

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

Repatha е показан при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата:

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Repatha е показан при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия в комбинация с други понижаващи липидите лечения.

Ефектът на Repatha върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност все още не е установен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия при възрастни

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия при възрастни и юноши на възраст 12 години и повече

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

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, вижте точка 4.4 за пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст (възраст ≥ 65 години)

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Repatha при деца на възраст под 18 години не е установена при показанието първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия. Липсват данни.

Безопасността и ефикасността на Repatha при деца на възраст под 12 години не е установена при показанието хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Липсват данни.

Начин на приложение

Подкожно приложение.

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

Дозата от 420 mg веднъж месечно или веднъж на всеки 2 седмици трябва да се доставя с помощта на три предварително напълнени спринцовки, приложени последователно в рамките на 30 минути.

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

Всяка предварително напълнена спринцовка е само за еднократна употреба.

За указания относно приложението, вижте точка 6.6 и „Инструкциите за употреба”, приложени в картонената опаковка.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Пациенти с тежко бъбречно увреждане (определено като $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) не са проучвани (вж. точка 5.3). Repatha трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

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

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) не са проучвани (вж. точка 5.3). Repatha трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Сух естествен каучук

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

Съдържание на натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействията от типа лекарство-лекарство за Repatha.

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

Не са провеждани проучвания за фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия между Repatha и липидопонижаващи лекарства, освен статини и езетимиб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

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

Кърмене

Не е известно дали еволокумаб се екскретира в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

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

Фертилитет

Няма данни за ефекта на еволокумаб върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват ефекти върху крайните точки за фертилитета при много по-високи нива на експозиция [площ под кривата „концентрация-време“ (AUC)], отколкото при пациенти, получаващи еволокумаб в доза 420 mg веднъж месечно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Reratha не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на основните изпитвания при първична хиперхолестеролемиа и смесена дислипидемиа в препоръчителните дози, са назофарингит (4,8%), инфекция на горните дихателни пътища (3,2%), болка в гърба (3,1%), артралгия (2,2%), грип (2,3%), и гадене (2,1%). Профилът на безопасност при популацията с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа е в съответствие с този при популацията с първична хиперхолестеролемиа и смесена дислипидемиа.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени в основните контролирани клинични изпитвания при пациенти с първична хиперхолестеролемиа и смесена дислипидемиа и хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа са изброени по системо-органен клас и честота в таблица 1 по-долу, с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции при Repatha

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

¹Вижте раздел „Описание на избрани нежелани реакции”

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

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

Педиатрична популация

Опитът с Repatha при педиатрични пациенти е ограничен. Четиринадесет пациенти на възраст ≥ 12 до < 18 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са включени в клиничните изпитвания. Не е наблюдавана разлика в безопасността между юноши и възрастни пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Безопасността и ефикасността на Repatha при педиатрични пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия не е установена.

Популация в старческа възраст

Въпреки, че не са наблюдавани проблеми с безопасността при пациенти на възраст над 75 години, данните за тази възрастова подгрупа са ограничени.

От общо 6026 пациенти в клиничните изпитвания с Repatha, 1779 (30%) са на възраст ≥ 65 години, а 223 (4%) са на възраст ≥ 75 години. Не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между тези пациенти и по-млади пациенти.

Имуногенност

При клиничните изпитвания, 0,1% от пациентите (7 от 4 846 пациенти с първична хиперлипидемия и смесена дислипидемия и 0 от 80 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия), лекувани с най-малко една доза Repatha, са били положителни за поява на свързващи антитела (4 от тези пациенти са имали преходни антитела). Пациентите, чийто серум е бил положителен за свързващи антитела, са изследвани допълнително за неутрализиращи антитела, като нито един от пациентите не е дал положителен резултат за неутрализиращи антитела. Наличието на свързващи антитела срещу еволокумаб не повлиява фармакокинетичния профил, клиничния отговор или безопасността на Repatha.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

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

Схеми с подкожно приложение на 140 mg на всеки две седмици и 420 mg веднъж месечно са равностойни по отношение на средното понижаване на LDL-C (средата на седмици 10 и 12), и водят съответно до -72% и -57% от изходното ниво в сравнение с плацебо. Лечението с Repatha води до подобно понижаване на LDL-C, когато се използва самостоятелно или в комбинация с друга терапия за понижаване на липидите. Ефектът от понижаването на LDL-C е продължителен, най-голямата продължителност е била 112 седмици.

Клинична ефикасност при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

Намаляване на LDL-C приблизително с 55% до 75% се постига с Repatha още на 1^{-та} седмица и

се поддържа в хода на дългосрочно лечение. Максимален отговор като цяло се постига в рамките на 1 до 2 седмици след приложение на 140 mg на всеки 2 седмици и 420 mg веднъж месечно.

При 80-85% от всички пациенти, лекувани с която и да е доза, Repatha показва намаляване средно $\geq 50\%$ на LDL-C на седмици 10 и 12. До 99% от пациентите, лекувани с която и да е доза на Repatha постигат средни стойности на LDL-C $< 2,6$ mmol/l и до 95% постигат средни стойности на LDL-C $< 1,8$ mmol/l на седмици 10 и 12.

Repatha и в двете дози е ефективен при всички подгрупи в сравнение с плацебо и езетимиб, без да са наблюдавани съществени различия между подгрупите като възраст, раса, пол, регион, индекс на телесна маса, риск според Националната обучителна програма за холестерола, тютюнопушене в момента, изходни рискови фактори за коронарна болест на сърцето (ИБС), фамилна анамнеза за преждевременна ИБС, статус на глюкозен толеранс (т.е. заразен диабет тип 2, метаболитен синдром или нито едно от двете), хипертония, доза на статина и интензитет, несвързан изходен PCSK9, изходни стойности на LDL-C и изходни стойности на триглицеридите (TG).

Repatha намалява LDL-C, не-HDL-C, Apo B, TC, Lp(a), VLDL-C, TG, TC/HDL-C, и ApoB/ApoA1 и повишава HDL-C при пациенти със смесена дислипидемия.

Repatha има по-добър ефект от езетимиб при намаляване на LDL-C, TC, ApoB, не-HDL-C, Lp(a), TC/HDL-C, и ApoB/ApoA1.

Комбинация със статин и статин с други липидопонижаващи лечения

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

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

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

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

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не-HDL-C (%)	Аро В (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	АроА 1 (%)	Съотношение TC/HDL-C %	Съотношение АроВ/АроА1 %
LAPLACE-2 (HMD) (комбинираните групи розувастатин, симвастатин и аторвастатин)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75, -69)	-60 ^b (-63, -58)	-56 ^b (-58, -53)	-41 ^b (-43, -39)	-30 ^b (-35, -25)	-18 ^b (-23, -14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, -13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, -42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-23 ^b (-29, -16)	8 ^b (4, 12)	-23 ^b (-29, -15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

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

Пациенти с непоносимост към статини

GAUSS-2 е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, контролирано с езетимиб 12-седмично проучване при 307 пациенти, които са с непоносимост към статин или с непоносимост към ефективна доза статин. Repatha значимо намалява LDL-C, в сравнение с езетимиб (p < 0,001). Repatha значително намалява TC, АроВ, не-HDL-C, TC/HDL-C, АроВ/АроА1 и Lp(a), от изходното ниво до средна стойност на седмица 10 и 12, в сравнение с езетимиб (p < 0,001) (вж. таблица 3).

Лечение без статин

MENDEL-2 е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, контролирано с плацебо и езетимиб 12-седмично проучване на Repatha при 614 пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия. Repatha значимо намалява LDL-C от изходното ниво до средна стойност на седмица 10 и 12, в сравнение с плацебо и езетимиб (p < 0,001). Repatha значимо намалява TC, АроВ, не-HDL-C, TC/HDL-C, АроВ/АроА1 и Lp(a), от изходното ниво до средна стойност на седмица 10 и 12, в сравнение с плацебо и езетимиб (p < 0,001) (вж. таблица 3).

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

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не - HDL-C (%)	Аро В (%)	ТС (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	АроА1 (%)	Съотношение TC/HDL-C %	Съотношение АроВ/АроА1 %
LAPLACE-2 (HMD) (комбинираните групи аторвастатин)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 ^c (-50, -37)	-34 ^c (-39, -30)	-34 ^c (-38, -30)	-23 ^c (-26, -19)	-30 ^c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, -23)	-38 ^c (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, -5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (непоносимост към статини)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (лечение при липса на статин)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

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

Дългосрочна ефикасност при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

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

Repatha значимо намалява ТС, АроВ, не-HDL-C, ТС/HDL-C, АроВ/АроА1, VLDL-C, TG и Lp(a), и повишава HDL-C и АроА1 на седмица 52 в сравнение с плацебо (p < 0,001) (таблица 4).

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

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не-HDL-C (%)	Аро В (%)	ТС (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	АроА1 (%)	Съотношение TC/HDL-C %	Съотношение АроВ/АроА1 %
DESCARTES	420 mg QM (N=599)	-59 ^b (-64, -55)	-50 ^b (-54, -46)	-44 ^b (-48, -41)	-33 ^b (-36, -31)	-22 ^b (-26, -19)	-29 ^b (-40, -18)	5 ^b (3, 8)	-12 ^b (-17, -6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, -34)	-46 ^b (-50, -43)

Легенда: QM = веднъж месечно, ^a номинална р стойност < 0,001 при сравнение с плацебо, ^b р стойност < 0,001 при сравнение с плацебо.

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

Общо 1 324 пациенти са включени в OSLER. Repatha 420 mg веднъж месечно значимо намалява LDL-C от изходното ниво до седмица 12 и седмица 52, в сравнение с контрола (номинална $p < 0,001$). Ефектите от лечението се запазват в продължение на 124 седмици, както се вижда от LDL-C от седмица 12 в основното проучване до седмица 112 в отвореното разширено проучване. Общо 2 928 пациенти са включени в OSLER-2. Repatha значимо намалява LDL-C от изходното ниво до седмица 12, в сравнение с контрола (номинална $p < 0,001$). Ефектите от лечението се запазват, както се вижда от LDL-C от седмица 12 до седмица 24 в отвореното разширено проучване. Repatha значимо намалява TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG и Lp(a), и повишава HDL-C и ApoA1 от изходното ниво до седмица 52 в OSLER и до седмица 24 в OSLER-2, в сравнение с контрола (номинална $p < 0,001$). LDL-C и другите липидни показатели се връщат към изходните стойности в рамките на 12 седмици след прекратяване на Repatha в началото на OSLER или OSLER-2 без данни за ребаунд ефект.

TAUSSIG е текущо многоцентрово, отворено, 5-годишно разширено проучване за оценка на дългосрочната безопасност и ефикасност на Repatha като допълнение към други липидопонижаващи лечения при пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия, включително хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Общо 102 пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия и 96 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са включени в TAUSSIG. Всички пациенти в проучването са били лекувани първоначално с Repatha 420 mg веднъж месечно, с изключение на тези, получаващи афереза при включването, които са започнали с Repatha 420 mg веднъж на всеки 2 седмици. Честотата на прилагане при пациенти, които не са на афереза може да се титрира до 420 mg веднъж на всеки 2 седмици въз основа на LDL-C отговора и нивата на PCSK9. Продължителната употреба на Repatha показва траен ефект от лечението, както се вижда от намаляването на LDL-C при пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия (таблица 5).

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

Таблица 5: Ефект на Repatha върху LDL-C при пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия – средна процентна промяна от изходното ниво до OLE седмица 36

Популация пациенти (N)	OLE седмица 12 (n = 16)	OLE седмица 24 (n = 8)	OLE седмица 36 (n = 5)
Тежка FH (N = 102)	-47	-45	-48

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

Клиничната значимост, включително дългосрочна безопасност на задържащите се много ниски нива на LDL C (т.е. $< 0,65 \text{ mmol/l}$ [$< 25 \text{ mg/dl}$]) все още не са установени. Наличните данни показват, че няма клинично значими разлики между профилите на безопасност на пациенти с нива на LDL-C $< 0,65 \text{ mmol/l}$ и тези с по-високи нива на LDL-C, вижте точка 4.8.

Клинична ефикасност при хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

TESLA е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо контролирано 12-седмично проучване при 49 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 12 до 65 години. Repatha 420 mg веднъж месечно, като допълнение към други липидопонижаващи лечения (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини), значимо намалява LDL-C и ApoB на седмица 12 в сравнение с плацебо ($p < 0,001$) (таблица 6). Промените в другите липидни показатели (TC, не-HDL-C, TC/HDL-C, и ApoB/ApoA1) също са демонстративни за лечебния ефект от приложението на Repatha при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Таблица 6: Ефекти от лечението с Repatha в сравнение с плацебо при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия – средна процентна промяна от изходното ниво до седмица 12 (%), CI 95%

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Съотношение TC/HDL-C %	Съотношение ApoB/ApoA1 %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 ^b (-45, -19)	-30 ^a (-42, -18)	-23 ^b (-35, -11)	-27 ^a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, -16)	-26 ^a (-38, -14)	-28 ^a (-39, -17)

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

Дългосрочна ефикасност при хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В TAUSSIG, дългосрочната употреба на Repatha показва траен ефект от лечението, както се вижда от намаляването на LDL-C с приблизително 20% до 30% при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, които не са на афереза и с приблизително 15% до 25% при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия на афереза (таблица 7). Промените в другите липидни показатели (TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, и ApoB/ApoA1) също демонстрират траен ефект от продължителното приложение на Repatha при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Намаляването на LDL-C и промените в другите липидни показатели при 13 пациенти в юношеска възраст (на възраст ≥ 12 до < 18 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са сравними с тези при общата популация пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Таблица 7: Ефект на Repatha върху LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия - средна процентна промяна от изходното ниво до OLE седмица 36

Популация пациенти (N)	OLE седмица 12	OLE седмица 24	OLE седмица 36
HoFH (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Без афереза (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Афереза (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

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

Ефектът на Repatha върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност все още не е установен.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Repatha във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на смесена дислипидемия.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Repatha в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на повишен холестерол.

Има ограничени данни за употребата на Repatha в педиатричната популация. Четиринадесет юноши на възраст ≥ 12 до < 18 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са били включени в клиничните изпитвания. Не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността между юноши и възрастни пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

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

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

Биотрансформация

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

Елиминирание

Еволокумаб има ефективен полуживот от 11 до 17 дни.

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

Линейност/нелинейност

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

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

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Популационен фармакокинетичен анализ на интегрирани данни от клиничните изпитвания с Repatha не установи разлика във фармакокинетиката на еволокумаб при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, в сравнение с пациенти без бъбречно увреждане. Repatha не е изпитван при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

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

Телесно тегло

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

Други специални популации

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

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

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка е изработена от сух естествен

каучук (производно на латекс, вж. точка 4.4).

Опаковка с една предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът трябва да се провери преди приложение. Не инжектирайте разтвора, ако съдържа видими частици, или е мътен или с променен цвят. За да се избегне болка в мястото на инжектиране, оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура (до 25°C) преди инжектиране. Инжектирайте цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/001

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) (Sureclick).

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

Repatha е показан при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата:

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Repatha е показан при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия в комбинация с други понижаващи липидите лечения.

Ефектът на Repatha върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност все още не е установен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия при възрастни

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия при възрастни и юноши на възраст 12 години и повече

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

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, вижте точка 4.4 за пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст (възраст ≥ 65 години)

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Repatha при деца на възраст под 18 години не е установена при показанието първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия. Липсват данни.

Безопасността и ефикасността на Repatha при деца на възраст под 12 години не е установена при показанието хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Липсват данни.

Начин на приложение

Подкожно приложение.

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

Дозата от 420 mg веднъж месечно или веднъж на всеки 2 седмици трябва да се доставя с помощта на три предварително напълнени писалки, приложени последователно в рамките на 30 минути.

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

Всяка предварително напълнена писалка е само за еднократна употреба.

За указания относно приложението, вижте точка 6.6 и „Инструкциите за употреба”, приложени в картонената опаковка.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Пациенти с тежко бъбречно увреждане (определено като $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) не са проучвани (вж. точка 5.3). Repatha трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

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

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) не са проучвани (вж. точка 5.3). Repatha трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Сух естествен каучук

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

Съдържание на натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействията от типа лекарство-лекарство за Repatha.

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

Не са провеждани проучвания за фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия между Repatha и липидопонижаващи лекарства, освен статини и езетимиб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

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

Кърмене

Не е известно дали еволокумаб се екскретира в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

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

Фертилитет

Няма данни за ефекта на еволокумаб върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват ефекти върху крайните точки за фертилитета при много по-високи нива на експозиция [площ под кривата „концентрация-време“ (AUC)], отколкото при пациенти, получаващи еволокумаб в доза 420 mg веднъж месечно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Reratha не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на основните изпитвания при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия в препоръчителните дози, са назофарингит (4,8%), инфекция на горните дихателни пътища (3,2%), болка в гърба (3,1%), артралгия (2,2%), грип (2,3%), и гадене (2,1%). Профилът на безопасност при популацията с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е в съответствие с този при популацията с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени в основните контролирани клинични изпитвания при пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия и хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са изброени по системо-органен клас и честота в таблица 1 по-долу, с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции при Repatha

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

¹Вижте раздел „Описание на избрани нежелани реакции”

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

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

Педиатрична популация

Опитът с Repatha при педиатрични пациенти е ограничен. Четиринадесет пациенти на възраст ≥ 12 до < 18 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са включени в клиничните изпитвания. Не е наблюдавана разлика в безопасността между юноши и възрастни пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Безопасността и ефикасността на Repatha при педиатрични пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия не е установена.

Популация в старческа възраст

Въпреки, че не са наблюдавани проблеми с безопасността при пациенти на възраст над 75 години, данните за тази възрастова подгрупа са ограничени.

От общо 6026 пациенти в клиничните изпитвания с Repatha, 1779 (30%) са на възраст ≥ 65 години, а 223 (4%) са на възраст ≥ 75 години. Не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между тези пациенти и по-млади пациенти.

Имуногенност

При клиничните изпитвания, 0,1% от пациентите (7 от 4 846 пациенти с първична хиперлипидемия и смесена дислипидемия и 0 от 80 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия), лекувани с най-малко една доза Repatha, са били положителни за поява на свързващи антитела (4 от тези пациенти са имали преходни антитела). Пациентите, чийто серум е бил положителен за свързващи антитела, са изследвани допълнително за неутрализиращи антитела, като нито един от пациентите не е дал положителен резултат за неутрализиращи антитела. Наличието на свързващи антитела срещу еволокумаб не повлиява фармакокинетичния профил, клиничния отговор или безопасността на Repatha.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

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

Схеми с подкожно приложение на 140 mg на всеки две седмици и 420 mg веднъж месечно са равностойни по отношение на средното понижаване на LDL-C (средата на седмици 10 и 12), и водят съответно до -72% и -57% от изходното ниво в сравнение с плацебо. Лечението с Repatha води до подобно понижаване на LDL-C, когато се използва самостоятелно или в комбинация с друга терапия за понижаване на липидите. Ефектът от понижаването на LDL-C е продължителен, най-голямата продължителност е била 112 седмици.

Клинична ефикасност при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

Намаляване на LDL-C приблизително с 55% до 75% се постига с Repatha още на 1^{-та} седмица и

се поддържа в хода на дългосрочно лечение. Максимален отговор като цяло се постига в рамките на 1 до 2 седмици след приложение на 140 mg на всеки 2 седмици и 420 mg веднъж месечно.

При 80-85% от всички пациенти, лекувани с която и да е доза, Repatha показва намаляване средно $\geq 50\%$ на LDL-C на седмици 10 и 12. До 99% от пациентите, лекувани с която и да е доза на Repatha постигат средни стойности на LDL-C $< 2,6$ mmol/l и до 95% постигат средни стойности на LDL-C $< 1,8$ mmol/l на седмици 10 и 12.

Repatha и в двете дози е ефективен при всички подгрупи в сравнение с плацебо и езетимиб, без да са наблюдавани съществени различия между подгрупите като възраст, раса, пол, регион, индекс на телесна маса, риск според Националната обучителна програма за холестерола, тютюнопушене в момента, изходни рискови фактори за коронарна болест на сърцето (ИБС), фамилна анамнеза за преждевременна ИБС, статус на глюкозен толеранс (т.е. заразен диабет тип 2, метаболитен синдром или нито едно от двете), хипертония, доза на статина и интензитет, несвързан изходен PCSK9, изходни стойности на LDL-C и изходни стойности на триглицеридите (TG).

Repatha намалява LDL-C, не-HDL-C, Apo B, TC, Lp(a), VLDL-C, TG, TC/HDL-C, и ApoB/ApoA1 и повишава HDL-C при пациенти със смесена дислипидемия.

Repatha има по-добър ефект от езетимиб при намаляване на LDL-C, TC, ApoB, не-HDL-C, Lp(a), TC/HDL-C, и ApoB/ApoA1.

Комбинация със статин и статин с други липидопонижаващи лечения

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

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

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

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

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не-HDL-C (%)	Аро В (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	АроА 1 (%)	Съотношение TC/HDL-C %	Съотношение АроВ/АроА1 %
LAPLACE-2 (HMD) (комбинираните групи розувастатин, симвастатин и аторвастатин)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75, -69)	-60 ^b (-63, -58)	-56 ^b (-58, -53)	-41 ^b (-43, -39)	-30 ^b (-35, -25)	-18 ^b (-23, -14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, -13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, -42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-23 ^b (-29, -16)	8 ^b (4, 12)	-23 ^b (-29, -15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

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

Пациенти с непоносимост към статини

GAUSS-2 е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, контролирано с езетимиб 12-седмично проучване при 307 пациенти, които са с непоносимост към статин или с непоносимост към ефективна доза статин. Repatha значимо намалява LDL-C, в сравнение с езетимиб (p < 0,001). Repatha значително намалява TC, АроВ, не-HDL-C, TC/HDL-C, АроВ/АроА1 и Lp(a), от изходното ниво до средна стойност на седмица 10 и 12, в сравнение с езетимиб (p < 0,001) (вж. таблица 3).

Лечение без статин

MENDEL-2 е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, контролирано с плацебо и езетимиб 12-седмично проучване на Repatha при 614 пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия. Repatha значимо намалява LDL-C от изходното ниво до средна стойност на седмица 10 и 12, в сравнение с плацебо и езетимиб (p < 0,001). Repatha значимо намалява TC, АроВ, не-HDL-C, TC/HDL-C, АроВ/АроА1 и Lp(a), от изходното ниво до средна стойност на седмица 10 и 12, в сравнение с плацебо и езетимиб (p < 0,001) (вж. таблица 3).

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

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не - HDL-C (%)	Аро В (%)	ТС (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	АроА1 (%)	Съотношение TC/HDL-C %	Съотношение АроВ/АроА1 %
LAPLACE-2 (HMD) (комбинираните групи аторвастатин)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 ^c (-50, -37)	-34 ^c (-39, -30)	-34 ^c (-38, -30)	-23 ^c (-26, -19)	-30 ^c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, -23)	-38 ^c (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, -5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (непоносимост към статини)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (лечение при липса на статин)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

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

Дългосрочна ефикасност при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

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

Repatha значимо намалява ТС, АроВ, не-HDL-C, ТС/HDL-C, АроВ/АроА1, VLDL-C, TG и Lp(a), и повишава HDL-C и АроА1 на седмица 52 в сравнение с плацебо (p < 0,001) (таблица 4).

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

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не-HDL-C (%)	Аро В (%)	ТС (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	АроА1 (%)	Съотношение TC/HDL-C %	Съотношение АроВ/АроА1 %
DESCARTES	420 mg QM (N=599)	-59 ^b (-64, -55)	-50 ^b (-54, -46)	-44 ^b (-48, -41)	-33 ^b (-36, -31)	-22 ^b (-26, -19)	-29 ^b (-40, -18)	5 ^b (3, 8)	-12 ^b (-17, -6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, -34)	-46 ^b (-50, -43)

Легенда: QM = веднъж месечно, ^a номинална р стойност < 0,001 при сравнение с плацебо, ^b р стойност < 0,001 при сравнение с плацебо.

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

Общо 1 324 пациенти са включени в OSLER. Repatha 420 mg веднъж месечно значимо намалява LDL-C от изходното ниво до седмица 12 и седмица 52, в сравнение с контрола (номинална $p < 0,001$). Ефектите от лечението се запазват в продължение на 124 седмици, както се вижда от LDL-C от седмица 12 в основното проучване до седмица 112 в отвореното разширено проучване. Общо 2 928 пациенти са включени в OSLER-2. Repatha значимо намалява LDL-C от изходното ниво до седмица 12, в сравнение с контрола (номинална $p < 0,001$). Ефектите от лечението се запазват, както се вижда от LDL-C от седмица 12 до седмица 24 в отвореното разширено проучване. Repatha значимо намалява TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG и Lp(a), и повишава HDL-C и ApoA1 от изходното ниво до седмица 52 в OSLER и до седмица 24 в OSLER-2, в сравнение с контрола (номинална $p < 0,001$). LDL-C и другите липидни показатели се връщат към изходните стойности в рамките на 12 седмици след прекратяване на Repatha в началото на OSLER или OSLER-2 без данни за ребаунд ефект.

TAUSSIG е текущо многоцентрово, отворено, 5-годишно разширено проучване за оценка на дългосрочната безопасност и ефикасност на Repatha като допълнение към други липидопонижаващи лечения при пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия, включително хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Общо 102 пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия и 96 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са включени в TAUSSIG. Всички пациенти в проучването са били лекувани първоначално с Repatha 420 mg веднъж месечно, с изключение на тези, получаващи афереза при включването, които са започнали с Repatha 420 mg веднъж на всеки 2 седмици. Честотата на прилагане при пациенти, които не са на афереза може да се титрира до 420 mg веднъж на всеки 2 седмици въз основа на LDL-C отговора и нивата на PCSK9. Продължителната употреба на Repatha показва траен ефект от лечението, както се вижда от намаляването на LDL-C при пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия (таблица 5).

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

Таблица 5: Ефект на Repatha върху LDL-C при пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия – средна процентна промяна от изходното ниво до OLE седмица 36

Популация пациенти (N)	OLE седмица 12 (n = 16)	OLE седмица 24 (n = 8)	OLE седмица 36 (n = 5)
Тежка FH (N = 102)	-47	-45	-48

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

Клиничната значимост, включително дългосрочна безопасност на задържащите се много ниски нива на LDL C (т.е. $< 0,65 \text{ mmol/l}$ [$< 25 \text{ mg/dl}$]) все още не са установени. Наличните данни показват, че няма клинично значими разлики между профилите на безопасност на пациенти с нива на LDL-C $< 0,65 \text{ mmol/l}$ и тези с по-високи нива на LDL-C, вижте точка 4.8.

Клинична ефикасност при хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

TESLA е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо контролирано 12-седмично проучване при 49 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа на възраст от 12 до 65 години. Repatha 420 mg веднъж месечно, като допълнение към други липидопонижаващи лечения (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини), значимо намалява LDL-C и ApoB на седмица 12 в сравнение с плацебо ($p < 0,001$) (таблица 6). Промените в другите липидни показатели (TC, не-HDL-C, TC/HDL-C, и ApoB/ApoA1) също са демонстративни за лечебния ефект от приложението на Repatha при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа.

Таблица 6: Ефекти от лечението с Repatha в сравнение с плацебо при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа – средна процентна промяна от изходното ниво до седмица 12 (%), CI 95%

Проучване	Схема на прилагане	LDL-C (%)	Не-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Съотношение TC/HDL-C %	Съотношение ApoB/ApoA1 %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 ^b (-45, -19)	-30 ^a (-42, -18)	-23 ^b (-35, -11)	-27 ^a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, -16)	-26 ^a (-38, -14)	-28 ^a (-39, -17)

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

Дългосрочна ефикасност при хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

В TAUSSIG, дългосрочната употреба на Repatha показва траен ефект от лечението, както се вижда от намаляването на LDL-C с приблизително 20% до 30% при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, които не са на афереза и с приблизително 15% до 25% при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа на афереза (таблица 7). Промените в другите липидни показатели (TC, ApoB, не-HDL-C, TC/HDL-C, и ApoB/ApoA1) също демонстрират траен ефект от продължителното приложение на Repatha при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. Намаляването на LDL-C и промените в другите липидни показатели при 13 пациенти в юношеска възраст (на възраст ≥ 12 до < 18 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа са сравними с тези при общата популация пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа.

Таблица 7: Ефект на Repatha върху LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа - средна процентна промяна от изходното ниво до OLE седмица 36

Популация пациенти (N)	OLE седмица 12	OLE седмица 24	OLE седмица 36
HoFH (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Без афереза (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Афереза (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

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

Ефектът на Repatha върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност все още не е установен.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Repatha във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на смесена дислипидемия.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Repatha в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на повишен холестерол.

Има ограничени данни за употребата на Repatha в педиатричната популация. Четиринадесет юноши на възраст ≥ 12 до < 18 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са били включени в клиничните изпитвания. Не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността между юноши и възрастни пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

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

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

Биотрансформация

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

Елиминирание

Еволокумаб има ефективен полуживот от 11 до 17 дни.

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

Линейност/нелинейност

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

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

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Популационен фармакокинетичен анализ на интегрирани данни от клиничните изпитвания с Repatha не установи разлика във фармакокинетиката на еволокумаб при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, в сравнение с пациенти без бъбречно увреждане. Repatha не е изпитван при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

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

Телесно тегло

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

Други специални популации

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години

6.5 Специални условия на съхранение

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

Съхранявайте предварително напълнената писалка в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

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

6.6 Вид и съдържание на опаковката

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

Капачката на иглата на предварително напълнената писалка е изработена от сух естествен

каучук (производно на латекс, вж. точка 4.4).

Опаковка с една, две, три, или груповая опаковка с шест (3 x 2) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът трябва да се провери преди приложение. Не инжектирайте разтвора, ако съдържа видими частици, или е мътен или с променен цвят. За да се избегне болка в мястото на инжектиране, оставете предварително напълнената писалка да достигне стайна температура (до 25°C) преди инжектиране. Инжектирайте цялото съдържание на предварително напълнената писалка. Предварително напълнената писалка е проектирана да достави цялото съдържание като фиксирана доза.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/002 - 1 предварително напълнена писалка
EU/1/15/1016/003 - 2 предварително напълнени писалки
EU/1/15/1016/004 - 3 предварително напълнени писалки
EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) предварително напълнени писалки (груповая опаковка)

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ирландия

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

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

• **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

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

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
еволокумаб

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка.

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

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Съдържа латекс, преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repatha 140 спринцовка

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор
еволокумаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

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

Reratha 140 mg инжекция
еволокумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
еволокумаб

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена писалка SureClick.
2 предварително напълнени писалки SureClick.
3 предварително напълнени писалки SureClick.

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

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Съдържа латекс, преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/002

EU/1/15/1016/003

EU/1/15/1016/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Repatha 140 писалка

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (без „blue box”)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
еволокумаб

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

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

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

За подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Съдържа латекс, преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Repatha 140 писалка

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА (с „blue box”)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Repatha 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
еволокумаб

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Групова опаковка: 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени писалки SureClick за еднократна употреба.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Съдържа латекс, преди употреба прочетете листовката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1016/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Repatha 140 писалка

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

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

Reratha 140 mg инжекция
еволокумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Repatha и за какво се използва

Какво представлява Repatha и как действа

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

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

Repatha се използва при пациенти, които не могат да контролират нивата на холестерола само с диета, понижаваща холестерола. Вие трябва да спазвате Вашата диета за понижаване на холестерола, докато приемате това лекарство.

За какво се използва Repatha

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

- възрастен с високо ниво на холестерол в кръвта (първична хиперхолестеролемия [хетерозиготна фамилна и нефамилна] или смесена дислипидемия). Прилага се:
 - заедно със статин, или друго понижаващо холестерола лекарство, ако максималната доза статин не понижава достатъчно нивата на холестерола.
 - самостоятелно или едновременно с други понижаващи холестерола лекарства, когато статините не действат добре, или не могат да бъдат използвани.

- на 12 години или по-големи с високо ниво на холестерола в кръвта поради състояние, което се среща в семейството Ви (хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия или HoFH). Прилага се:
 - заедно с други понижаващи холестерола лечения.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Repatha

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Repatha, ако имате:

- чернодробно заболяване,
- тежки бъбречни проблеми.

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

Деца и юноши

Употребата на Repatha не е проучена при деца на възраст под 18 години, лекувани за първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия.

Употребата на Repatha не е проучена при деца на възраст под 12 години, лекувани за хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Други лекарства и Repatha

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

Бременност и кърмене

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

Уведомете Вашия лекар, ако се опитвате да забременеете, смятате, че може да сте бременна или забременеете, докато приемате Repatha.

Не е известно дали Repatha се открива в кърмата.

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

Шофиране и работа с машини

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

Repatha съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. практически не съдържа натрий и не оказва влияние на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как да използвате Repatha

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

Repatha се прилага като инжекция под кожата (подкожно).

Препоръчителната доза зависи от основното заболяване:

- при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, дозата е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно.
- при хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия препоръчителната начална доза е 420 mg веднъж месечно. След 12 седмици, Вашият лекар може да реши да увеличи дозата до 420 mg на всеки две седмици. Ако получавате също и афереза, процедура, подобна на диализата, при която холестерола и други мазнини се отделят от кръвта, Вашият лекар може да реши да започнете с доза 420 mg на всеки две седмици, за да съвпадне с Вашето лечение с афереза.

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

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

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

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

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

Ако сте използвали повече от необходимата доза Repatha

Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Repatha

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Грип (висока температура, възпалено гърло, хрема, кашлица и втрисане)

- Простуда, като хрема, възпалено гърло или инфекция на синусите (назофарингит или инфекции на горните дихателни пътища)
- Повдигане (гадене)
- Болки в гърба
- Болки в ставите (артралгия)
- Реакции на мястото на инжектиране, зачервяване, посиняване или болка
- Обрив

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Repatha

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

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

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

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Repatha

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

Как изглежда Repatha и какво съдържа опаковката

Repatha е разтвор, който е бистър до опалесциращ, безцветен до жълтеникав и практически не съдържа видими частици. Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е с променен цвят или съдържа големи бучки, люспи или цветни частици.

Всяка опаковка съдържа една предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба и производител:

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

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ирландия

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

België/Belgique/Belgien

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

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

Malta

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

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 33 321 13 22

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

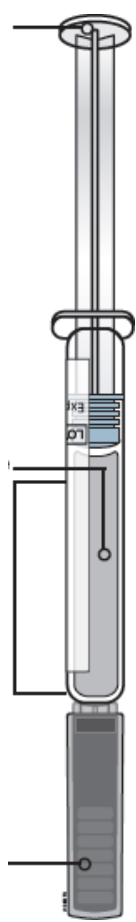
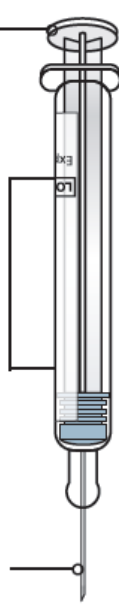


Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

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

Инструкции за употреба:
 Repatha предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба

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

Важно

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

- Вашият медицински специалист ще Ви каже колко предварително напълнени спринцовки Repatha са необходими за Вашата доза. Ако ще се инжектира повече от една предварително напълнена спринцовка Repatha, след достигане на стайна температура всички инжекции трябва да се приложат за период от 30 минути.
 - Съхранявайте Repatha предварително напълнена спринцовка в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
 - Repatha предварително напълнена спринцовка трябва да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).
 - Важно е да не се опитвате да си поставяте сами инжекцията, ако не сте били обучени от Вашия медицински специалист.
 - Сивата капачка на иглата на Repatha предварително напълнена спринцовка е съставена от сух естествен каучук, който е производно на латекс. Кажете на Вашия медицински специалист, ако имате алергия към латекс.
 - Съхранявайте Repatha предварително напълнена спринцовка на място, недостъпно за деца.
- ⊘ **НЕ:**
- ✗ използвайте Repatha предварително напълнена спринцовка, ако опаковката е отворена или повредена.
 - ✗ замразявайте Repatha предварително напълнена спринцовка или използвайте такава, която е била замразена.
 - ✗ използвайте Repatha предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Част от спринцовката може да се счупи, дори и да не можете да видите счупеното. Използвайте нова Repatha предварително напълнена спринцовка.
 - ✗ махайте сивата капачка на иглата от Repatha предварително напълнена спринцовка, докато не сте готови да инжектирате.

Стъпка 1: Подготовка

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

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

Проверете дали името Repatha е изписано върху етикета на опаковката.

⊘ **НЕ:**

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

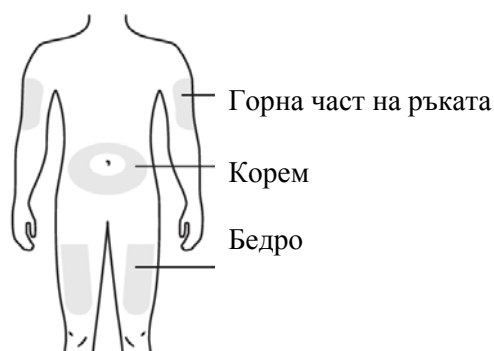
Б Съберете всички необходими консумативи за Вашата инжекция.

Измийте старателно ръцете си със сапун и вода.

Върху чиста, добре осветена работна повърхност, поставете:

- Една Veratha предварително напълнена спринцовка в гнездото си.
 - Тампони със спирт.
 - Памучен тампон или марля.
 - Лейкопласт.
 - Контейнер за остри отпадъци.
- ⊘ **НЕ Я ИЗПОЛЗВАЙТЕ**, ако срокът на годност, отбелязан върху картонената опаковка на Veratha предварително напълнена спринцовка, е изтекъл.

В Изберете Вашето място на инжектиране.



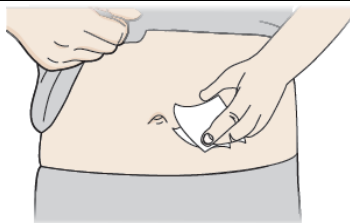
Може да използвате:

- Бедрото.
 - Корема, с изключение на областта в радиус 5 см (2 инча) около пъпа.
 - Външната страна на горната част на ръката (само ако някой друг Ви поставя инжекциите).
- ⊘ **НЕ** избирайте област, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте да инжектирате в области с белези или стрии.



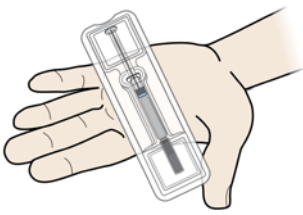

Избирайте различно място всеки път, когато си поставяте сами инжекцията. Ако трябва да използвате едно и също място на инжектиране, уверете се, че не е същото място на тази страна, която последно сте използвали.

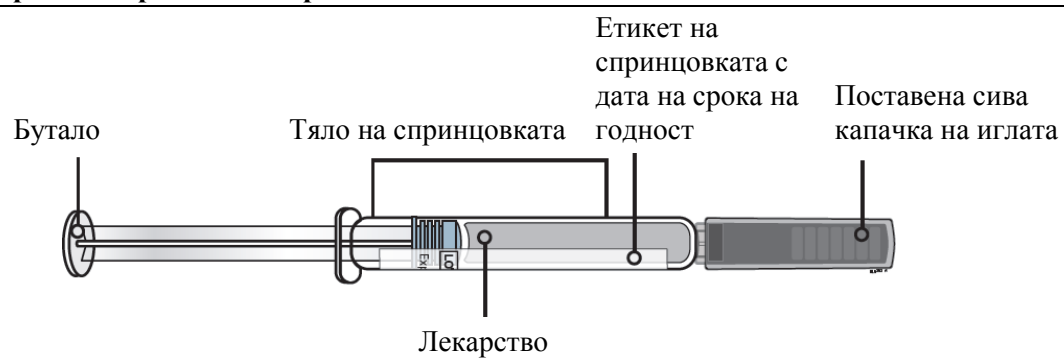
Г Почистете мястото на инжектиране.



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

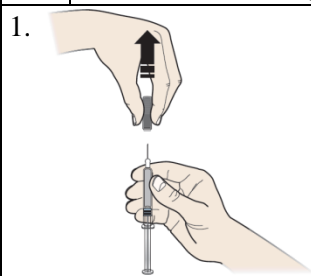
- ⊘ **НЕ** докосвайте тази област от кожата отново преди поставяне на инжекцията.

Д	Извадете предварително напълнената спринцовка от гнездото.
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Обърнете гнездото</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Натиснете леко</p>  </div> </div>	
<p>За да извадите:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Отлепете хартията от гнездото. ● Поставете гнездото върху ръката си. ● Обърнете гнездото и натиснете леко средната част на гърба на гнездото, за да освободите спринцовката в дланта си. ● Ако предварително напълнената спринцовка не се изважда от гнездото, натиснете леко гърба на гнездото. <p>⊘ НЕ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✗ вдигайте или дърпайте предварително напълнената спринцовка за буталото или сивата капачка на иглата. Това може да повреди спринцовката. ✗ махайте сивата капачка на иглата от предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови да инжектирате. <p>❗ Винаги хващайте предварително напълнената спринцовка за тялото на спринцовката.</p>	

Е	Проверете лекарството и спринцовката.
	
<p>Винаги хващайте предварително напълнената спринцовка за тялото.</p> <p>Проверете дали:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● името Repatha е изписано върху етикета на предварително напълнената спринцовка. ● лекарството в предварително напълнената спринцовка е бистро и безцветно, до бледожълто. <p>⊘ НЕ използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✗ някоя от частите на предварително напълнената спринцовка изглежда счупена или повредена. ✗ сивата капачка на иглата липсва, или не е здраво прикрепена. ✗ лекарството е с променен цвят или съдържа бучки, люспи или цветни частици. ✗ срокът на годност на предварително напълнената спринцовка е изтекъл. 	

Стъпка 2: Пригответе се

А Внимателно издърпайте сивата капачка на иглата направо и далеч от тялото си.



Нормално е да видите капка от лекарството на края на иглата.



Веднага поставете капачката в контейнера за остри отпадъци.

⊘ НЕ:

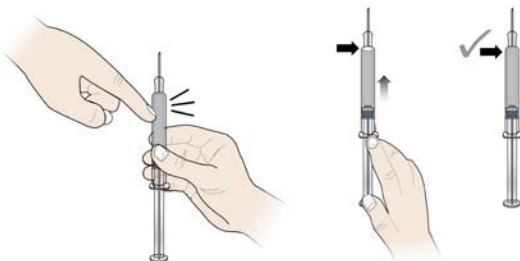
- ✗ завъртайте или огъвайте сивата капачка на иглата. Това може да повреди иглата.
- ✗ поставяйте сивата капачка на иглата обратно върху предварително напълнената спринцовка.

Б Отстранете въздушното мехурче/пространство.

Може да забележите въздушни мехурчета/пространство в Repatha предварително напълнена спринцовка.

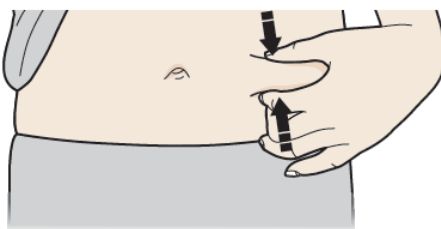
Ако забележите въздушно мехурче/пространство:

- дръжте спринцовката с иглата нагоре.
- почукайте леко тялото на спринцовката с пръсти, докато въздушното мехурче/пространство се издигне до върха на спринцовката.
- бавно и леко натиснете буталото нагоре, за да изгоните въздуха от предварително напълнената спринцовка. Бъдете много внимателни да не избутате и част от лекарството.



⊘ НЕ докосвайте иглата на спринцовката.

В ЗАХВАНЕТЕ мястото на инжектиране, за да създадете устойчива повърхност.



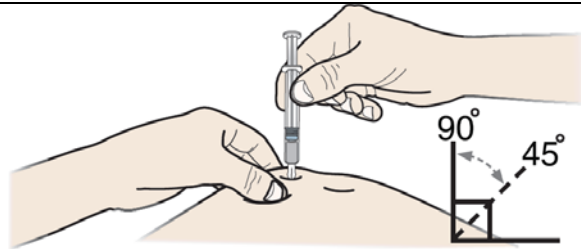
Захванете кожата здраво между палеца и пръстите си, за да създадете пространство с ширина около 5 см (2 инча).



Важно е да държите кожата захваната при инжектирането.

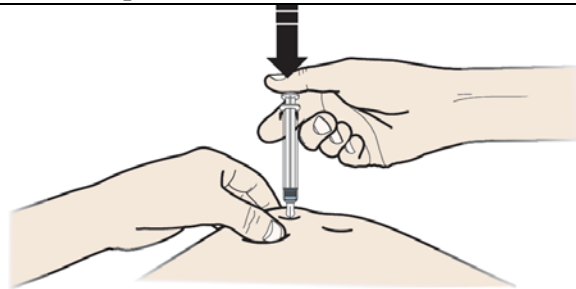
Стъпка 3: Инжектирайте

А Дръжте **ЗАХВАНАТАТА** кожна гънка. Вкарайте иглата в кожата под ъгъл 45 до 90 градуса.

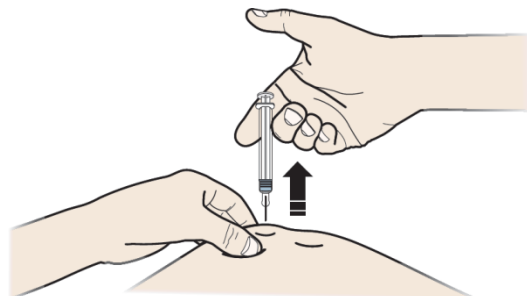


⊘ **НЕ** поставяйте пръста си върху буталото, докато вкарвате иглата.

Б Като използвате бавен и постоянен натиск, **НАТИСНЕТЕ** буталото надолу докрай, докато спринцовката се изпразни.



В Когато сте готови, **ОТСТРАНЕТЕ** палеца си и внимателно извадете спринцовката от кожата.



⊘ **НЕ** поставяйте сивата капачка на иглата отново върху използваната спринцовка.

Стъпка 4: Завършете

А Веднага поставете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци.



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

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



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

Б Огледайте мястото на инжектиране.

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

- ⊘ **НЕ** разтривайте мястото на инжектиране.

Листовка: информация за потребителя

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Repatha и за какво се използва

Какво представлява Repatha и как действа

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

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

Repatha се използва при пациенти, които не могат да контролират нивата на холестерола само с диета, понижаваща холестерола. Вие трябва да спазвате Вашата диета за понижаване на холестерола, докато приемате това лекарство.

За какво се използва Repatha

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

- възрастен с високо ниво на холестерол в кръвта (първична хиперхолестеролемия [хетерозиготна фамилна и нефамилна] или смесена дислипидемия). Прилага се:
 - заедно със статин, или друго понижаващо холестерола лекарство, ако максималната доза статин не понижава достатъчно нивата на холестерола.
 - самостоятелно или едновременно с други понижаващи холестерола лекарства, когато статините не действат добре, или не могат да бъдат използвани.

- на 12 години или по-големи с високо ниво на холестерола в кръвта поради състояние, което се среща в семейството Ви (хомозиготна фамилна хиперхолестеролия или HoFH). Прилага се:
 - заедно с други понижаващи холестерола лечения.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Repatha

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Repatha, ако имате:

- чернодробно заболяване,
- тежки бъбречни проблеми.

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

Деца и юноши

Употребата на Repatha не е проучена при деца на възраст под 18 години, лекувани за първична хиперхолестеролия и смесена дислипидемия.

Употребата на Repatha не е проучена при деца на възраст под 12 години, лекувани за хомозиготна фамилна хиперхолестеролия.

Други лекарства и Repatha

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

Бременност и кърмене

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

Уведомете Вашия лекар, ако се опитвате да забременеете, смятате, че може да сте бременна или забременеете, докато приемате Repatha.

Не е известно дали Repatha се открива в кърмата.

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

Шофиране и работа с машини

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

Repatha съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. практически не съдържа натрий и не оказва влияние на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как да използвате Repatha

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

Repatha се прилага като инжекция под кожата (подкожно).

Препоръчителната доза зависи от основното заболяване:

- при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, дозата е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно.
- при хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия препоръчителната начална доза е 420 mg веднъж месечно. След 12 седмици, Вашият лекар може да реши да увеличи дозата до 420 mg на всеки две седмици. Ако получавате също и афереза, процедура, подобна на диализата, при която холестерола и други мазнини се отделят от кръвта, Вашият лекар може да реши да започнете с доза 420 mg на всеки две седмици, за да съвпадне с Вашето лечение с афереза.

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

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

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

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

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

Ако сте използвали повече от необходимата доза Repatha

Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Repatha

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Грип (висока температура, възпалено гърло, хрема, кашлица и втрисане)

- Простуда, като хрема, възпалено гърло или инфекция на синусите (назофарингит или инфекции на горните дихателни пътища)
- Повдигане (гадене)
- Болки в гърба
- Болки в ставите (артралгия)
- Реакции на мястото на инжектиране, зачервяване, посиняване или болка
- Обрив

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Repatha

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

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

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

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

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Repatha

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

Как изглежда Repatha и какво съдържа опаковката

Repatha е разтвор, който е бистър до опалесциращ, безцветен до жълтеникав и практически не съдържа видими частици. Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е с променен цвят или съдържа големи бучки, люспи или цветни частици.

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

Притежател на разрешението за употреба и производител:

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

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ирландия

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

België/Belgique/Belgien

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

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

Malta

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

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 33 321 13 22

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Дата на последно преразглеждане на листовката.

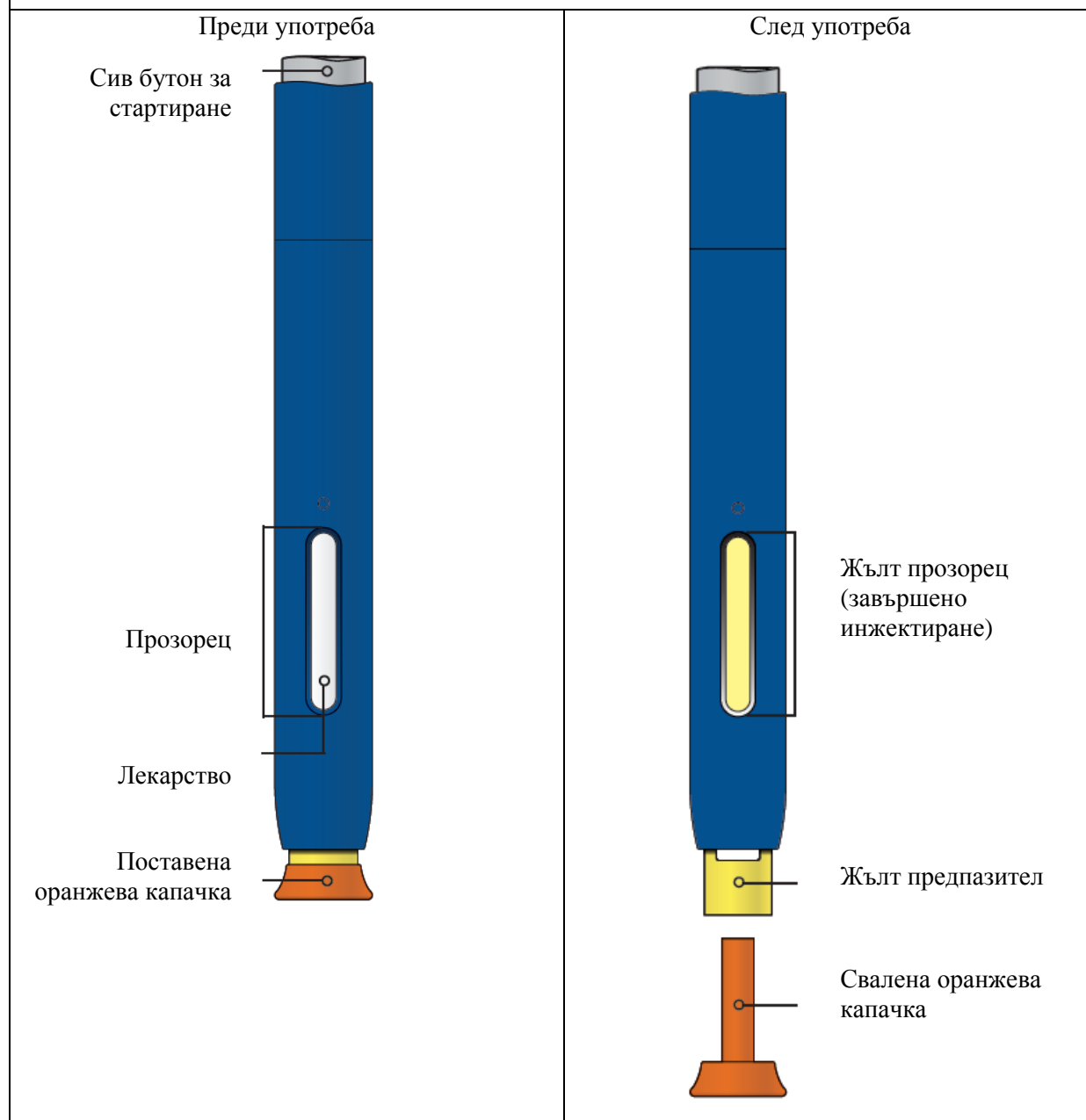
Други източници на информация

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

Инструкции за употреба:

Repatha предварително напълнена писалка SureClick за еднократна употреба

Указател на частите



Иглата е вътре

Важно

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

- Вашият медицински специалист ще Ви каже колко предварително напълнени писалки Repatha са необходими за Вашата доза. Ако ще се инжектира повече от една предварително напълнена писалка Repatha, след достигане на стайна температура всички инжекции трябва да се приложат за период от 30 минути.
 - Съхранявайте Repatha предварително напълнена писалка в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
 - Repatha предварително напълнена писалка трябва да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).
 - Важно е да не се опитвате да си поставяте сами инжекцията, ако не сте били обучени от Вашия медицински специалист.
 - Оранжевата капачка на Repatha предварително напълнена писалка съдържа капачка на иглата (намира се вътре в капачката), която е съставена от сух естествен каучук, производно на латекс. Кажете на Вашия медицински специалист, ако имате алергия към латекс.
 - Съхранявайте Repatha предварително напълнена писалка на място, недостъпно за деца.
- ⊘ **НЕ:**
- ✗ замразявайте или използвайте Repatha предварително напълнена писалка, ако е била замразена.
 - ✗ разклащайте Repatha предварително напълнена писалка.
 - ✗ махайте оранжевата капачка от Repatha предварително напълнена писалка, докато не сте готови да инжектирате.
 - ✗ използвайте Repatha предварително напълнена писалка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Част от Repatha предварително напълнена писалка може да се счупи, дори и да не можете да видите счупеното.
 - ✗ използвайте Repatha предварително напълнена писалка след изтичане на срока на годност.

Стъпка 1: Подготовка

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

Б Проверете Repatha предварително напълнена писалка.



Уверете се, че лекарството в прозореца е бистро и безцветно до бледожълто.

Проверете срока на годност.

- ⊘ **НЕ** използвайте предварително напълнената писалка, ако:
 - ✗ лекарството е мътно или с променен цвят, или съдържа бучки, люспи или видими частици.
 - ✗ някоя от частите изглежда счупена или повредена.
 - ✗ предварително напълнената писалка е била изпусната.
 - ✗ оранжевата капачка липсва или не е здраво прикрепена.
 - ✗ срокът на годност е изтекъл.

При всички случаи, използвайте нова предварително напълнена писалка.

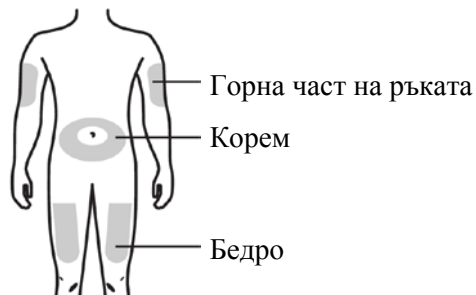
В Съберете всички необходими консумативи за Вашата инжекция.

Измийте старателно ръцете си със сапун и вода.

Върху чиста, добре осветена работна повърхност, поставете:

- Нова предварително напълнена писалка.
- Тампони със спирт.
- Памучен тампон или марля.
- Лейкопласт.
- Контейнер за остри отпадъци.

Г Подгответе и почистете Вашето място на инжектиране.



Може да използвате:

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

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

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

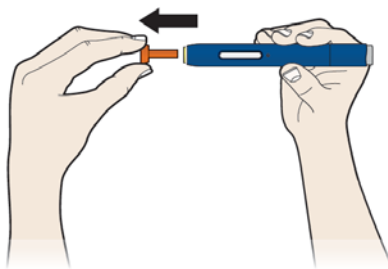


Избирайте различно място всеки път, когато си поставяте сами инжекцията. Ако трябва да използвате едно и също място на инжектиране, уверете се, че не е същото място на тази страна, която последно сте използвали.

НЕ инжектирайте в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте да инжектирате в области с белези или стрии.

Стъпка 2: Пригответе се

А Издърпайте оранжевата капачка на право, когато сте готови да инжектирате.



Нормално е да видите капка от лекарството на края на иглата или жълтия предпазител.

⊘ **НЕ:**

- ✗ завъртайте, огъвайте или мърдайте оранжевата капачка.
- ✗ поставяйте оранжевата капачка обратно върху предварително напълнената писалка.
- ✗ поставяйте пръстите си върху жълтия предпазител.



НЕ махайте оранжевата капачка от предварително напълнената писалка, докато не сте готови да инжектирате.

Б Опънете или захванете мястото на инжектиране, за да създадете устойчива повърхност.

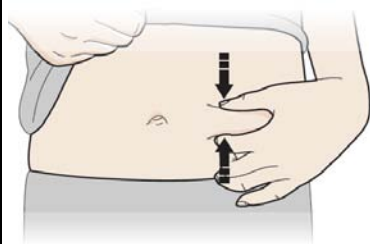
Метод на опъване



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

ИЛИ

Метод на захващане



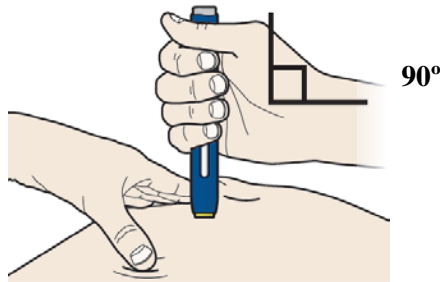
Захванете кожата здраво между палеца и пръстите си, за да създадете пространство с ширина около 5 см (2 инча).



Важно е да държите кожата опъната или захваната при инжектирането.

Стъпка 3: Инжектирайте

- А** Дръжте опънатата или захваната кожна гънка. При положение, че оранжевата капачка е махната, поставете предварително напълнената писалка върху кожата под ъгъл 90 градуса.

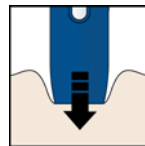


НЕ пипайте още сивия бутон за стартиране.

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



НАТИСНЕТЕ НАДОЛУ

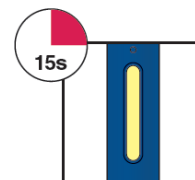


Трябва да натиснете надолу докрай, но да **НЕ** пипате сивия бутон за стартиране, докато не сте готови да инжектирате.

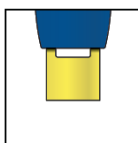
- В** Когато сте готови да инжектирате, **НАТИСНЕТЕ** сивия бутон за стартиране. Ще чуете щракване.



Г Продължавайте да **НАТИСКАТЕ** върху кожата. След това **ПОВДИГНЕТЕ** палеца. Вашата инжекция може да отнеме около **15 секунди**.



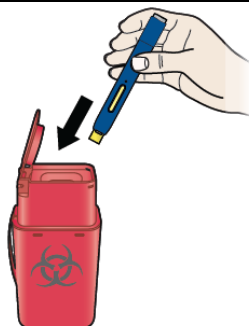
Когато инжекцията е поставена, прозорецът става жълт



ЗАБЕЛЕЖКА: След като извадите предварително напълнената писалка от кожата, иглата ще бъде покрита автоматично.

Стъпка 4: Завършете

А Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка и оранжевата капачка на иглата.



Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка и оранжевата капачка в контейнер за остри отпадъци.

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

Съхранявайте предварително напълнената писалка и контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца

⊘ **НЕ:**

- ✗ изпозвайте повторно предварително напълнената писалка.
- ✗ поставяйте отново капачката на предварително напълнената писалка или пръстите си върху жълтия предпазител.
- ✗ рециклирайте предварително напълнената писалка или контейнера за остри отпадъци, и не го изхвърляйте в контейнера за домашни отпадъци.

Б Огледайте мястото на инжектиране.

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