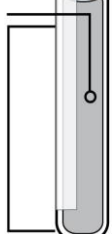
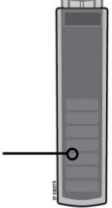
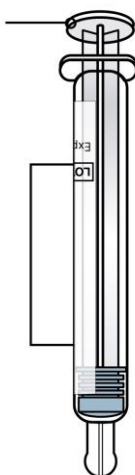
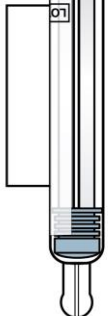
**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Navodila za uporabo:  
 Repatha napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

| Sestavni deli                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pred uporabo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Po uporabi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Bat brizge</p>  <p>Zdravilo</p>  <p>Valj brizge</p> <p>Nameščen siv pokrovček igle</p>  | <p>Uporabljen bat</p>  <p>Uporabljen valj brizge</p>  <p>Uporabljena igla</p>  <p>Snet siv pokrovček igle</p>  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Znotraj je igla.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

### Pomembno

**Pred uporabo napolnjene injekcijske brizge zdravila Repatha za enkratno uporabo preberite te pomembne informacije:**

- **Ne zamrzujte** napolnjene injekcijske brizge zdravila Repatha in ne uporabite brizge, ki je zamrznila.
- **Ne uporabljajte** napolnjene injekcijske brizge zdravila Repatha, če je pakiranje odprto ali poškodovano.
- **Ne uporabljajte** napolnjene injekcijske brizge zdravila Repatha, če vam je padla na trdo površino. V takšnem primeru je lahko del brizge počen, čeprav ne vidite razpoke. Uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Repatha.
- **Ne odstranjujte** sivega pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge zdravila Repatha, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

### 1. korak: Priprava

- |          |                                                                                                             |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> | <b>Vzemite škatlo z napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Repatha iz hladilnika in počakajte 30 minut.</b> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Počakajte vsaj 30 minut, da se napolnjena injekcijska brizga v škatli po naravni poti segreje na sobno temperaturo, preden zdravilo injicirate.

Preverite ime zdravila Repatha na nalepki škatle.

- **Ne ogrevajte** napolnjene injekcijske brizge zdravila Repatha z virom toplote (na primer z vročo vodo ali v mikrovalovni pečici).
- **Ne izpostavljajte** napolnjene injekcijske brizge zdravila Repatha neposredni sončni svetlobi.
- **Ne stresajte** napolnjene injekcijske brizge zdravila Repatha.

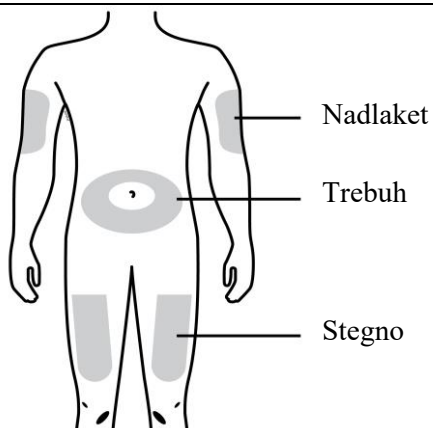
- |          |                                                          |
|----------|----------------------------------------------------------|
| <b>B</b> | <b>Pripravite ves material, potreben za injiciranje.</b> |
|----------|----------------------------------------------------------|

Temeljito si umijte roke z milom in vodo.

**Na čisto, dobro osvetljeno, ravno delovno površino položite:**

- eno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Repatha v pretisnem omotu,
- alkoholne zložence,
- kosem vate ali zloženec iz gaze,
- obliž,
- vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov.
- Zdravila **ne uporabite**, če je že pretekel datum roka izteka uporabnosti, ki je naveden na škatli napolnjene injekcijske brizge zdravila Repatha.

**C Izberite mesto injiciranja.**



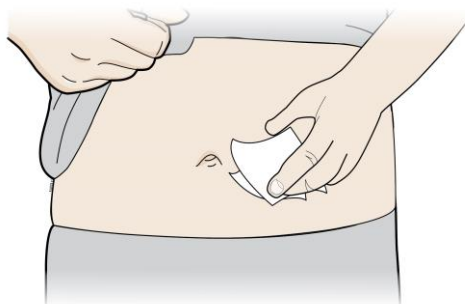
**Uporabite lahko:**

- stegno,
- trebuh, razen 5 centimetrov v okolici popka,
- zunanji del nadlakta (le če vam injekcijo da kdo drug).
- **Ne injicirajte** v predel, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali zatrdela. Izognite se injiciranju v predele, kjer so brazgotine ali strije.



Za vsako injiciranje zdravila izberite drugo mesto. Če morate uporabiti isto mesto za injiciranje, se prepričajte, da ne boste injicirali na isti točki kot prejšnjič.

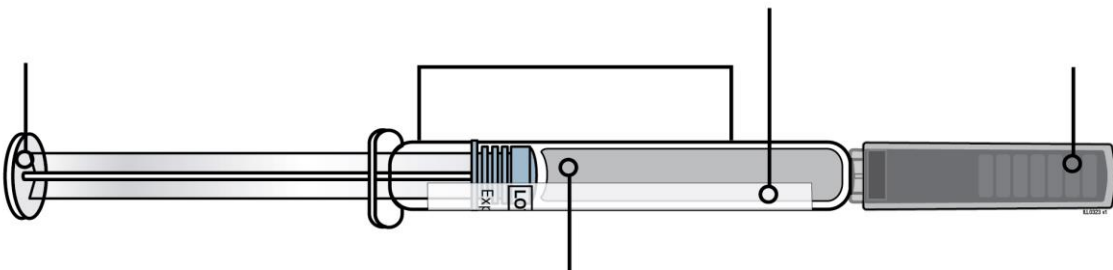
**D Očistite mesto injiciranja.**

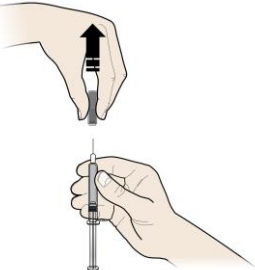


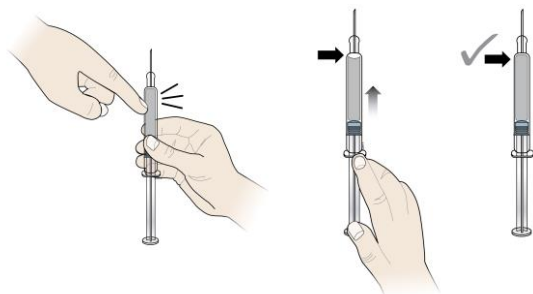
Očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se koža pred injiciranjem osuši.

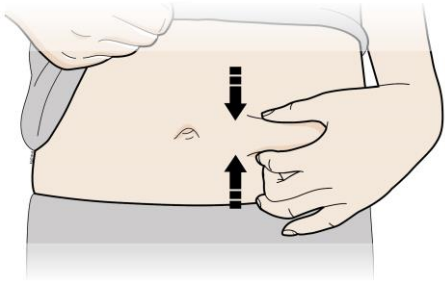
- Tega predela kože se pred injiciranjem **ne dotikajte** več.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>E</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo iz pretisnega omota.</b> |
| <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Pretisni omot obrnite</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Previdno pritisnite</p>  </div> </div> <p>Za odstranitev:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odlepите papir s pretisnega omota.</li> <li>• Položite pretisni omot na roko.</li> <li>• Pretisni omot obrnite in ga na sredini z zadnje strani previdno pritisnite, da se vam bo brizga sprostila v dlan.</li> <li>• Če se napolnjena injekcijska brizga ne sprostí iz pretisnega omota, previdno pritisnite na njegovo zadnjo stran.</li> <li>• <b>Ne dvigajte</b> in ne vlecite napolnjene injekcijske brizge za bat ali siv pokrovček igle. S tem lahko poškodujete brizgo.</li> <li>• <b>Ne odstranjajte</b> sivega pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler niste pripravljeni za injiciranje.</li> </ul> <div style="display: flex; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="background-color: black; color: white; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-right: 10px;"> <span style="font-size: 20px; font-weight: bold;">!</span> </div> <p>Napolnjeno injekcijsko brizgo vedno držite za valj brizge.</p> </div> |                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>F</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Preglejte zdravilo in brizgo.</b> |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-bottom: 10px;"> <div>Bat brizge</div> <div>Valj brizge</div> <div>Nalepka na brizgi z datumom izteka roka uporabnosti</div> <div>Nameščen siv pokrovček igle</div> </div>  <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">Zdravilo</div> <p><b>Napolnjeno injekcijsko brizgo vedno držite za valj brizge.</b></p> <p><b>Preverite:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• da je na nalepki napolnjene injekcijske brizge navedeno ime zdravila Repatha.</li> <li>• da je zdravilo v napolnjeni injekcijski brizgi bistro in brezbarvno do rumenkasto.</li> <li>• <b>Ne uporabite</b> napolnjene injekcijske brizge, če je kateri koli del napolnjene injekcijske brizge počen ali zlomljen.</li> <li>• <b>Ne uporabite</b> napolnjene injekcijske brizge, če siv pokrovček igle manjka ali ni trdno nameščen.</li> <li>• <b>Ne uporabite</b> napolnjene injekcijske brizge, če je zdravilo spremenjene barve, ali vsebuje velike grude, kosme ali obarvane delce.</li> <li>• <b>Ne uporabite</b> napolnjene injekcijske brizge, če je že pretekel datum izteka roka uporabnosti na napolnjeni injekcijski brizgi.</li> </ul> |                                      |

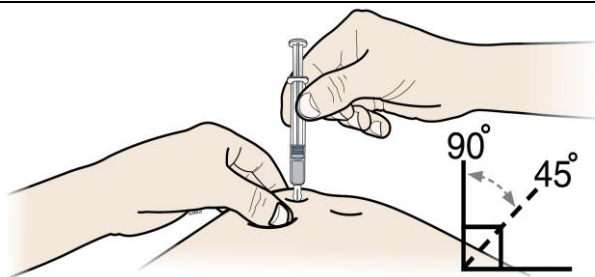
| 2. korak: Pripravite se                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b>                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Previdno potegnite siv pokrovček igle naravnost z brizge in proč od telesa. Brizge s snetim sivim pokrovčkom <b>ne puščajte</b> več kot 5 minut. To lahko izsuši zdravilo.</b> |
| 1.                                                                                                                                                      | 2.                                                                                              |
| Normalno je, da se na koncu igle pokaže kapljica zdravila.                                                                                                                                                                               | Pokrovček takoj vrzite v vsebnik za ostre odpadke.                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ne sučite</b> in ne upogibajte sivega pokrovčka igle. S tem lahko poškodujete iglo.</li> <li>• <b>Ne nameščajte</b> sivega pokrovčka igle nazaj na napolnjeno injekcijsko brizgo.</li> </ul> |                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>B</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Odstranite zračni mehurček/prazen prostor.</b> |
| V napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Repatha lahko opazite zračni mehurček ali prazen prostor.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                   |
| <b>Če opazite zračni mehurček/prazen prostor:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primite napolnjeno injekcijsko brizgo tako, da bo igla obrnjena navzgor.</li> <li>• S prsti rahlo potrkajte po valju brizge, da se zračni mehurček/prazni prostor dvigne na vrh brizge.</li> <li>• Počasi in previdno potisnite bat brizge navzgor, da boste iztisnili zrak iz napolnjene injekcijske brizge. Bodite zelo previdni, da ne boste iztisnili nič zdravila.</li> </ul> |                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ne trkajte</b> po igli brizge.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                   |

|                                                                                                                                                          |                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C</b>                                                                                                                                                 | <b>Na mestu injiciranja kožo <b>STISNITE</b> v kožno gubo, da boste ustvarili trdno površino.</b> |
|                                                                      |                                                                                                   |
| S palcem na eni in prsti na drugi strani čvrsto stisnite kožno gubo, da nastane približno 5 centimetrov široka površina.                                 |                                                                                                   |
|  Pomembno je, da med injiciranjem držite kožo stisnjeno v kožno gubo. |                                                                                                   |

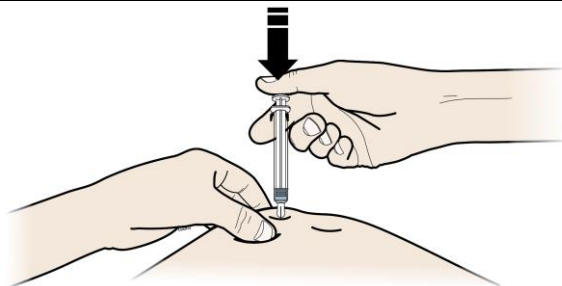
### 3. korak: Injiciranje

**A** **DRŽITE** kožno gubo. Zabodite iglo v kožo pod kotom 45 do 90 stopinj.

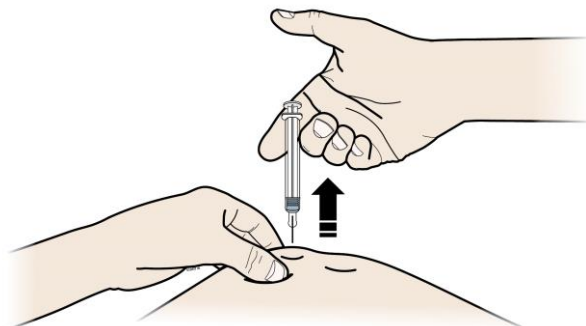


- **Ne položite** prsta na bat brizge, medtem ko zabadate iglo.

**B** S počasnim in enakomernim pritiskom **POTISNITE** bat brizge do konca noter, dokler brizga ni prazna.



**C** Ko ste opravili, **ODMAKNITE** palec in brizgo previdno dvignite od kože.



- **Ne nameščajte** sivega pokrovčka igle nazaj na uporabljeno brizgo.

#### 4. korak: Zaključek

##### A Uporabljeno brizgo nemudoma dajte v vsebnik za ostre odpadke.



Z zdravstvenim delavcem se posvetujte o pravilnem odlaganju. Morda obstajajo lokalne smernice za odlaganje.

- Uporabljene brizge **ne uporabite** ponovno.
- **Ne uporabite** zdravila, ki je ostalo v uporabljeni brizgi.
- **Ne reciklirajte** brizge ali vsebnika za ostre odpadke; brizge ne vrzite med gospodinjske odpadke.



Uporabljene brizge in vsebnik za ostre odpadke shranjujte nedosegljive otrokom!

##### B Preglejte mesto injiciranja.

Če opazite kri, na mesto injiciranja pritisnite s kosom vate ali zložencem iz gaze. Če je treba, namestite obliž.

- Mesta injiciranja **ne drgnite**.

## Navodilo za uporabo

### Repatha 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku evolokumab

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Opozorila in navodila v tem dokumentu so namenjena samo osebi, ki jemlje zdravilo. Če ste starš ali skrbnik, odgovoren za dajanje zdravila nekomu drugemu, na primer otroku, boste morali te informacije ustrezno uporabiti.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Repatha in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Repatha
3. Kako uporabljati zdravilo Repatha
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Repatha
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### 1. Kaj je zdravilo Repatha in za kaj ga uporabljamo

#### Kaj je zdravilo Repatha in kako deluje

Zdravilo Repatha je zdravilo, ki znižuje "slabi" holesterol, vrsto maščobe v krvi.

Učinkovina v zdravilu Repatha je evolokumab, ki je monoklonsko protitelo (vrsta specializirane beljakovine, zasnovana tako, da se veže na ciljno snov v telesu). Evolokumab je zasnovan za vezavo na snov, ki jo imenujemo PCSK9 in vpliva na sposobnost jeter, da sprejemajo holesterol. Z vezavo na PCSK9 zdravilo onemogoči to beljakovino, s tem poveča količino holesterola, ki vstopa v jetra, in tako zniža holesterol v krvi.

#### Za kaj uporabljamo zdravilo Repatha

Zdravilo Repatha uporabljamo poleg diete za zniževanje holesterola, če ste:

- odrasla oseba z visokim holesterolom v krvi (imate primarno hiperholesterolemijo [heterozigotno družinsko in nedružinsko] ali mešano dislipidemijo). Zdravilo uporabljamo:
  - skupaj s statinom ali drugimi zdravili za zniževanje holesterola, če največji odmerek statina ne zniža koncentracije holesterola v zadostni meri.
  - samo ali skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola, če statini ne delujejo dobro ali jih ni mogoče uporabiti.
- otrok, star 10 let ali več, in imate visok holesterol v krvi zaradi motnje, ki se pojavlja družinsko (heterozigotna družinska hiperholesterolemija, HeDH). Zdravilo uporabljamo samo ali skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola.
- odrasla oseba ali otrok, star 10 let ali več, in imate visok holesterol v krvi zaradi motnje, ki se pojavlja družinsko (homozigotna družinska hiperholesterolemija, HoDH). Zdravilo uporabljamo skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola.

- odrasla oseba z visokim holesterolom v krvi in potrjeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo (zgodovina srčnega infarkta, možganske kapi ali težav s krvnimi žilami). Zdravilo uporabljamo:
  - skupaj s statinom ali drugimi zdravili za zniževanje holesterola, če največji odmerek statina ne zniža koncentracije holesterola v zadostni meri.
  - samo ali skupaj z drugim zdravilom za zniževanje holesterola, če statini ne delujejo dobro ali jih ni mogoče uporabiti.

Zdravilo Repatha uporabljamo pri bolnikih, ki koncentracije holesterola ne morejo uravnati samo z dieto za zniževanje holesterola. Med uporabo tega zdravila se morate še naprej držati diete za zniževanje holesterola. Zdravilo Repatha pomaga pri preprečevanju srčnega infarkta, možganske kapi in določenih srčnih posegov za obnovitev krvnega pretoka v srce zaradi nalaganja maščobnih usedlin v arterijah (znano tudi kot aterosklerotična srčno-žilna bolezen).

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Repatha**

**Ne uporabljajte zdravila Repatha**, če ste alergični na evolokumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Repatha se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate bolezen jeter.

Z namenom izboljšanja sledljivosti tega zdravila mora zdravnik ali farmacevt zabeležiti ime in številko serije zdravila, ki ste ga prejeli, v vašo zdravstveno kartoteko. Poleg tega si lahko te podatke zabeležite tudi sami, če bi jih kdaj v prihodnosti potrebovali.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila Repatha je raziskana pri otrocih, starih 10 let ali več, zdravljenih zaradi heterozigotne ali homozigotne družinske hiperholesterolemije.

Uporaba zdravila Repatha ni raziskana pri otrocih, mlajših od 10 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Repatha**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Repatha ni preizkušeno pri nosečnicah. Ni znano, ali zdravilo Repatha škoduje nerojenemu otroku.

Ni znano, ali se zdravilo Repatha pojavi v materinem mleku.

Pomembno je, da zdravniku poveste, če dojite ali če nameravate dojiti. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj nehati dojiti ali naj nehati uporabljati zdravilo Repatha, upošteva koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Repatha za vas.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Repatha nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## Zdravilo Repatha vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### 3. Kako uporabljati zdravilo Repatha

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek je odvisen od osnovne bolezni:

- za odrasle s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo je odmerek ali 140 mg na vsaka dva tedna ali 420 mg enkrat na mesec.
- za otroke, stare 10 let ali več, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je odmerek 140 mg na vsaka dva tedna ali 420 mg enkrat na mesec.
- za odrasle ali otroke, stare 10 let ali več, s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je priporočeni začetni odmerek 420 mg enkrat na mesec. Zdravnik se lahko po 12 tednih odloči za povečanje odmerka na 420 mg na vsaka dva tedna. Če se zdravite tudi z aferezo, ki je podoben postopek kot dializa, pri katerem so iz krvi odstranjeni holesterol in druge maščobe, se lahko zdravnik odloči, da bo zdravljenje začel z odmerkom 420 mg na dva tedna, da se bo ujemalo z zdravljenjem z aferezo.
- za odrasle s potrjeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo (zgodovina srčnega infarkta, možganske kapi ali težav s krvnimi žilami), je odmerek ali 140 mg na vsaka dva tedna ali 420 mg enkrat na mesec.

Zdravilo Repatha se daje z injiciranjem pod kožo (subkutano).

Če vam zdravnik predpiše odmerek 420 mg, morate uporabiti tri napolnjene injekcijske peresnike, ker vsak napolnjen injekcijski peresnik vsebuje le 140 mg zdravila. Potem, ko zdravilo doseže sobno temperaturo, je treba vse injekcije dati v roku 30 minut.

Če zdravnik presodi, da si lahko injekcije zdravila Repatha dajete sami ali vam jih daje oseba, ki skrbi za vas, morate vi ali ta oseba opraviti usposabljanje o tem, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Repatha. Ne poskušajte si injicirati zdravila Repatha, dokler vam zdravnik ali medicinska sestra ne pokažeta, kako to naredite.

Za informacije o shranjevanju, pripravi in dajanju injekcij zdravila Repatha doma glejte podrobna "Navodila za uporabo" na koncu tega navodila. Ob uporabi napolnjenega injekcijskega peresnika **pred injiciranjem položite pravi (rumen) konec peresnika na kožo.**

Pred začetkom jemanja zdravila Repatha morate biti na dieti za zniževanje holesterola. Diete za zniževanje holesterola se morate držati še naprej tudi med jemanjem zdravila Repatha.

Če vam je zdravnik predpisal zdravilo Repatha skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola, upoštevajte zdravnikova navodila za hkratno uporabo teh zdravil. V takšnem primeru morate prebrati tudi navodila za uporabo zdravil, ki jih uporabljate hkrati.

#### Če ste uporabili večji odmerek zdravila Repatha, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Če ste pozabili vzeti zdravilo Repatha

Zdravilo Repatha uporabite čim prej po izpuščenem odmerku. Potem se posvetujte z zdravnikom, ki vam bo povedal, kdaj naj uporabite naslednji odmerek; novi razpored uporabe upoštevajte natančno tako, kot vam je naročil zdravnik.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gripa (zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, izcedek iz nosu, kašelj in mrzlica)
- prehlad, na primer z izcedkom iz nosu, vnetjem žrela ali okužbo obnosnih votlin (nazofaringitis ali okužbe zgornjih dihal)
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- bolečine v hrbtu
- bolečine v sklepih (artralgija)
- bolečine v mišicah
- reakcije na mestu injiciranja, kot na primer podplutba, pordelost, krvavitev, bolečina ali zatekanje
- alergijske reakcije, vključno z izpuščaji
- glavobol

**Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- koprivke, rdeče, srbeče bulice na koži (koprivnica)
- gripi podobni simptomi

**Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- otekanje obraza, ust, jezika ali grla (angioedem)

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila Repatha

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred injiciranjem lahko napolnjen injekcijski peresnik pustite zunaj hladilnika, da doseže sobno temperaturo (do 25 °C). Tako bo injiciranje manj neprijetno. Ko ste zdravilo Repatha vzeli iz hladilnika, ga lahko shranjujete na sobni temperaturi (do 25 °C) v originalni škatli in ga morate uporabiti v 1 mesecu.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je spremenjene barve, ali vsebuje velike grude, kosme ali obarvane delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke.

O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Repatha**

- Učinkovina je evolokumab. En napolnjen injekcijski peresnik SureClick vsebuje 140 mg evolokumaba v 1 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so prolin, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Repatha in vsebina pakiranja**

Zdravilo Repatha je bistra ali opalescentna raztopina, ki je brezbarvna do rumenkasta in praktično brez delcev.

Eno pakiranje vsebuje en, dva, tri ali šest napolnjenih injekcijskih peresnikov SureClick za enkratno uporabo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

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

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

### **Proizvajalec**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.**

**Drugi viri informacij**

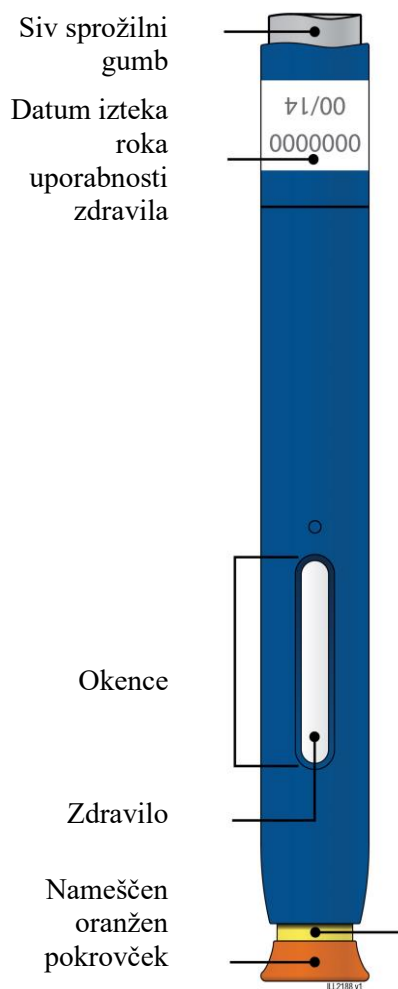
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Navodila za uporabo:  
 Repatha napolnjen injekcijski peresnik SureClick za enkratno uporabo

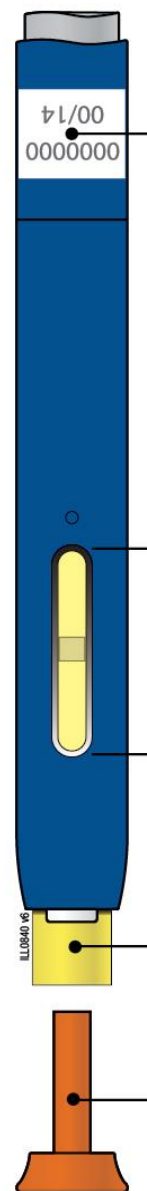
### Sestavni deli

#### Pred uporabo



Rumen varnostni ščitnik (znotraj je igla)

#### Po uporabi



**Pomembno: V rumenem varnostnem ščitniku je igla.**

## Pomembno

**Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Repatha preberite te pomembne informacije:**

- **Ne zamrzujte** napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Repatha in ne uporabite peresnika, če je bil zmrznjen.
- **Ne odstranjajte** oranžnega pokrovčka z napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Repatha, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
- **Ne uporabljajte** napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Repatha, če vam je padel na trdo površino. V takšnem primeru je lahko del napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Repatha počen, čeprav ne vidite razpoke.

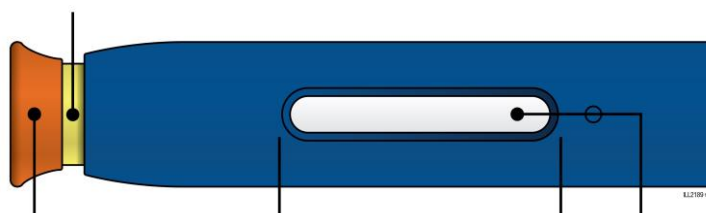
### 1. korak: Priprava

#### **A Vzemite en napolnjen injekcijski peresnik zdravila Repatha iz pakiranja.**

1. Previdno dvignite napolnjen injekcijski peresnik naravnost iz škatle.
  2. Originalno pakiranje z neuporabljenimi napolnjenimi injekcijskimi peresniki dajte nazaj v hladilnik.
  3. Počakajte vsaj 30 minut, da se napolnjen injekcijski peresnik po naravni poti segreje na sobno temperaturo, preden zdravilo injicirate.
- **Ne ogrevajte** napolnjenega injekcijskega peresnika z virom toplote (na primer z vročo vodo ali v mikrovalovni pečici).
  - **Ne puščajte** napolnjenega injekcijskega peresnika na neposredni sončni svetlobi.
  - **Ne stresajte** napolnjenega injekcijskega peresnika.
  - **Ne odstranite** še oranžnega pokrovčka z napolnjenega injekcijskega peresnika.

#### **B Preglejte napolnjen injekcijski peresnik zdravila Repatha.**

Rumen varnostni ščitnik  
(znotraj je igla)



Nameščen oranžen pokrovček

Okence

Zdravilo

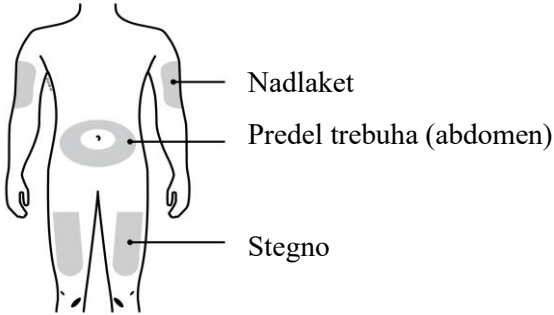
**Prepričajte se, da je zdravilo v okencu bistro in brezbarvno do rumenkasto.**

**Preverite datum izteka roka uporabnosti.**

- **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če je zdravilo motno, spremenjene barve, ali vsebuje velike grude, kosme ali delce.
- **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če se kateri koli del zdi počen ali zlomljen.
- Če vam je napolnjen injekcijski peresnik kam padel, ga **ne uporabite**.
- **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če oranžen pokrovček manjka ali ni trdno nameščen.
- Če je že pretekel datum izteka roka uporabnosti na napolnjenem injekcijskem peresniku, ga **ne uporabite**.

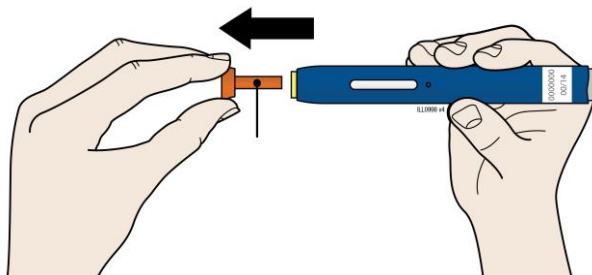
V vseh takšnih primerih uporabite nov napolnjen injekcijski peresnik.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>C</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Pripravite ves material, potreben za injiciranje.</b> |
| <p>Temeljito si umijte roke z milom in vodo.</p> <p>Na čisto, dobro osvetljeno delovno površino položite:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nov napolnjen injekcijski peresnik,</li> <li>• alkoholne zložence,</li> <li>• koscem vate ali zložene iz gaze,</li> <li>• obliž,</li> <li>• vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov.</li> </ul> |                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>D</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Pripravite in očistite mesto injiciranja.</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                  |
| <p><b>Uporabite lahko samo ta mesta za injiciranje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stegno,</li> <li>• predel trebuha (abdomen) – razen 5-centimetrskega predela okrog popka,</li> <li>• zunanji del nadlakti (le če vam injekcijo da kdo drug).</li> </ul> <p>Očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se koža osuši.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tega predela se pred injiciranjem <b>ne dotikajte</b> več.</li> <li>• Za vsako injiciranje zdravila izberite drugo mesto. Če morate uporabiti isto mesto za injiciranje, se prepričajte, da ne boste injicirali na isti točki kot prejšnjič.</li> <li>• <b>Ne injicirajte</b> v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali zatrdela. Izognite se injiciranju v predele, kjer so brazgotine ali strije.</li> </ul> |                                                  |

## 2. korak: Pripravite se

- A** Šele ko ste pripravljeni na injiciranje, snemite oranžen pokrovček naravnost s peresnika. Peresnika s snetim oranžnim pokrovčkom **ne puščajte** več kot **5 minut**. To lahko izsuši zdravilo.



Oranžen pokrovček

Normalno je, da se na koncu igle ali rumenega varnostnega ščitnika pokaže kapljica tekočine.

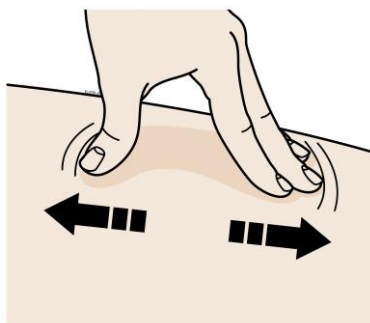
- **Ne sučite**, ne upogibajte in ne majajte oranžnega pokrovčka.
- **Ne nameščajte** oranžnega pokrovčka nazaj na napolnjen injekcijski peresnik.
- **Ne segajte** s prsti v rumen varnostni ščitnik.

**Pomembno:** Ne odstranjujte oranžnega pokrovčka z napolnjenega injekcijskega peresnika, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

Če injiciranja ne morete izvesti, se obrnite na zdravstvenega delavca.

|          |                                                                                                                                       |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B</b> | Na izbranem mestu injiciranja (stegno, trebuh ali zunanji del nadlakta) ustvarite trdno površino z raztezanjem ali s stiskanjem kože. |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

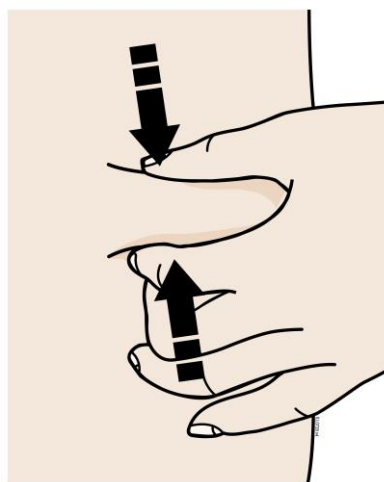
#### Način z raztezanjem



Kožo čvrsto raztegnite tako, da palec in prste razmaknete v nasprotni smeri in tako ustvarite približno 5 centimetrov širok predel.

ALI

#### Način s stiskanjem



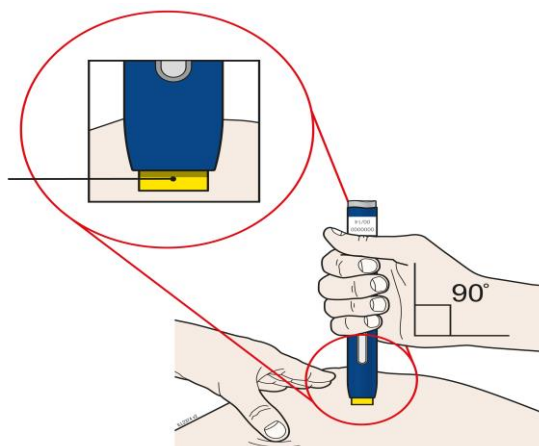
S palcem na eni in prsti na drugi strani čvrsto stisnete kožno gubo, da nastane približno 5 centimetrov široka površina.

**Pomembno:** Pomembno je, da kožo med injiciranjem držite raztegnjeno ali stisnjeno.

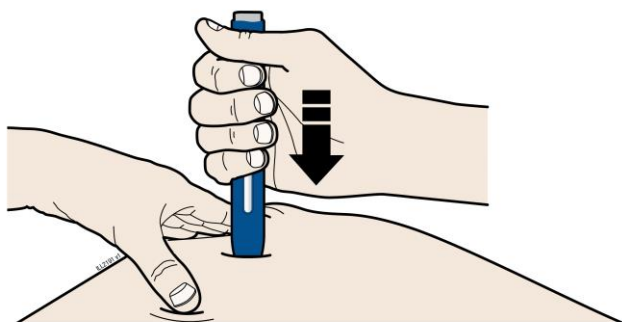
### 3. korak: Injiciranje

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b> | Kožo še naprej držite raztegnjeno ali stisnjeno v gubo. Oranžen pokrovček mora biti odstranjen; <b>postavite</b> rumen varnostni ščitnik na kožo pod kotom 90 stopinj. <b>Igla je v rumenem varnostnem ščitniku.</b><br><b>Ne dotikajte se</b> še sivega sprožilnega gumba. |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Rumen varnostni ščitnik  
(znotraj je igla)



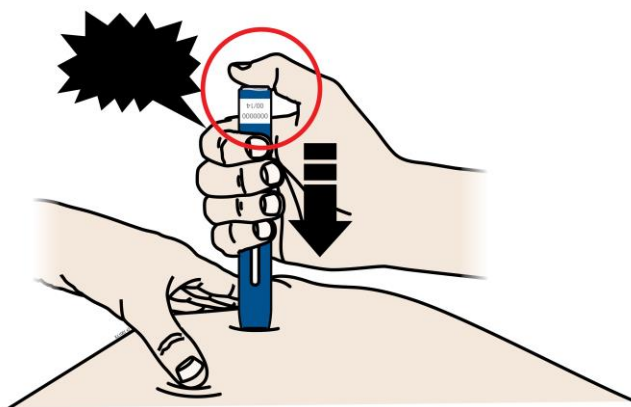
**B** Trdno **pritisnite** napolnjen injekcijski peresnik ob kožo, dokler se ne neha premikati.



**Pomembno:** Potisniti morate do konca dol, vendar se **ne dotikajte** sivega sprožilnega gumba, dokler niste pripravljeni na injiciranje.

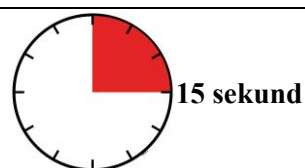
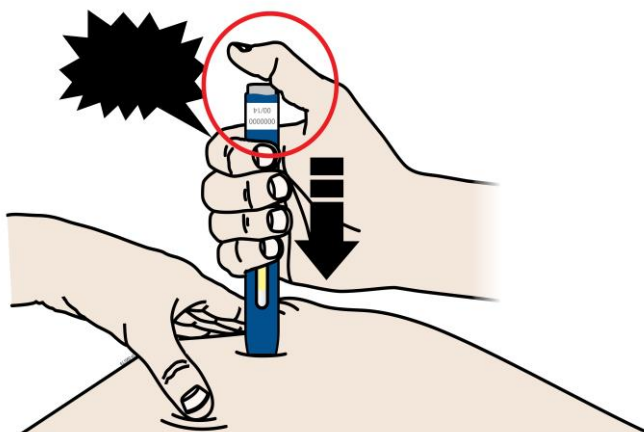
**C** Ko ste pripravljeni na injiciranje, **pritisnite** siv sprožilni gumb. Slišali boste **klik**.

“klik”

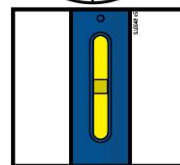


**D** Še naprej **pritiskajte** ob kožo. Potem **dvignite** palec in pri tem še naprej držite napolnjen injekcijski peresnik na koži. Injiciranje lahko traja približno 15 sekund.

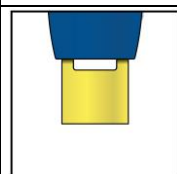
“klik”



15 sekund



Ko je injiciranje končano, se prosojno okence obarva rumeno. Morda boste slišali drugi klik.



**OPOMBA:** Ko boste napolnjen injekcijski peresnik odmaknili od kože, bo samodejno prekril iglo.

#### 4. korak: Zaključek

##### A Zavrzite uporabljen napolnjen injekcijski peresnik in oranžen pokrovček.



Uporabljen napolnjen injekcijski peresnik in oranžen pokrovček zavrzite v vsebnik za ostre odpadke. Z zdravstvenim delavcem se posvetujte o pravilnem odlaganju. Morda obstajajo lokalne smernice za odlaganje.

Uporabljen napolnjen injekcijski peresnik in vsebnik za ostre odpadke shranjujte nedosegljiva otrokom!

- Uporabljenega napolnjenega injekcijskega peresnika **ne uporabite** ponovno.
- **Ne nameščajte** pokrovčka nazaj na napolnjen injekcijski peresnik in s prsti **ne segajte** v rumen varnostni ščitnik.
- **Ne reciklirajte** napolnjenega injekcijskega peresnika ali vsebnika za ostre odpadke in ju ne zavrzite med gospodinjske odpadke.

##### B Preglejte mesto injiciranja.

Če opazite kri, na mesto injiciranja pritisnite s kosom vate ali zložencem iz gaze. Mesta injiciranja **ne drgnite**. Če je treba, namestite obliž.

## Navodilo za uporabo

### Repatha 420 mg raztopina za injiciranje v vložku evolokumab

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Opozorila in navodila v tem dokumentu so namenjena samo osebi, ki jemlje zdravilo. Če ste starš ali skrbnik, odgovoren za dajanje zdravila nekomu drugemu, na primer otroku, boste morali te informacije ustrezno uporabiti.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Repatha in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Repatha
3. Kako uporabljati zdravilo Repatha
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Repatha
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### 1. Kaj je zdravilo Repatha in za kaj ga uporabljamo

#### Kaj je zdravilo Repatha in kako deluje

Zdravilo Repatha je zdravilo, ki znižuje "slabi" holesterol, vrsto maščobe v krvi.

Učinkovina v zdravilu Repatha je evolokumab, ki je monoklonsko protitelo (vrsta specializirane beljakovine, zasnovana tako, da se veže na ciljno snov v telesu). Evolokumab je zasnovan za vezavo na snov, ki jo imenujemo PCSK9 in vpliva na sposobnost jeter, da sprejemajo holesterol. Z vezavo na PCSK9 zdravilo onemogoči to beljakovino, s tem poveča količino holesterola, ki vstopa v jetra, in tako zniža holesterol v krvi.

#### Za kaj uporabljamo zdravilo Repatha

Zdravilo Repatha uporabljamo poleg diete za zniževanje holesterola, če ste:

- odrasla oseba z visokim holesterolom v krvi (imate primarno hiperholesterolemijo [heterozigotno družinsko in nedružinsko] ali mešano dislipidemijo). Zdravilo uporabljamo:
  - skupaj s statinom ali drugim zdravilom za zniževanje holesterola, če največji odmerek statina ne zniža koncentracije holesterola v zadostni meri.
  - samo ali skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola, če statini ne delujejo dobro ali jih ni mogoče uporabiti.
- otrok, star 10 let ali več, in imate visok holesterol v krvi zaradi motnje, ki se pojavlja družinsko (heterozigotna družinska hiperholesterolemija, HeDH). Zdravilo uporabljamo samo ali skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola.
- odrasla oseba ali otrok, star 10 let ali več, in imate visok holesterol v krvi zaradi motnje, ki se pojavlja družinsko (homozigotna družinska hiperholesterolemija, HoDH). Zdravilo uporabljamo skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola.

- odrasla oseba z visokim holesterolom v krvi in potrjeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo (zgodovina srčnega infarkta, možganske kapi ali težav s krvnimi žilami). Zdravilo uporabljamo:
  - skupaj s statinom ali drugim zdravilom za zniževanje holesterola, če največji odmerek statina ne zniža koncentracije holesterola v zadostni meri.
  - samo ali skupaj z drugim zdravilom za zniževanje holesterola, če statini ne delujejo dobro ali jih ni mogoče uporabiti.

Zdravilo Repatha uporabljamo pri bolnikih, ki koncentracije holesterola ne morejo uravnati samo z dieto za zniževanje holesterola. Med uporabo tega zdravila se morate še naprej držati diete za zniževanje holesterola. Zdravilo Repatha pomaga pri preprečevanju srčnega infarkta, možganske kapi in določenih srčnih posegov za obnovitev krvnega pretoka v srce zaradi nalaganja maščobnih usedlin v arterijah (znano tudi kot aterosklerotična srčno-žilna bolezen).

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Repatha**

**Ne uporabljajte zdravila Repatha**, če ste alergični na evolokumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Repatha se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate bolezen jeter.

Z namenom izboljšanja sledljivosti tega zdravila mora zdravnik ali farmacevt zabeležiti ime in številko serije zdravila, ki ste ga prejeli, v vašo zdravstveno kartoteko. Poleg tega si lahko te podatke zabeležite tudi sami, če bi jih kdaj v prihodnosti potrebovali.

### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila Repatha je raziskana pri otrocih, starih 10 let ali več, zdravljenih zaradi heterozigotne ali homozigotne družinske hiperholesterolemije.

Uporaba zdravila Repatha ni raziskana pri otrocih, mlajših od 10 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Repatha**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Repatha ni preizkušeno pri nosečnicah. Ni znano, ali zdravilo Repatha škoduje nerojenemu otroku.

Ni znano, ali se zdravilo Repatha pojavi v materinem mleku.

Pomembno je, da zdravniku poveste, če dojite ali če nameravate dojiti. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj nehate dojiti ali naj nehate uporabljati zdravilo Repatha, upošteva koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Repatha za vas.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Repatha nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **Zdravilo Repatha vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### **3. Kako uporabljati zdravilo Repatha**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek je odvisen od osnovne bolezni:

- za odrasle s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo je odmerek ali 140 mg na vsaka dva tedna ali 420 mg enkrat na mesec.
- za otroke, stare 10 let ali več, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je odmerek 140 mg na vsaka dva tedna ali 420 mg enkrat na mesec.
- za odrasle ali otroke, stare 10 let ali več, s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je priporočeni začetni odmerek 420 mg enkrat na mesec. Zdravnik se lahko po 12 tednih odloči za povečanje odmerka na 420 mg na vsaka dva tedna. Če se zdravite tudi z aferezo, ki je podoben postopek kot dializa, pri katerem so iz krvi odstranjeni holesterol in druge maščobe, se lahko zdravnik odloči, da bo zdravljenje začel z odmerkom 420 mg na dva tedna, da se bo ujemalo z zdravljenjem z aferezo.
- za odrasle s potrjeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo (zgodovina srčnega infarkta, možganske kapi ali težav s krvnimi žilami), je odmerek ali 140 mg na vsaka dva tedna ali 420 mg enkrat na mesec.

Zdravilo Repatha se daje z injiciranjem pod kožo (subkutano).

Če zdravnik presodi, da si lahko zdravilo Repatha z avtomatskim odmernikom dajete sami ali vam ga daje oseba, ki skrbi za vas, morate vi ali oseba, ki skrbi za vas, opraviti usposabljanje o tem, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Repatha. Ne uporabljajte avtomatskega odmernika, dokler vam zdravnik ali medicinska sestra ne pokažeta, kako ga uporabljati. Priporočljivo je, da 10- do 13-letnike pri uporabi avtomatskega odmernika nadzira odrasla oseba.

Za informacije o shranjevanju, pripravi in uporabi avtomatskega odmernika zdravila Repatha doma glejte podrobna "Navodila za uporabo" na koncu tega navodila.

Pred začetkom jemanja zdravila Repatha morate biti na dieti za zniževanje holesterola. Diete za zniževanje holesterola se morate držati še naprej tudi med jemanjem zdravila Repatha.

Če vam je zdravnik predpisal zdravilo Repatha skupaj z drugimi zdravili za zniževanje holesterola, upoštevajte zdravnikova navodila za hkratno uporabo teh zdravil. V takšnem primeru morate prebrati tudi navodila za uporabo zdravil, ki jih uporabljate hkrati.

#### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Repatha, kot bi smeli**

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Repatha**

Zdravilo Repatha uporabite čim prej po izpuščenem odmerku. Potem se posvetujte z zdravnikom, ki vam bo povedal, kdaj naj uporabite naslednji odmerek; novi razpored uporabe upoštevajte natančno tako, kot vam je naročil zdravnik.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gripa (zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, izcedek iz nosu, kašelj in mrzlica)
- prehlad, na primer z izcedkom iz nosu, vnetjem žrela ali okužbo obnosnih votlin (nazofaringitis ali okužbe zgornjih dihal)
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- bolečine v hrbtu
- bolečine v sklepih (artralgija)
- bolečine v mišicah
- reakcije na mestu injiciranja, kot na primer podplutba, pordelost, krvavitev, bolečina ali zatekanje
- alergijske reakcije, vključno z izpuščaji
- glavobol

**Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- koprivke, rdeče, srbeče bulice na koži (koprivnica)
- gripi podobni simptomi

**Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- otekanje obraza, ust, jezika ali grla (angioedem)

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila Repatha

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Pred injiciranjem lahko zdravilo (vložek in avtomatski odmernik) pustite zunaj hladilnika, da doseže sobno temperaturo (do 25 °C). Tako bo injiciranje manj neprijetno. Ko ste zdravilo Repatha vzeli iz hladilnika, ga lahko shranjujete na sobni temperaturi (do 25 °C) v originalni škatli in ga morate uporabiti v 1 mesecu.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je spremenjene barve, ali vsebuje velike grude, kosme ali obarvane delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke.

O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Repatha

- Učinkovina je evolokumab. En vložek vsebuje 420 mg evolokumaba v 3,5 ml raztopine (120 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so prolin, koncentrirana očetna kislina, polisorbit 80, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

### Izgled zdravila Repatha in vsebina pakiranja

Zdravilo Repatha je bistra ali opalescentna raztopina, ki je brezbarvna do rumenkasta in praktično brez delcev.

Eno pakiranje vsebuje en vložek za enkratno uporabo, ki je pakiran skupaj z avtomatskim odmernikom za enkratno uporabo.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

#### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

#### Proizvajalec

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

#### Proizvajalec

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### 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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.**

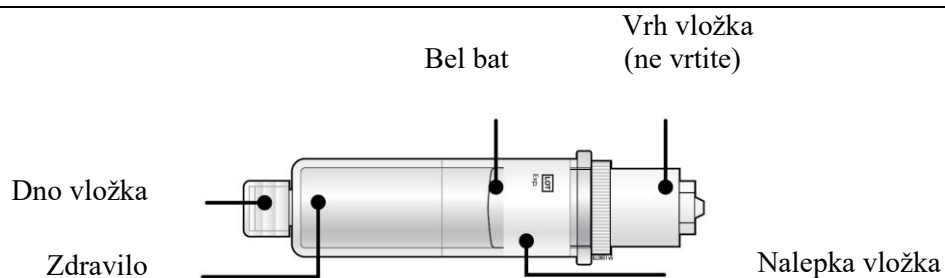
**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo:  
Avtomatski odmernik in vložek zdravila Repatha za enkratno uporabo

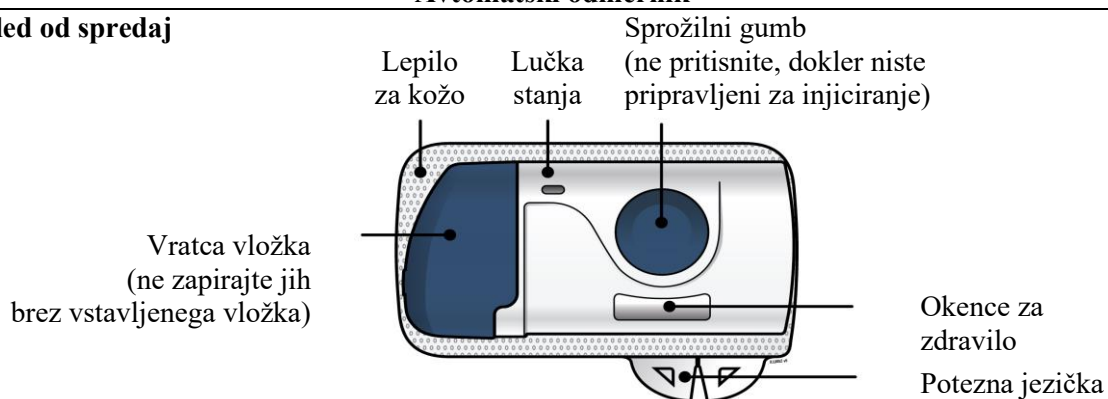
### Sestavni deli

#### Vložek

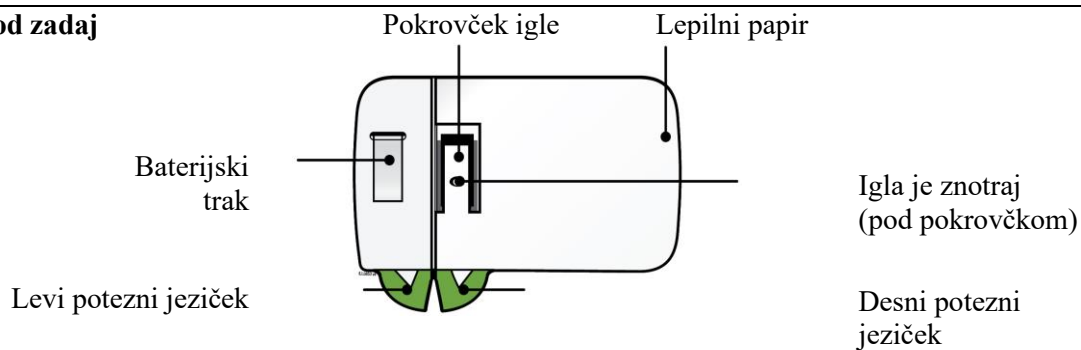


#### Avtomatski odmernik

##### Pogled od spredaj



##### Pogled od zadaj



**Pomembno:** Znotraj je igla.

## Pomembno

**Pred uporabo avtomatskega odmernika in vložka zdravila Repatha preberite te pomembne informacije:**

### **Shranjevanje avtomatskega odmernika in vložka**

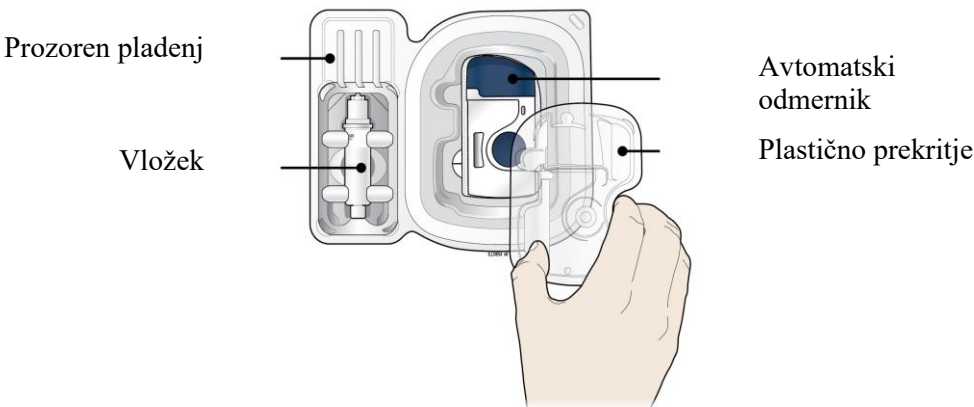
- Avtomatski odmernik in vložek shranjujte nedosegljiva otrokom!
- **Ne shranjujte** avtomatskega odmernika in vložka na veliki vročini ali hudem mrazu. Izogibajte se shranjevanju na primer v predalu avta ali njegovem prtljažniku. **Ne zamrzujte.**

### **Uporaba avtomatskega odmernika in vložka**

- Avtomatskega odmernika in vložka **ne stresajte.**
- **Ne jemljite** avtomatskega odmernika in vložka iz škatle ali prozornega pladnja, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- **Ne dotikajte** se sprožilnega gumba, dokler napolnjenega avtomatskega odmernika z vložkom ne položite na kožo in dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- Priporočljivo je, da uporabo avtomatskega odmernika in vložka pri otrocih, starih 13 let ali manj, nadzira odrasla oseba.
- Sprožilni gumb lahko pritisnete le enkrat. Če pride do napake, avtomatskega odmernika ni mogoče uporabiti.
- Avtomatskega odmernika in vložka **ne uporabite**, če je eden ali drugi padel na trdo površino. V takšnem primeru je lahko del avtomatskega odmernika ali vložka zlomljen, tudi če to ni vidno. Uporabite nov avtomatski odmernik in vložek.
- Avtomatskega odmernika in vložka **ne uporabljajte znova.** Avtomatski odmernik in vložek sta samo za enkratno uporabo.
- Pazite, da se avtomatski odmernik **ne zmoči** z vodo ali katero koli drugo tekočino. Vsebuje namreč elektroniko, ki se ne sme zmočiti.
- Avtomatski odmernik za subkutano injiciranje za enkratno uporabo je namenjen le za uporabo z vložkom.

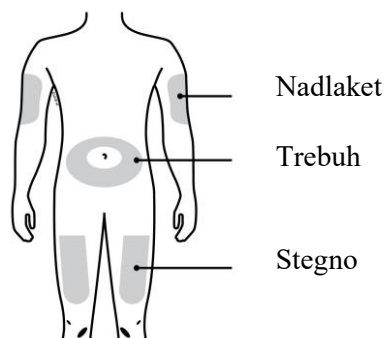
V primeru česar koli od zgoraj naštetega uporabite nov avtomatski odmernik in vložek. Na vaša vprašanja vam lahko odgovori zdravstveni delavec, seznanjen z zdravilom Repatha.

| 1. korak: Priprava                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Škatlo z avtomatskim odmernikom in vložkom vzemite iz hladilnika. Počakajte 45 minut.</b> |
| <p><b>Pomembno:</b> Pred injiciranjem počakajte vsaj 45 minut, da se avtomatski odmernik in vložek v škatli po naravni poti ogrejeta na sobno temperaturo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ne ogrevajte</b> vložka z viri toplote, na primer z vročo vodo ali v mikrovalovni pečici.</li> <li>• Avtomatskega odmernika in vložka <b>ne stresajte</b>.</li> <li>• Vložka <b>ne uporabite</b>, če se kateri od njegovih delov zdi počen ali zlomljen.</li> <li>• Zdravila <b>ne uporabite</b>, če je že pretekel datum izteka roka uporabnosti, natisnjen na nalepki škatle.</li> </ul> <p>V primeru česar koli od zgoraj naštetega uporabite nov avtomatski odmernik in vložek.</p> |                                                                                              |

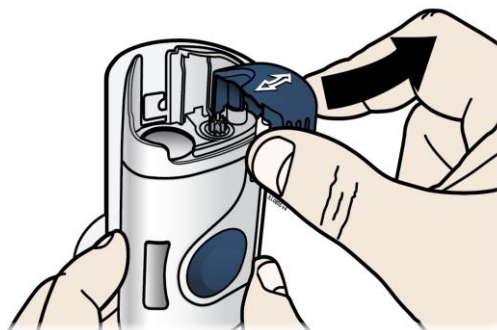
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Odprite škatlo in odlepите bel prekrivni papir. Odstranite prekritje avtomatskega odmernika s prozornega pladnja.</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                          |
| <p>Avtomatski odmernik in vložek pustite na prozornem pladnju, dokler niste pripravljeni na injiciranje.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ne dotikajte</b> se sprožilnega gumba, dokler avtomatski odmernik ni nameščen na kožo in dokler niste pripravljeni na injiciranje.</li> <li>• <b>Ne uporabite</b> avtomatskega odmernika in vložka, če bel prekrivni papir manjka ali je poškodovan.</li> </ul> |                                                                                                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>C</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Pripravite vse, kar potrebujete za injiciranje, in si nato roke temeljito umijte z milom in vodo.</b> |
| <p>Na čisto, dobro osvetljeno delovno površino položite:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prozoren pladenj, na katerem sta avtomatski odmernik in vložek,</li> <li>• alkoholne zložence,</li> <li>• kos vate ali zloženec iz gaze,</li> <li>• obliž,</li> <li>• vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov.</li> </ul>  |                                                                                                          |

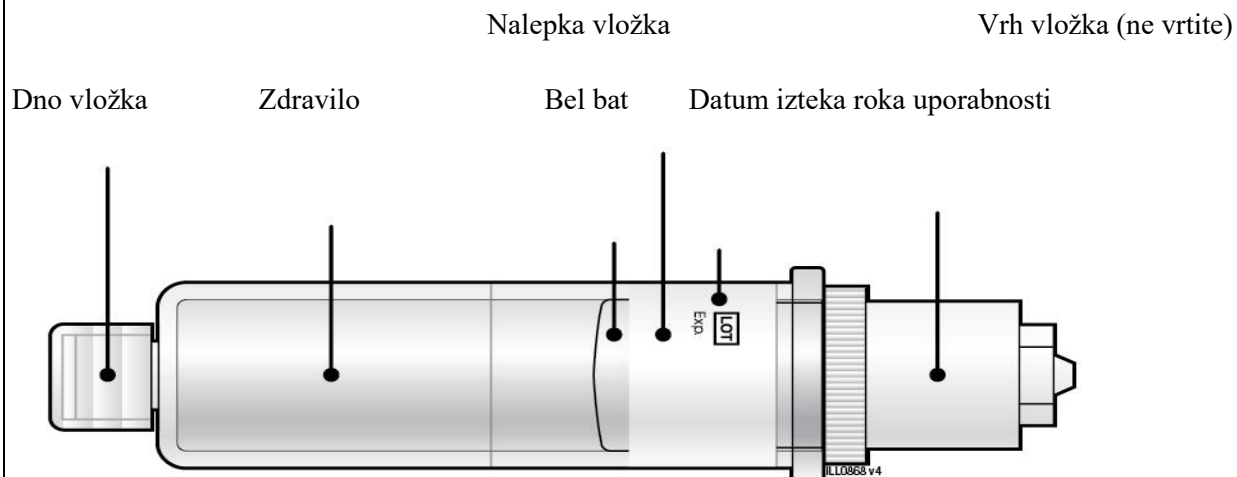
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Izberite mesto, kamor boste namestili avtomatski odmernik. Zunanji del nadlakta uporabite le v primeru, če vam injekcijo daje kdo drug. |
| <p><b>Uporabite lahko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stegno,</li> <li>• trebuh, razen 5-centimetrskega predela okrog popka,</li> <li>• zunanji del nadlakta (le če vam injekcijo da kdo drug).</li> </ul> <p>Očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se koža osuši.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tega predela se pred injiciranjem <b>ne dotikajte več</b>.</li> <li>• <b>Ne injicirajte</b> v predele kože, ki so občutljivi, podpluti, pordeli ali zatrdeli. Izognite se injiciranju v predele nagubane kože ali kožnih gub, predele, kjer so brazgotine, strije ali kožna znamenja, ali kjer je koža močno poraščena.</li> </ul> <p>Če želite uporabiti isto mesto za injiciranje, se prepričajte, da ne boste injicirali na isti točki kot prejšnjič.</p> <p><b>Pomembno: Za varno namestitev avtomatskega odmernika je pomembno, da uporabite trdno in ravno površino kože.</b></p> |                                                                                                                                         |



| 2. korak: Pripravite se                                                                  |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E                                                                                        | Odprite avtomatski odmernik tako, da vratca vložka zasukate v desno. Nato pustite vratca odprta. |
| <p>Ne <b>pritisnite</b> sprožilnega gumba, dokler niste pripravljeni na injiciranje.</p> |                                                                                                  |



**F Preglejte vložek.**

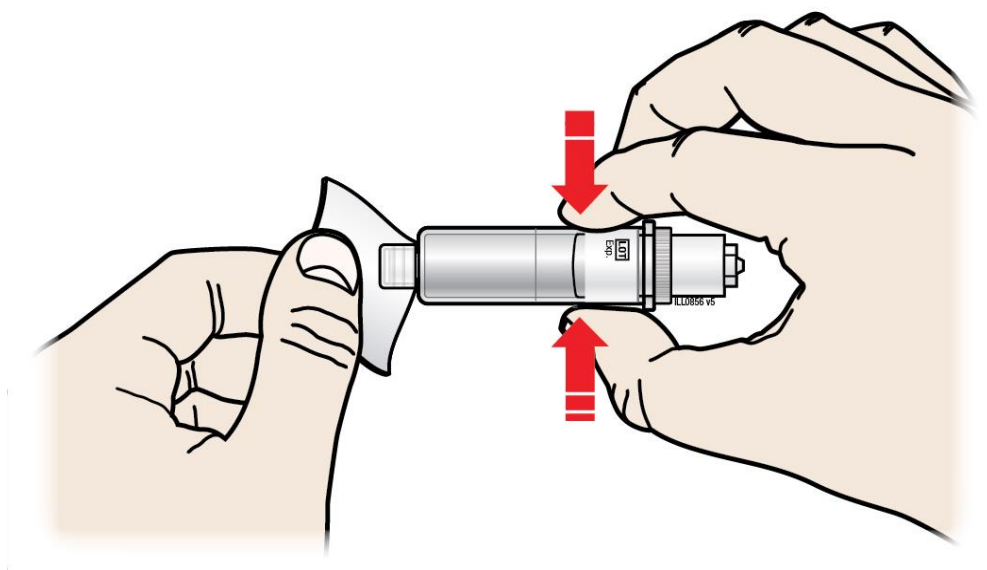


**Preverite, da je zdravilo v vložku bistro in brezbarvno do rahlo rumenkasto.**

- Če je zdravilo motno, obarvano ali vsebuje kosme ali delce, ga **ne uporabite**.
- Vložka **ne uporabite**, če se kateri od njegovih delov zdi počen ali zlomljen.
- Vložka **ne uporabite**, če delci vložka manjkajo ali niso dobro pritrjeni.
- Vložka **ne uporabite**, če mu je rok uporabnosti že potekel.

V primeru česar koli od zgoraj naštetega uporabite nov avtomatski odmernik in vložek.

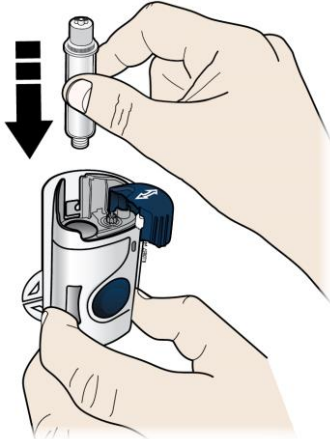
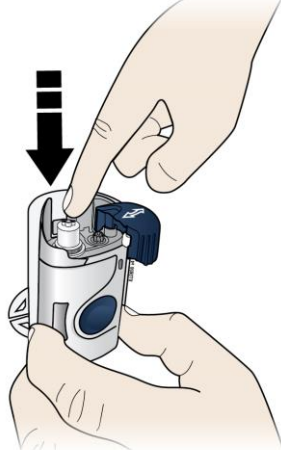
**G Očistite dno vložka.**

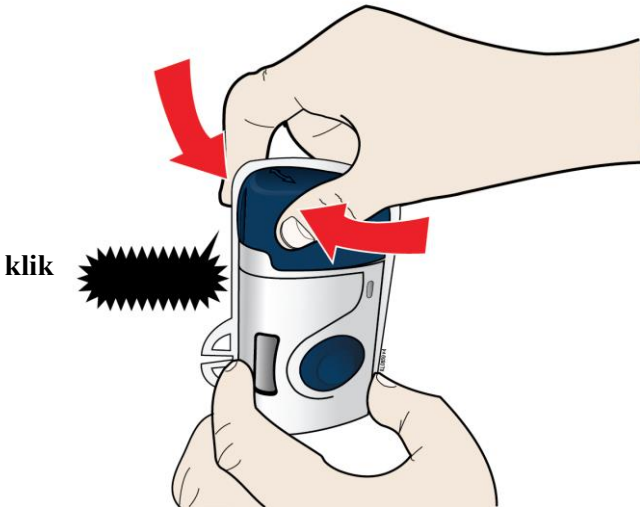


**Primate tukaj**

Z eno roko držite telo vložka in dno vložka očistite z alkoholnim zložencem.

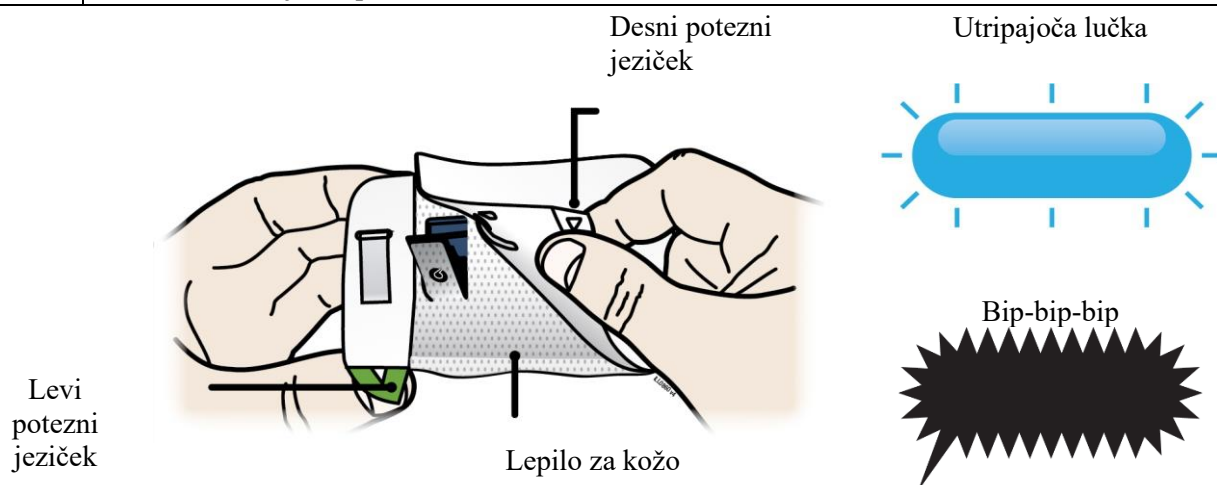
- Ko ste dno vložka očistili z alkoholnim zložencem, se ga **ne dotikajte več**.
- **Ne odstranite in ne vrtite** vrha ali dna vložka.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>H</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Očiščeni vložek vstavite v avtomatski odmernik in ga trdno pritisnite na vrhu, dokler ni dobro nameščen.</b> |
| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>Vložite vložek<br/>naravnost</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Čvrsto<br/>pritisnite<br/>dol</p> </div> </div> <p>Najprej vstavite dno vložka.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vložka <b>ne vstavite</b> več kot 5 minut pred injiciranjem. To lahko izsuši zdravilo.</li> <li>• <b>Ne dotikajte</b> se sprožilnega gumba, dokler napolnjenega avtomatskega odmernika ne namestite na kožo.</li> </ul> |                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Zasučite vratca v levo. Nato močno stisnite, da se zaprejo in zaskočijo.</b> |
| <p style="color: red; text-align: center;"><b>Dobro stisnite</b></p> <div style="text-align: center;">  <p>klik</p> </div> <p>Preden vratca zaprete, preverite, ali se vložek dobro prilega v avtomatski odmernik.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ne zaprite</b> vratc, če vložek ni vstavljen ali ni popolnoma vstavljen.</li> <li>• <b>Ne dotikajte</b> se sprožilnega gumba, dokler napolnjenega avtomatskega odmernika ne namestite na kožo.</li> </ul> <p><b>Pomembno:</b> Ko avtomatski odmernik napolnite, brez odlašanja nadaljujte z naslednjim korakom.</p> |                                                                                 |

### 3. korak: Injiciranje

**J** **Odlepите oba zelena potezna jezička, da se pokaže lepilo. Avtomatski odmernik je vklopljen, ko modra lučka stanja utripa.**

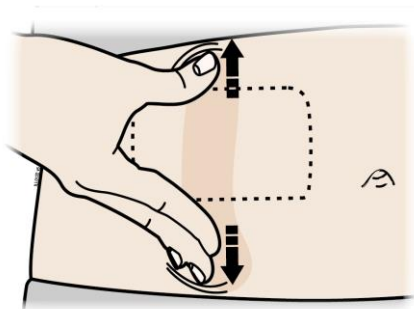


Da boste napolnjen avtomatski odmernik vklopili, morate odstraniti oba zelena potezna jezička. Slišali boste piskanje in videli utripajočo modro lučko stanja.

- **Ne dotikajte** se lepila za kožo.
- **Ne dotikajte** se sprožilnega gumba, dokler napolnjenega avtomatskega odmernika ne namestite na kožo.
- **Ne dotikajte** se predela pokrovčka igle in pazite, da ga ne onesnažite.
- **Ne položite** napolnjenega avtomatskega odmernika na telo, če rdeča lučka stanja utripa več kot 5 sekund.
- **Ne potegnite** lepljivega prekritja za kožo z avtomatskega odmernika.
- **Ne prepognite** lepila za kožo samega nase.

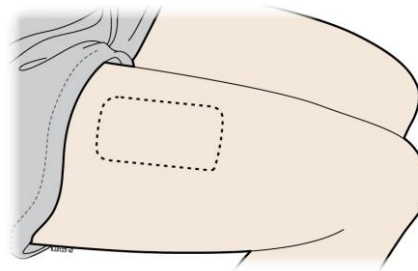
**K** **Za varno namestitev avtomatskega odmernika pripravite in očistite mesto injiciranja; izberite malo poraščen predel kože, ali predel obrijte. Uporabite trdno in ravno površino kože.**

Namestitev v predelu trebuha



Način z raztezanjem kože na trebuhu

Namestitev na stegnu



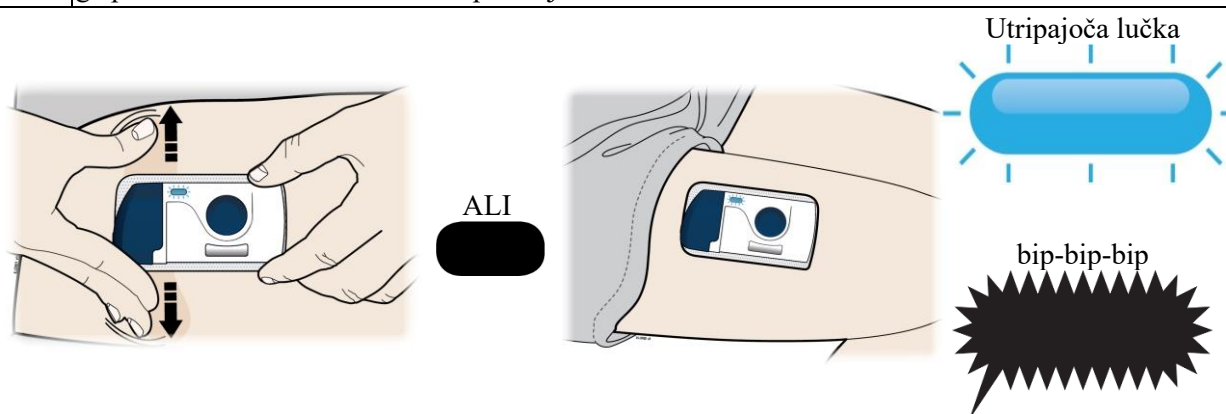
**Ne raztezajte** kože na stegnu

ALI



**Pomembno: Prilagodite telesno držo tako, da ne bo kožnih gub ali izboklin.**

|          |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>L</b> | Ko modra lučka utripa, je avtomatski odmernik pripravljen. <b>Držite kožo raztegnjeno</b> (samo pri načinu za trebuh). Primite napolnjen avtomatski odmernik tako, da boste videli modro lučko, in ga položite na kožo. Slišite lahko piskanje. |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

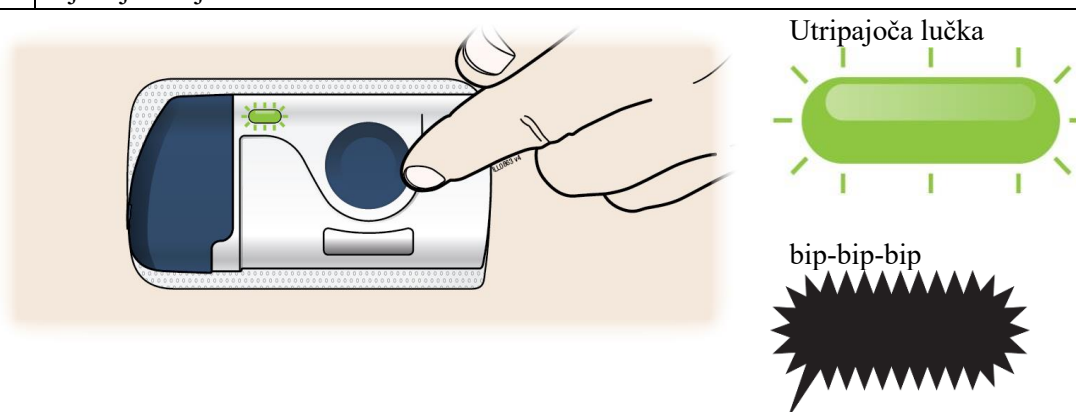


Napolnjen avtomatski odmernik bo ležal plosko na telesu. Poskrbite, da se lepilo v celoti prime na kožo. Pojdite s prstom okrog robov lepila za pritrditev.

Poskrbite, da oblačila ne bodo ovirala napolnjenega avtomatskega odmernika in da boste ves čas videli modro lučko.

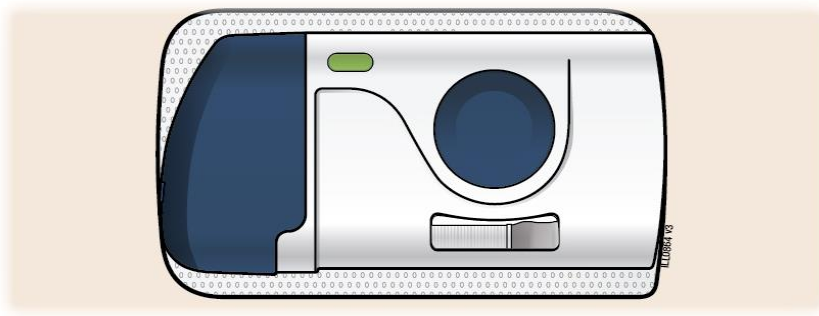
- **Ne poskušajte** premeščati napolnjenega avtomatskega odmernika, ko ste ga že namestili na kožo.

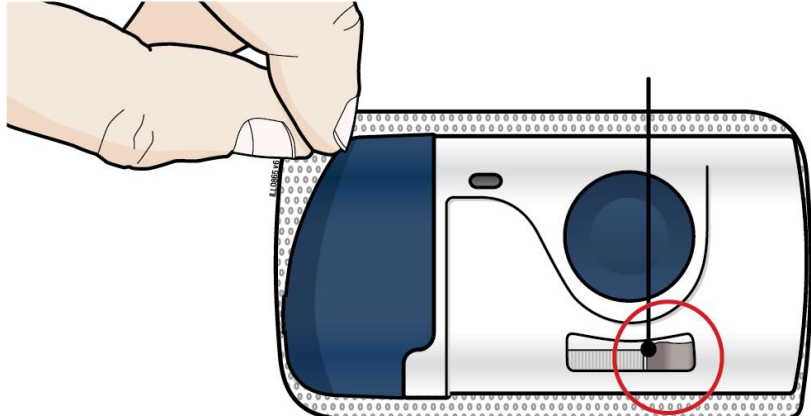
|          |                                                                                                                                           |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>M</b> | Čvrsto <b>pritisnite</b> sprožilni gumb <b>in ga izpustite</b> . Utripajoča zelena lučka in klik označujeta, da se je injiciranje začelo. |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



- Morda boste slišali zvok črpanja.
- Morda boste začutili vbod igle.
- Poskrbite, da boste videli zeleno utripajočo lučko stanja.
- Morda boste slišali piske, ki označujejo, da se je injiciranje začelo.

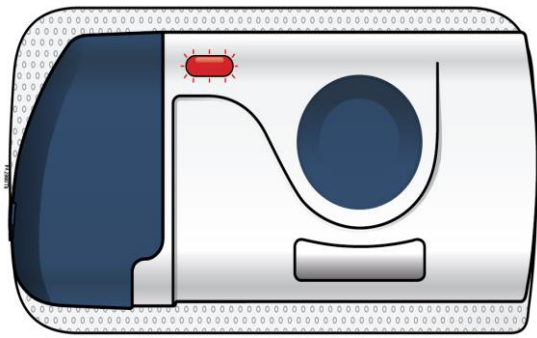
**Pomembno:** Če zdravilo izteka iz napolnjenega avtomatskega odmernika, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Injiciranje traja približno 5 minut. Ko je končano, začne lučka stanja svetiti stalno zeleno in pripomoček zapiska.</b> |
|  <p><b>V redu je, če med injiciranjem slišite začetek in konec zvoka črpanja.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Med postopkom injiciranja lahko izvajate zmerne telesne dejavnosti, na primer hodite, segate po stvareh ali se sklanjate.</li> </ul> <p><b>Injiciranje je končano, ko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se lučka stanja spremeni v stalno prižgano zeleno.</li> <li>Slišite več piskov.</li> </ul> |                                                                                                                            |
| <p>Utripajoča lučka</p>  <p>5 min</p>  <p>Stalno prižgana lučka</p>  <p>bip-bip-bip</p>                                                                                            |                                                                                                                            |

| 4. korak: Zaključek                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| O                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Ko je injiciranje končano, primite lepljivo prekritje in avtomatski odmernik previdno odlepите s kože. Po odstranitvi preverite okence zdravila. Zelena lučka mora biti zdaj ugasnjena.</b> |
| <p>Uporabljen bat</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                |
| <p>Lučka ugasnjena</p>  <p>bip-bip-bip</p>                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                |
| <p>Preverite, ali je okence za zdravilo povsem napolnjeno z uporabljenim batom in ali je stalno prižgana zelena lučka ugasnila; to pomeni da je bilo celotno zdravilo injicirano. Če bat ni napolnil okenca, se posvetujte z zdravnikom.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uporabljen avtomatski odmernik bo ob odstranitvi s kože zapiskal.</li> <li>Normalno je, da po odstranitvi avtomatskega odmernika na koži vidite nekaj kapljic tekočine.</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Zavržite uporabljen avtomatski odmernik v vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov.</b> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avtomatski odmernik vsebuje baterije, elektroniko in iglo.</li> <li>• Uporabljen avtomatski odmernik takoj po uporabi zavržite v vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov. Uporabljenega avtomatskega odmernika <b>ne odvrzite</b> med gospodinjske odpadke.</li> <li>• Z zdravstvenim delavcem se posvetujte o pravilnem odlaganju. Morda obstajajo lokalne smernice za odlaganje.</li> <li>• Uporabljenega vložka <b>ne odstranite</b> iz avtomatskega odmernika.</li> <li>• Avtomatskega odmernika <b>ne uporabite</b> ponovno.</li> <li>• Avtomatskega odmernika in vsebnika za odlaganje ostrih odpadkov <b>ne reciklirajte</b> in ju ne odvrzite med gospodinjske odpadke.</li> </ul> |     |
| <p><b>Pomembno:</b> Vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov vedno shranjujte nedosegljivega otrokom!</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                        |

|                                                                                                                                                               |                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Q</b>                                                                                                                                                      | <b>Preglejte mesto injiciranja.</b> |
| <p>Če opazite kri, na mesto injiciranja pritisnite s kosom vate ali zložencem iz gaze. Mesta injiciranja <b>ne drgnite</b>. Če je treba, namestite obliž.</p> |                                     |

| <b>Odpravljanje težav</b>                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Kaj storiti, če lučka stanja na napolnjenem avtomatskem odmerniku nenehno rdeče utripa in slišite piske.</p>                         |                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                       | <p>Opozorilna lučka utripa</p>  <p>bip-bip-bip-bip-bip</p>  |
| <p><b>Nehajte uporabljati</b> napolnjen avtomatski odmernik. Če imate avtomatski odmernik nameščen na telo, ga previdno odstranite.</p> |                                                                                                                                                                                                                                    |

| <b>Dodatni okoljski pogoji</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Območje relativne vlažnosti je od 15 % do 85 %.</p> <p>Višinski razpon je od -300 metrov do 3.500 metrov.</p> <p>Med injiciranjem mora biti avtomatski odmernik vsaj 30 cm odmaknjen od kakršne koli elektronske naprave, na primer od mobilnega telefona.</p> <p>Opozorilo: Ne posegajte v pripomoček.</p> <p>Temperaturno območje delovanja avtomatskega odmernika je od 15 °C do 40 °C.</p> <p><a href="http://www.devicepatents.com">www.devicepatents.com</a></p> |

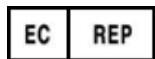
| <b>PREGLEDNICA SIMBOLOV</b>                                                                                                           |                                                                                                                       |                                                                                                                        |                                                                                                                   |                                                                                                                   |                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Ne uporabite, če je pakiranje poškodovano.</p> |  <p>Shranjujte na suhem mestu.</p> |  <p>Glejte Navodila za uporabo.</p> |  <p>Aplicirani del tipa BF</p> |  <p>Za enkratno uporabo.</p> |  <p>Sterilizirano z uporabo etilen-oksida.</p> |



0344



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



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