

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.

Repatha 420 mg, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Każdy wkład zawiera 420 mg ewolokumabu w 3,5 ml roztworu (120 mg/ml).

Repatha jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2 wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (SureClick).

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) (automatyczny mini-dozownik).

Przezroczysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy roztwór zasadniczo niezawierający cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana

Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią oraz u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii

Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.

Miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego

Produkt leczniczy Repatha jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wysokim ryzykiem jej wystąpienia w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:

- w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii zmniejszających stężenie lipidów lub,
- samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Wyniki badań dotyczących wpływu produktu Repatha na stężenie LDL-C, incydenty sercowo-naczyniowe i badane populacje patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem stosowania ewolokumabu należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy).

Dawkowanie

Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana (w tym heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii)

Dorośli oraz dzieci i młodzież (w wieku co najmniej 10 lat)

Zalecana dawka ewolokumabu to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.

Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat

Zalecana dawka początkowa produktu Repatha to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 tygodniach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy.

Miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego u dorosłych

Zalecana dawka ewolokumabu to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania, patrz punkt 4.4 - pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha u dzieci w wieku poniżej 10 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii (ang. heterozygous familial hypercholesterolaemia, HeFH) lub homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii ((ang. homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH) oraz u dzieci i młodzieży z pozostałymi typami hiperlipidemii.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Ewolokumab przeznaczony jest do podawania we wstrzyknięciach podskórnych w powłoki jamy brzusznej, w udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać sekwencyjnie. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała.

Ewolokumabu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Dawkę 140 mg należy podać za pomocą jednej ampułko-strzykawki.

Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując produkt kolejno z trzech ampułko-strzykawek w ciągu 30 minut.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Dawkę 140 mg należy podać za pomocą pojedynczego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując produkt kolejno z trzech wstrzykiwaczy w ciągu 30 minut.

Repatha 420 mg, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Dawkę 420 mg należy podawać wstrzykując lek z jednego wkładu za pomocą automatycznego mini-dozownika.

Produkt Repatha jest przeznaczony do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu. Ewolokumab może być również podawany przez osobę odpowiednio przeszkoloną w zakresie techniki wstrzykiwania produktu.

Do jednorazowego wykorzystania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano, że zmniejszenie całkowitej ekspozycji na ewolokumab może prowadzić do zmniejszenia efektu redukcji stężenia cholesterolu LDL. Dlatego może być uzasadniona uważna obserwacja tych pacjentów.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie byli badani (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność stosując ewolokumab u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Sucha naturalna guma

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Oślonka na igłę w ampułko-strzykawce wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy statynami a ewolokumabem oceniano w badaniach klinicznych. U pacjentów, którym podawano jednocześnie statyny, obserwowano zwiększenie wartości klirensu ewolokumabu o około 20%. Do zwiększenia wartości klirensu częściowo przyczyniają się statyny powodujące zwiększenie stężenia konwertazy białkowej subtylizyny/keksyny typu 9 (ang. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, PCSK9), co jednak nie wpływa w sposób niekorzystny na farmakodynamiczne działanie ewolokumabu na lipidy. Nie jest konieczna modyfikacja dawki statyny podczas stosowania w skojarzeniu z ewolokumabem.

Nie badano interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy ewolokumabem a produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie lipidów, innymi niż statyny i ezetymib.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Repatha u kobiet w ciąży lub ilość tych danych jest ograniczona.

Wyniki badań na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Produktu Repatha nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że kobieta wymaga leczenia ewolokumabem ze względu na stan kliniczny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ewolokumab przenika do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zrezygnować ze stosowania produktu Repatha lub przerwać terapię tym produktem, po rozważeniu korzyści dla dziecka związanych z karmieniem piersią i korzyści dla matki wynikających z leczenia.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu ewolokumabu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na punkty końcowe dotyczące płodności na podstawie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC), gdy ekspozycja była dużo większa w porównaniu z ekspozycją pacjentów otrzymujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Repatha nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania zalecanych dawek są: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%). Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną i ze zgłoszeń spontanicznych wymieniono w tabeli 1 poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Wysypka	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zmiany skórne i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Bóle stawów	Często
	Ból mięśniowy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ¹	Często
	Objawy grypopodobne	Niezbyt często

¹ Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Profil bezpieczeństwa był spójny między pacjentami ze stężeniem cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) lub < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) w porównaniu z pacjentami z wyższym stężeniem cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania [$\geq$ 40 mg/dl (1,03 mmol/l)], przy czym mediana (Q1, Q3) stosowania produktu Repatha wyniosła 84,2 (78,1; 89,8) miesiąca w przypadku pacjentów, którzy kontynuowali leczenie produktem Repatha, i 59,8 (52,8; 60,3) miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, którzy przeszli do grupy przyjmującej produkt Repatha w fazie przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Do najczęściej występujących działań w miejscu wstrzyknięcia należały: zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Repatha u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną i homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Przeprowadzono badanie kliniczne oceniające działanie produktu Repatha u 158 pacjentów w wieku $\geq$ 10 do < 18 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Nie odnotowano żadnych nowych danych związanych z bezpieczeństwem, a dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tej populacji dzieci i młodzieży były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu u dorosłych z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Dwudziestu sześciu pacjentów w wieku $\geq$ 10 do < 18 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii włączono do badań klinicznych i poddano leczeniu produktem Repatha. Nie wykazano różnic w ocenie bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 24 671 pacjentów, u których zastosowano ewolokumab w podwójnie zaślepienych badaniach klinicznych 11 126 (45,1%) pacjentów było w wieku $\geq$ 65 lat, a 2 132 (8,6%) w wieku $\geq$ 75 lat. Nie obserwowano zasadniczych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi i młodszymi pacjentami.

Immunogenność

W badaniach klinicznych u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę ewolokumabu, dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał wiążących uzyskano u 0,3% pacjentów (48 spośród 17 992). U pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała wiążące w surowicy krwi, wykonano dodatkowo testy na obecność przeciwciał neutralizujących, ale nie wykazano ich u żadnej z tych osób. Obecność przeciwciał wiążących skierowanych przeciwko ewolokumabowi nie miała wpływu na profil farmakokinetyczny, odpowiedź kliniczną ani bezpieczeństwo ewolokumabu.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży leczonych produktem Repatha nie stwierdzono wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciwko ewolokumabowi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach na zwierzętach nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, gdy ekspozycja osiągnęła wartość do 300-krotnie większą niż ekspozycja pacjentów otrzymujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu.

Nie ma swoistego leczenia po przedawkowaniu ewolokumabu. W przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i, w razie konieczności, wdrożyć postępowanie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki modyfikujące stężenie lipidów, inne środki modyfikujące stężenie lipidów. Kod ATC: C10AX13

Mechanizm działania

Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein receptor, LDLR) na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych ewolokumab powodował zmniejszenie aktywności niezwiązanej PCSK9, zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego (TC), ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku stężenia cholesterolu całkowitego i stężenia cholesterolu HDL-C (TC/HDL-C), stosunku ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężeń cholesterolu HDL i ApoA1 u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią.

Po jednorazowym podaniu ewolokumabu w dawce 140 mg lub 420 mg we wstrzyknięciu podskórnym obserwowano maksymalne zahamowanie aktywności krążącej niezwiązanej PCSK9 w okresie 4 godzin, a następnie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL osiągające średnią najmniejszą wartość odpowiednio przed upływem 14 i 21 dni. Zmiany aktywności niezwiązanej PCSK9 i stężeń lipoprotein w surowicy krwi cofały się po zaprzestaniu podawania ewolokumabu. W okresie eliminacji ewolokumabu z organizmu nie obserwowano zwiększenia aktywności niezwiązanej PCSK9 ani stężenia cholesterolu LDL powyżej wartości początkowych, co wskazuje na to, że podczas leczenia nie działa mechanizm wyrównawczy powodujący zwiększenie wytwarzania PCSK9 i cholesterolu LDL.

Schematy dawkowania polegające na podawaniu leku we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 140 mg raz na 2 tygodnie i 420 mg raz w miesiącu okazały się równoważne pod względem skuteczności zmniejszania średniej wartości stężenia cholesterolu LDL (średnia z tygodnia 10. i 12.), powodując jej zmniejszenie od 72% do 57% w stosunku do stężenia początkowego w porównaniu z placebo. Leczenie ewolokumabem wiązało się ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL w podobnym stopniu, zarówno w przypadku stosowania w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi.

Skuteczność kliniczna w pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii

Po podaniu ewolokumabu już w ciągu 1 tygodnia osiągnano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o około 55 do 75%, które utrzymywało się przez cały czas długotrwałej terapii. Odpowiedź maksymalną uzyskiwano przeważnie w ciągu 1 do 2 tygodni po podaniu produktu w dawce 140 mg raz na dwa tygodnie i 420 mg raz w miesiącu. Ewolokumab okazał się skuteczny w porównaniu z placebo i

ezetymibem we wszystkich podgrupach, przy czym nie odnotowano zauważalnych różnic między podgrupami w odniesieniu do takich parametrów, jak wiek, rasa, płeć, region, wartość wskaźnika masy ciała (BMI), ryzyko wg kryteriów National Cholesterol Education Program, palenie tytoniu, wyjściowe czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, występowanie przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca u członków rodziny, stan tolerancji glukozy (tj. cukrzyca typu 2., zespół metaboliczny lub żadne z tych zaburzeń), nadciśnienie, dawka statyn i intensywność terapii statynami, początkowa aktywność niezwiązanej PCSK-9, początkowe stężenie cholesterolu LDL i początkowe stężenie TG.

U 80-85% pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, otrzymujących ewolokumab w którejkolwiek dawce wykazano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o przynajmniej 50%, liczone jako średnia wartość z tygodnia 10. i 12. U maksymalnie 99% pacjentów otrzymujących ewolokumab w którejkolwiek dawce uzyskano stężenie cholesterolu LDL wynoszące $<2,6$ mmol/l, a u maksymalnie 95% chorych uzyskano stężenie cholesterolu LDL wynoszące $<1,8$ mmol/l, liczone jako średnia wartość z tygodnia 10. i 12.

Leczenie skojarzone ze statynami oraz statynami i innymi lekami hipolipemizującymi

LAPLACE-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, prowadzonym z udziałem 1 896 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią, których randomizowano do grup leczonych ewolokumabem w skojarzeniu ze statynami (rosuwastatyną, symwastatyną lub atorwastatyną). Ewolokumab był porównywany z placebo w grupach leczonych rosuwastatyną i symwastatyną oraz z placebo i ezetymibem w grupie leczonej atorwastatyną.

Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z placebo w grupach stosujących rosuwastatynę i symwastatynę oraz w porównaniu z placebo i ezetymibem w grupie stosującej atorwastatynę ($p < 0,001$). Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z placebo w grupach stosujących rosuwastatynę i symwastatynę ($p < 0,05$), a także istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1 oraz stężenia Lp(a) w porównaniu z placebo i ezetymibem w grupie stosującej atorwastatynę ($p < 0,001$) (patrz tabele 2 i 3).

RUTHERFORD-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, prowadzonym z udziałem 329 pacjentów z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, stosujących leki hipolipemizujące. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z placebo ($p < 0,001$). Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL i ApoA1 od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z placebo ($p < 0,05$) (patrz tabela 2).

Tabela 2. Działanie terapeutyczne ewolokumabu w porównaniu z placebo u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu (%; 95% CI)

Badanie	Schemat dawkowania	LDL-C (%)	Nie-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Stosunek TC/HDL-C %	Stosunek ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (grupy stosujące rosuwastatinę, symwastatinę i atorwastatinę w leczeniu skojarzonym)	140 mg 1 x 2 tyg. (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 raz w miesiącu (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 1 x 2 tyg. (n = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-22 ^b (-29, -16)	8 ^b (4, 12)	-22 ^b (-29, -15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg raz w miesiącu (n = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

Legenda: HMD = pierwotna hipercholesterolemia i mieszaną dyslipidemią, HeFH = heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii, ^a wartość p < 0,05 w porównaniu z placebo, ^b wartość p < 0,001 w porównaniu z placebo.

Pacjenci nietolerujący statyn

GAUSS-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną leczoną ezetymibem, prowadzonym z udziałem 307 pacjentów nietolerujących statyn lub nietolerujących statyn w skutecznej dawce. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z ezetymibem (p < 0,001). Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1 oraz stężenia Lp(a) od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu z ezetymibem (p < 0,001) (patrz tabela 3).

Leczenie bez statyn

MENDEL-2 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślełą próbą oraz grupą kontrolną placebo i grupą kontrolną leczoną ezetymibem, prowadzonym z zastosowaniem produktu Repatha u 614 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu zarówno z placebo, jak i z ezetymibem (p < 0,001). Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1 oraz stężenia Lp(a) od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu w porównaniu zarówno z placebo, jak i z ezetymibem (p < 0,001) (patrz tabela 3).

Tabela 3. Działanie terapeutyczne ewolokumabu w porównaniu z ezetymibem u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do średniej z wartości w 10. i 12. tygodniu (%; 95% CI)

Badanie	Schemat dawkowania	LDL-C (%)	Nie-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Stosunek TC/HDL-C %	Stosunek ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (grupy stosujące atorwastatinę w leczeniu skojarzonym)	140 mg 1 x 2 tyg. (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 raz w miesiącu (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 (osoby nietolerujące statyn)	140 mg 1 x 2 tyg. (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 raz w miesiącu (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 (leczenie bez statyn)	140 mg 1 x 2 tyg. (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 raz w miesiącu (n = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

Legenda: HMD = pierwotna hipercholesterolemia i mieszaną dyslipidemią, ^a wartość p <0,05 w porównaniu z ezetymibem, ^b wartość p <0,001 w porównaniu z ezetymibem, ^c nominalna wartość p <0,001 w porównaniu z ezetymibem.

Długoterminowa skuteczność w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszaną dyslipidemią

DESCARTES było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 52 tygodnie badaniem z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, prowadzonym z udziałem 901 pacjentów z hipercholesterolemią stosujących tylko dietę, atorwastatinę lub atorwastatinę w skojarzeniu z ezetymibem. Produkt Repatha podawany w dawce 420 mg raz w miesiącu powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w 52. tygodniu w stosunku do wartości początkowej w porównaniu z placebo (p <0,001). Na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w okresie od 12. do 52. tygodnia wykazano, że efekt terapeutyczny utrzymywał się przez 1 rok. Stopień zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w 52. tygodniu w stosunku do wartości początkowej w porównaniu z placebo był stały w przypadku stosowania wszystkich podstawowych terapii hipolipemizujących, zoptymalizowanych pod kątem zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL i ryzyka sercowo-naczyniowego.

Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL i ApoA1 w 52. tygodniu w porównaniu z placebo (p <0,001) (patrz tabela 4).

Tabela 4. Działanie terapeutyczne ewolokumabu w porównaniu z placebo u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 52. tygodniu (%; 95% CI)

Badanie	Schemat dawkowania	LDL-C (%)	Nie-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Stosunek TC/HDL-C %	Stosunek ApoB/ApoA1 %
DESCARTES	420 mg raz w miesiącu (n = 599)	-59 ^b (-64, -55)	-50 ^b (-54, -46)	-44 ^b (-48, -41)	-33 ^b (-36, -31)	-22 ^b (-26, -19)	-29 ^b (-40, -18)	5 ^b (3, 8)	-12 ^b (-17, -6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, -34)	-46 ^b (-50, -43)

Legenda: ^a nominalna wartość p <0,001 w porównaniu z placebo, ^b wartość p <0,001 w porównaniu z placebo.

OSLER i OSLER-2 to dwa badania w fazie przedłużenia z randomizacją i grupą kontrolną, prowadzone metodą otwartej próby i dotyczące oceny długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu Repatha u pacjentów, którzy ukończyli leczenie w badaniu głównym. W każdym z badań w fazie przedłużenia pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy leczonej w pierwszym roku produktem Repatha w połączeniu z terapią standardową (grupa leczona ewolokumabem) lub do grupy stosującej wyłącznie opiekę standardową (grupa kontrolna). Na zakończenie pierwszego roku (52. tydzień w badaniu OSLER i 48. tydzień w badaniu OSLER-2) pacjenci rozpoczęli okres leczenia wyłącznie produktem Repatha, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Repatha metodą otwartej próby przez następne 4 lata (OSLER) lub 2 lata (OSLER-2).

Do badania OSLER włączono w sumie 1 324 pacjentów. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej w 12. tygodniu i w 52. tygodniu w porównaniu z kontrolą (nominalna wartość $p < 0,001$). Na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w okresie od 12. tygodnia badania macierzystego do 260. tygodnia fazy przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby wykazano, że działanie terapeutyczne utrzymywało się przez 272 tygodnie. Do badania OSLER-2 włączono w sumie 3 681 pacjentów. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w stosunku do wartości początkowej w 12. tygodniu i w 48. tygodniu w porównaniu z kontrolą (nominalna wartość $p < 0,001$). Utrzymywanie się działania terapeutycznego wykazano na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL w okresie od 12. do 104. tygodnia fazy przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby. Produkt Repatha powodował istotne zmniejszenie stężenia TC, ApoB, cholesterolu nie-HDL, stosunku TC/HDL-C i ApoB/ApoA1, stężenia cholesterolu VLDL, TG i Lp(a) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL i ApoA1 od wartości początkowej do wartości obserwowanych w 52. tygodniu w badaniu OSLER i w 48. tygodniu w badaniu OSLER-2 w porównaniu z kontrolą ($p < 0,001$). Stężenie cholesterolu LDL i inne parametry lipidowe powróciły do wartości początkowych sprzed rozpoczęcia badania OSLER lub OSLER-2 bez efektu „odbicia” w ciągu 12 tygodni po zaprzestaniu stosowania produktu Repatha.

TAUSSIG było wieloośrodkowym badaniem w 5-letniej fazie przedłużenia prowadzonej metodą otwartej próby, które miało na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Repatha w leczeniu pomocniczym u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią (FH) (w tym z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii) przyjmujących inne leki hipolipemizujące. Do badania TAUSSIG włączono w sumie 194 pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią (nie-HoFH) i 106 pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Wszyscy uczestnicy badania byli początkowo leczeni produktem Repatha podawanym w dawce 420 mg raz w miesiącu, z wyjątkiem osób, u których w momencie rekrutacji wykonywano LDL-aferezę i, które rozpoczęły leczenie produktem Repatha od dawki wynoszącej 420 mg raz na dwa tygodnie. U pacjentów, u których nie wykonywano aferezy, częstość dawkowania można było zwiększyć do 420 mg raz na 2 tygodnie w zależności od stężenia cholesterolu LDL oraz aktywności PCSK9. Na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią (nie-HoFH) wykazano, że w przypadku długotrwałego stosowania produktu Repatha efekt terapeutyczny utrzymuje się przez dłuższy czas (patrz tabela 5).

Utrzymywanie się działania terapeutycznego po długotrwałym stosowaniu produktu Repatha u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią (nie-HoFH) wykazano również na podstawie zmiany innych parametrów lipidowych (stężenie TC, ApoB i cholesterolu nie-HDL, stosunek TC/HDL-C i ApoB/ApoA1).

Tabela 5. Wpływ stosowania ewolokumabu na stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z ciężką rodzinną hipercholesterolemią (nie-HoFH) – średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 216. tygodniu OLE (i powiązany 95% CI)

Grupa pacjentów (N)	12. tydzień OLE (n = 191)	24. tydzień OLE (n = 191)	36. tydzień OLE (n = 187)	48. tydzień OLE (n = 187)	96. tydzień OLE (n = 180)	144. tydzień OLE (n = 180)	192. tydzień OLE (n = 147)	216. tydzień OLE (n = 96)
Ciężka postać FH (nie-HoFH) (N = 194)	-54,9 (-57,4; -52,4)	-54,1 (-57,0; -51,3)	-54,7 (-57,4; -52,0)	-56,9 (-59,7; -54,1)	-53,3 (-56,9; -49,7)	-53,5 (-56,7; -50,2)	-48,3 (-52,9; -43,7)	-47,2 (-52,8; -41,5)

Legenda: OLE (open-label extension) = faza przedłużenia badania prowadzona metodą otwartej próby, N (n) = liczba pacjentów kwalifikujących się do oceny (N) i pacjentów, u których stężenie cholesterolu LDL oznaczono podczas wizyt wyznaczonych w określonym terminie (n), uwzględnionych w końcowej analizie statystycznej danych dotyczących ciężkiej rodzinnej hipercholesterolemii (nie-HoFH).

Leczenie heterozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży

HAUSER-RCT było randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupami równoległymi, trwającym 24 tygodnie badaniem z udziałem 158 pacjentów w wieku od 10 do < 18 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Pacjenci musieli być na diecie niskotłuszczowej i musieli otrzymywać zoptymalizowaną terapię obniżającą stężenie lipidów (statyna w optymalnej dawce, nie wymagająca zwiększania dawki). Pacjenci włączeni do badania byli randomizowani w stosunku 2:1 do otrzymywania przez 24 tygodnie 420 mg produktu Repatha lub placebo podskórnie raz w miesiącu.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności w tym badaniu była procentowa zmiana stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do 24. tygodnia. Różnica pomiędzy produktem Repatha a placebo w zakresie średniej procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowej do 24. tygodnia wynosiła 38% (95% CI: 45%, 31%; $p < 0,0001$). Średnie obniżenie stężenia cholesterolu LDL liczone metodą najmniejszych kwadratów (błąd standardowy, SE) ($p < 0,0001$) względem wartości początkowej w 24. tygodniu wynosiło 44% (2%) w grupie przyjmującej produkt leczniczy Repatha i 6% (3%) w grupie przyjmującej placebo. Średnie wartości bezwzględnego stężenia cholesterolu LDL w 24. tygodniu wynosiły 2,69 mmol/l (104 mg/dl) w grupie przyjmującej produkt Repatha i 4,45 mmol/l (172 mg/dl) w grupie przyjmującej placebo. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL zaobserwowano podczas pierwszej oceny w 12. tygodniu i utrzymywało się ono przez cały czas trwania badania.

Drugorzędowym punktem końcowym tego badania była średnia procentowa zmiana stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do 22. i 24. tygodnia, gdzie 22. tydzień odzwierciedla wartość szczytową, a 24. tydzień długość okresu dawkowania podskórnego raz w miesiącu, i dostarcza informacji na temat uśrednionego w czasie skutku terapii produktem Repatha w całym okresie dawkowania. Średnia różnica między leczeniem produktem Repatha a podawaniem placebo w zakresie średniej procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do średniej z 22. tygodnia i 24. tygodnia wynosiła 42% (95% CI: 48%, 36%; $p < 0,0001$). Dodatkowe wyniki zamieszczono w tabeli 6.

Tabela 6. Działanie terapeutyczne produktu Repatha w porównaniu z placebo u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 24. tygodniu

Badanie	Schemat dawkowania	LDL-C (%)	Nie-HDL-C (%)	ApoB (%)	Stosunek TC/HDL-C (%)	Stosunek ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-RCT (dzieci i młodzież z HeFH)	420 mg raz w miesiącu podskórnym (n = 104)	-38,3 (-45,5; -31,1)	-35,0 (-41,8; -28,3)	-32,5 (-38,8; -26,1)	-30,3 (-36,4; -24,2)	-36,4 (-43,0; -29,8)

CI = przedział ufności, LDL-C = cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości, HDL-C = cholesterol lipoprotein o wysokiej gęstości, ApoB = apolipoproteina B, ApoA1 = apolipoproteina A1, TC = cholesterol całkowity

Wszystkie skorygowane wartości p < 0,0001

n = liczba pacjentów zrandomizowanych i poddanych dawkowaniu w pełnym zestawie analiz.

HAUSER-OLE było otwartym, jednoramiennym, wieloośrodkowym, trwającym 80 tygodni badaniem z zastosowaniem produktu Repatha u 150 pacjentów w wieku od 10 do 17 lat z HeFH, którzy przeszli z badania HAUSER-RCT, i do którego włączono 13 dzieci z nowo rozpoznaną (*de novo*) HoFH. Pacjenci musieli być na diecie niskotłuszczowej i musieli otrzymywać terapię obniżającą stężenie lipidów. Wszyscy pacjenci z HeFH w badaniu otrzymywali 420 mg produktu Repatha podawanego podskórnym raz w miesiącu (mediana czasu trwania narażenia: 18,4 miesiąca). Średnia (SE) zmiana procentowa stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej wynosiła: -44,4% (1,7%) w 12. tygodniu, -41,0% (2,1%) w 48. tygodniu i -35,2% (2,5%) w 80. tygodniu. Średnia (SE) zmiana procentowa od wartości początkowej do 80. tygodnia w punktach końcowych innych lipidów wynosiła: -32,1% (2,3%) nie-HDL-C, -25,1% (2,3%) ApoB, -28,5% (2,0%) stosunek TC/HDL-C, -30,3% (2,2%) stosunek ApoB/ApoA1 oraz -24,9% (1,9%) TC.

Leczenie homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii

TESLA było międzynarodowym, wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniem z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo prowadzonym z udziałem 49 pacjentów w wieku od 12 do 65 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Produkt Repatha, podawany w dawce 420 mg raz w miesiącu w uzupełnieniu do innych leków hipolipemizujących (np. statyn, sekwestrantów kwasów żółciowych), powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i ApoB w okresie 12 tygodni w porównaniu z placebo (p < 0,001) (patrz tabela 7). Działanie terapeutyczne produktu leczniczego Repatha u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii wykazano również na podstawie zmiany innych parametrów lipidowych (stężenie TC i cholesterolu nie-HDL, stosunek TC/HDL-C i ApoB/ApoA1).

Tabela 7. Działanie terapeutyczne ewolokumabu w porównaniu z placebo u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 12. tygodniu (%; 95% CI)

Badanie	Schemat dawko-wania	LDL-C (%)	Nie-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Stosunek TC/HDL-C %	Stosunek ApoB/ApoA1 %
TESLA (HoFH)	420 mg raz w miesiącu (n = 33)	-32 ^b (-45, -19)	-30 ^a (-42, -18)	-23 ^b (-35, -11)	-27 ^a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, 16)	-26 ^a (-38, -14)	-28 ^a (-39, -17)

Legenda: HoFH = postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii, ^a nominalna wartość p < 0,001 w porównaniu z placebo, ^b wartość p < 0,001 w porównaniu z placebo.

Długoterminowa skuteczność w leczeniu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii

W badaniu TAUSIG, na podstawie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL o około 20-30% u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, u których nie wykonywano aferezy i o około 10-30% u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, u których wykonywano aferezę wykazano, że w przypadku długotrwałego stosowania produktu Repatha efekt terapeutyczny utrzymuje się przez dłuższy czas (patrz tabela 8). Utrzymywanie się wyników długotrwałego stosowania produktu Repatha u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii wykazano również na podstawie zmiany innych parametrów lipidowych (stężenie TC, ApoB i cholesterolu nie-HDL, stosunek TC/HDL-C i ApoB/ApoA1). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz zmiany innych parametrów lipidowych u 14 pacjentów w wieku młodzieńczym (od ≥ 12 do < 18 lat) z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii były porównywalne z obserwowanymi w całej grupie chorych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii.

Tabela 8. Wpływ stosowania ewolokumabu na stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii - średnia procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 216. tygodniu OLE (i powiązany 95% CI)

Grupa pacjentów (N)	12. tydzień OLE	24. tydzień OLE	36. tydzień OLE	48. tydzień OLE	96. tydzień OLE	144. tydzień OLE	192. tydzień OLE	216. tydzień OLE
HoFH (N = 106)	-21,2 (-26,0; -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8; -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1; -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4; -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2; -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9; -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9; -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0; -14,0) (n = 68)
Bez aferezy (N = 72)	-22,7 (-28,1; -17,2) (n = 70)	-25,8 (-33,1; -18,5) (n = 69)	-30,5 (-36,4; -24,7) (n = 65)	-27,6 (-35,8; -19,4) (n = 64)	-23,5 (-31,0; -16,0) (n = 62)	-27,1 (-35,9; -18,3) (n = 60)	-30,1 (-37,9; -22,2) (n = 55)	-23,4 (-32,5; -14,2) (n = 50)
Afereza (N = 34)	-18,1 (-28,1; -8,1) (n = 34)	-11,2 (-24,0; 1,7) (n = 30)	-19,1 (-28,9; -9,3) (n = 29)	-18,7 (-29,5; -7,9) (n = 29)	-29,7 (-40,6; -18,8) (n = 20)	-29,6 (-42,1; -17,1) (n = 19)	-19,6 (-51,2; 12,1) (n = 19)	-25,9 (-56,4; 4,6) (n = 18)

Legenda: OLE (open-label extension) = faza przedłużenia badania prowadzona metodą otwartej próby. N (n) = liczba pacjentów kwalifikujących się do oceny (N) i pacjentów, u których stężenie cholesterolu LDL oznaczono podczas wizyt wyznaczonych w określonym terminie (n), uwzględnionych w końcowej analizie statystycznej danych dotyczących HoFH.

HAUSER-OLE było otwartym, jednoramiennym, wieloośrodkowym, trwającym 80 tygodni badaniem prowadzonym z udziałem 12 uczestników z HoFH w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i skuteczności produktu Repatha w zmniejszaniu stężenia cholesterolu LDL u dzieci i młodzieży w wieku ≥ 10 do < 18 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii. Pacjenci musieli być na diecie niskotłuszczowej i musieli otrzymywać terapię obniżającą stężenie lipidów. Wszyscy pacjenci w badaniu otrzymywali 420 mg produktu Repatha podawanego podskórnym raz w miesiącu. Średnie (Q1, Q3) początkowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło 10,29 mmol/l (8,87; 12,28 mmol/l) 398 mg/dl (343, 475 mg/dl). Średnia zmiana procentowa (Q1, Q3) stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do 80. tygodnia wynosiła -14% (-41, 4). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL obserwowano podczas pierwszej oceny w 12. tygodniu i utrzymywało się ono przez cały czas trwania badania, przy czym średnie (Q1, Q3) zmniejszenie wynosiło od 12% (-3, 32) do 15% (-4, 39). Dodatkowe wyniki zamieszczono w tabeli 9.

Tabela 9. Działanie terapeutyczne ewolokumabu w porównaniu z placebo u pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii - średnia (Q1, Q3) procentowa zmiana od wartości początkowej do wartości w 80. tygodniu

Badanie	Schemat dawkowania	LDL-C (%)	Nie-HDL-C (%)	ApoB (%)	Stosunek TC/HDL-C (%)	Stosunek ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-OLE (dzieci i młodzież z HoFH)	420 mg raz w miesiącu podskórnie (n = 12)	-14,3 (-40,6; 3,5)	-13 (-40,7; 2,7)	-19,1 (-33,3; 11,6)	-3,7 (-41,6; 7,6)	-3 (-35,7; 9,3)

LDL-C = cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C = cholesterol lipoprotein o wysokiej gęstości;
ApoB = apolipoproteina B; ApoA1 = apolipoproteina A1, TC = cholesterol całkowity
n = liczba pacjentów zrandomizowanych i poddanych dawkowaniu w pośrednim zestawie analiz.

Wpływ leczenia produktem Repatha na nasilenie choroby miażdżycowej

Wpływ leczenia produktem Repatha podawanym w dawce 420 mg raz na miesiąc na nasilenie miażdżycy mierzone za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (ang. intravascular ultrasound, IVUS) oceniono w trwającym 78 tygodni, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym z udziałem 968 pacjentów z chorobą wieńcową, przyjmujących optymalną dawkę statyn. Produkt Repatha powodował zmniejszenie zarówno procentowej objętości blaszki miażdżycowej (PAV; 1,01% [95% CI 0,64; 1,38], $p < 0,0001$), jak i całkowitej objętości blaszki miażdżycowej (TAV; 4,89 mm³ [95% CI 2,53; 7,25], $p < 0,0001$) w porównaniu z placebo. Regresję miażdżycy ocenianą wartością PAV obserwowano u odpowiednio 64,3% (95% CI 59,6; 68,7) i 47,3% (95% CI 42,6; 52,0) pacjentów, którzy przyjmowali produkt Repatha lub placebo. Regresję miażdżycy na podstawie TAV obserwowano u odpowiednio 61,5% (95% CI; 56,7; 66,0) i 48,9% (95% CI, 44,2; 53,7) pacjentów, którzy przyjmowali produkt Repatha lub placebo. W badaniu nie analizowano korelacji między regresją miażdżycy a występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych.

Wpływ leczenia produktem Repatha na morfologię blaszek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych

Wpływ produktu Repatha podawanego w dawce 420 mg raz w miesiącu na blaszki miażdżycowe w naczyniach wieńcowych oceniano za pomocą optycznej koherentnej tomografii (OCT) w trwającym 52 tygodnie, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym z udziałem dorosłych pacjentów, u których leczenie rozpoczęto w ciągu 7 dni od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMACS). Dla pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego bezwzględną zmianę minimalną FCT (grubość torebki włóknistej) w dopasowanym odcinku tętnicy względem wartości początkowej, średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS) (95% CI) wzrosła w stosunku do wartości początkowej o 42,7 µm (32,4; 53,1) w grupie otrzymującej produkt Repatha i o 21,5 µm (10,9; 32,1) w grupie otrzymującej placebo, czyli o dodatkowe 21,2 µm (4,7; 37,7) w porównaniu z placebo ($p = 0,015$; różnica 38% ($p = 0,041$)). Zgłoszone wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych wykazują różnice w leczeniu, w tym zmianę średniej minimalnej FCT (wzrost o 32,5 µm (12,7; 52,4); $p = 0,016$) i bezwzględną zmianę maksymalnego łuku lipidowego (-26° (-49,6; -2,4); $p = 0,041$).

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego

Badanie FOURIER było, opartym na wystąpieniu określonych zdarzeń, badaniem klinicznym z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 27 564 pacjentów w wieku od 40 do 86 lat (średnio 62,5 roku), z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego; u 81% pacjentów w przeszłości wystąpił zawał mięśnia sercowego, u 19% udar, a u 13% choroba naczyń obwodowych. Ponad 99% pacjentów przyjmowało leczenie statyną o umiarkowanej lub wysokiej intensywności oraz dodatkowo co najmniej jeden lek stosowany

w chorobach układu krążenia, np. lek przeciwpłytkowy, beta-adrenolityk, inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonist receptoru angiotensyny; mediana (Q1, Q3) początkowego stężenia cholesterolu LDL wynosiła 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). Obie grupy były zrównoważone pod względem bezwzględnego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych; poza wcześniejszym wystąpieniem zdarzenia, wszyscy pacjenci byli obarczeni przynajmniej 1 dużym lub 2 małymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego; u 80% występowało nadciśnienie tętnicze, 36% chorowało na cukrzycę, a 28% pacjentów codziennie paliło papierosy. Pacjentów losowo przydzielono do grupy przyjmującej produkt Repatha (140 mg co 2 tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu) lub placebo w stosunku 1:1; średni czas obserwacji wyniósł 26 miesięcy.

Podczas badania zaobserwowano znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL; podczas każdej oceny uzyskane mediany stężenia cholesterolu LDL wynosiły od 0,8 do 0,9 mmol/l; 25% pacjentów osiągnęło stężenie cholesterolu LDL <0,5 mmol/l. Pomimo osiągnięcia bardzo niskich stężeń cholesterolu LDL, nie stwierdzono żadnych nowych zagrożeń dla bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8); częstość występowania nowo zdiagnozowanej cukrzycy i zaburzeń poznawczych u pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL <0,65 mmol/l i u pacjentów z większym stężeniem cholesterolu LDL była porównywalna.

Produkt Repatha istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych zdefiniowanych łącznie jako czas do: pierwszego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, rewaskularyzacji wieńcowej lub hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej (patrz tabela 10); krzywe Kaplana-Meiera dla pierwszorzędowych i najważniejszych drugorzędowych złożonych punktów końcowych rozchodziły się po około 5 miesiącach (3-letnia krzywa Kaplana-Meiera dla MACE, patrz Ryc. 1). Ryzyko względne wystąpienia złożonego punktu końcowego MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar) uległo znamiennej zmniejszeniu o 20%. Wynik leczenia był podobny we wszystkich podgrupach (w tym podgrupach wyodrębnionych wg wieku, typu choroby, początkowego stężenia cholesterolu LDL, początkowej intensywności leczenia statyną, użycia ezetymibu i cukrzycy) i wynikał ze zmniejszenia ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru i rewaskularyzacji wieńcowej; nie zaobserwowano znamiennej różnicy w śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub śmiertelności ogólnej, należy jednak pamiętać, że badanie to nie było zaprojektowane pod kątem wykrycia takiej różnicy.

Tabela 10. Wpływ ewolokumabu na poważne incydenty sercowo-naczyniowe

	Placebo (N = 13 780) n (%)	Ewolokumab (N = 13 784) n (%)	Wpółczynniki ryzyka^a (95% CI)	Wartość p^b
MACE+ (łącznie MACE, rewaskularyzacja wieńcowa lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej)	1563 (11,34)	1344 (9,75)	0,85 (0,79, 0,92)	<0,0001
MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar)	1013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73, 0,88)	<0,0001
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88, 1,25)	0,62
Śmiertelność ogólna	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91, 1,19)	0,54
Zawał mięśnia sercowego (zakończony zgonem/niezakończony zgonem)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65, 0,82)	<0,0001 ^c
Udar (zakończony zgonem/niezakończony zgonem) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0101 ^c

	Placebo (N = 13 780) n (%)	Ewolokumab (N = 13 784) n (%)	Współczynnik ryzyka ^a (95% CI)	Wartość p ^b
Rewaskularyzacja wieńcowa	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71, 0,86)	<0,0001 ^c
Hospitalizacja z powodu niestabilnej duszniczej bolesnej ^c	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82, 1,18)	0,89

^a Na podstawie modelu Coxa stratyfikowanego wg czynników stratyfikacji dla randomizacji zebranych za pomocą systemu interaktywnej odpowiedzi głosowej (IVRS).

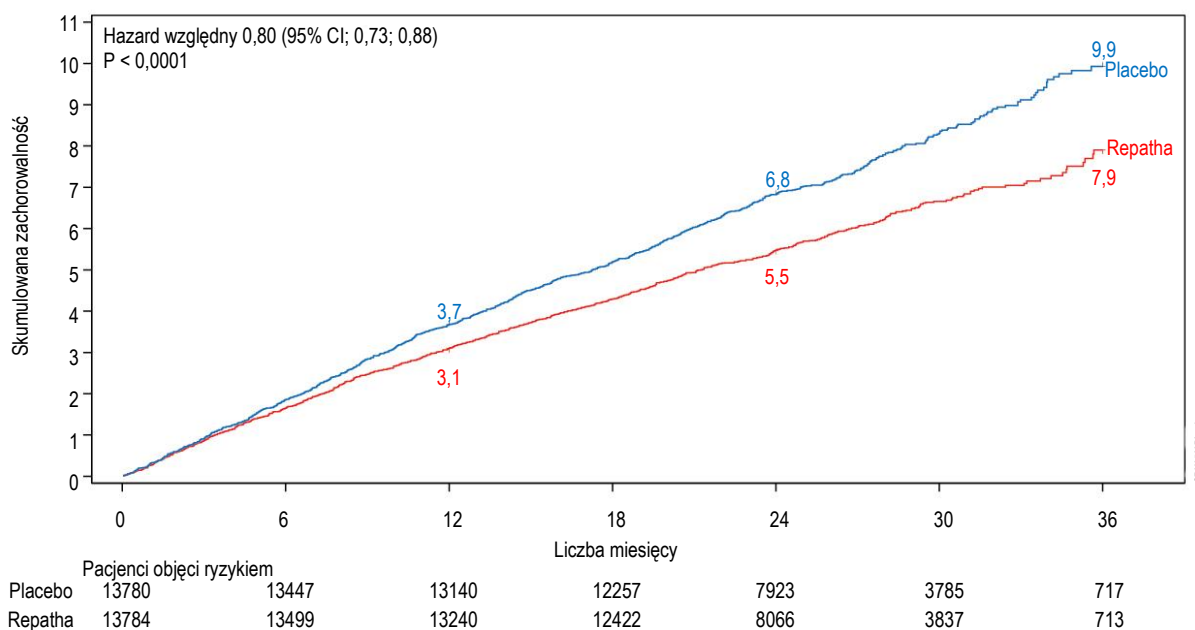
^b 2-stronny test log-rank stratyfikowany wg czynników stratyfikacji dla randomizacji zebranych za pomocą IVRS.

^c istotność nominalna.

^d Wpływ leczenia udaru odnosił się głównie do zmniejszenia ryzyka udaru niedokrwinnego; nie było wpływu na udar krwotoczny lub udar o nieustalonej przyczynie.

^e Ocenę czasu do hospitalizacji z powodu niestabilnej duszniczej bolesnej przeprowadzono *ad-hoc*.

Ryc. 1. Czas do wystąpienia MACE (łącznie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu); 3-letnia krzywa Kaplana-Meiera



FOURIER-OLE (badanie 1 i badanie 2) składało się z dwóch jednoramiennych, wielośrodkowych badań w fazie przedłużenia, prowadzonych metodą otwartej próby i oceniających długoterminowe bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i skuteczność produktu Repatha u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, którzy ukończyli badanie FOURIER. Pacjenci włączeni do badania otrzymywali produkt Repatha w dawce 140 mg co 2 tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu przez około 5 lat i kontynuowali leczenie statynami o umiarkowanej (22,2%) lub wysokiej (74,8%) intensywności. Spośród 5031 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu Repatha w badaniu 1, 2499 pacjentów otrzymało produkt Repatha, a 2532 pacjentów otrzymało placebo w badaniu FOURIER. Spośród 1599 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu Repatha w badaniu 2, 854 pacjentów otrzymało produkt Repatha, a 745 pacjentów otrzymało placebo w badaniu FOURIER. Po ukończeniu badania 1 i badania 2 w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt Repatha w badaniu FOURIER całkowita ekspozycja na produkt Repatha wynosiła maksymalnie 8,4 roku (mediana 85,4 miesiąca) i 8,0 roku (mediana 80,2 miesiąca), a w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo — odpowiednio 5,25 roku (mediana 60,0 miesiąca) i 4,9 roku (mediana 55,1 miesiąca).

W badaniach 1 i 2 łącznie 72,4% (n = 4802) pacjentów osiągnęło najmniejsze stężenie cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania < 25 mg/dl (0,65 mmol/l), 87,0% (n = 5765) pacjentów osiągnęło stężenie cholesterolu LDL < 40 mg/dl (1,03 mmol/l), a u 11,9% (n = 792) pacjentów stężenie cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania wyniosło ≥ 40 mg/dl (1,03 mmol/l). Spośród pacjentów, którzy uzyskali małe stężenie cholesterolu LDL po rozpoczęciu badania (< 25 mg/dl lub < 40 mg/dl),

ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wyniosła 80,0% u pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL < 25 mg/dl, i 82,7% u pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL < 40 mg/dl, w porównaniu z 85,0% u pacjentów ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 40 mg/dl. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wyniosła 37,7% u pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL < 25 mg/dl, i 40,0% u pacjentów, którzy osiągnęli stężenie cholesterolu LDL < 40 mg/dl, w porównaniu z 41,5% u pacjentów ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 40 mg/dl.

Średnie procentowe zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowej było stabilne w okresie trwania badania OLE i wahało się od 53,4% do 59,1% w badaniu 1 oraz od 62,5% do 67,2% w badaniu 2, niezależnie od tego, do której grupy pacjent został zrandomizowany w badaniu FOURIER. Wydaje się, że przekłada się to na liczbowo mniejszą częstość występowania stwierdzonych eksploracyjnych sercowo-naczyniowych punktów końcowych obejmujących zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar u pacjentów, którzy otrzymywali produkt Repatha zarówno w badaniu FOURIER, jak i FOURIER-OLE, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo w badaniu FOURIER, a następnie produkt Repatha w badaniach FOURIER-OLE.

Ogólnie rzecz biorąc, w badaniach tych nie uzyskano żadnych nowych wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Wpływ na stężenie cholesterolu LDL podczas ostrej fazy ostrego zespołu wieńcowego (OZW)

EVOPACS było badaniem prowadzonym w jednym kraju, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym z grupą kontrolną przyjmującą placebo, trwającym 8 tygodni z udziałem 308 pacjentów z OZW, u których rozpoczęto podawanie ewolokumabu w warunkach szpitalnych w ciągu 24–72 godzin od wystąpienia objawów.

Jeśli przed badaniem przesiewowym pacjenci nie przyjmowali statyn lub byli leczeni statynami innymi niż atorwastatyna 40 mg, zaprzestano ich stosowania i rozpoczęto podawanie atorwastatyny w dawce 40 mg raz na dobę. W randomizacji zastosowano stratyfikację według ośrodka badawczego i obecności stabilnego leczenia statynami w ciągu ≥ 4 tygodni przed włączeniem do badania. Większość uczestników (241 [78%]) nie była poddawana stabilnemu leczeniu statynami przez ≥ 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i większość z nich (235 [76%]) nie przyjmowała statyn na etapie początkowym. W 4. tygodniu 281 (97%) uczestników otrzymywało statyny wysokiej intensywności. Ewolokumab podawany w dawce 420 mg raz w miesiącu powodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w 8. tygodniu w stosunku do wartości początkowej w porównaniu z placebo ($p < 0,001$). Średnie (SD) zmniejszenie obliczonej wartości stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowej w 8. tygodniu wyniosło 77,1% (15,8%) w grupie przyjmującej ewolokumab i 35,4% (26,6%) w grupie przyjmującej placebo, ze średnią różnicą obliczoną metodą najmniejszych kwadratów (LS) (95% CI) wynoszącą 40,7% (36,2%, 45,2%). Początkowe wartości stężenia cholesterolu LDL wynosiły 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) w grupie przyjmującej ewolokumab i 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) w grupie przyjmującej placebo. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL w tym badaniu było zgodne z wcześniejszymi badaniami, w których ewolokumab był dodawany do stabilnego leczenia obniżającego stężenie lipidów, na co wskazywało stężenie cholesterolu LDL w 8. tygodniu tego badania (odzwierciedlające efekty podawania statyn wysokiej intensywności w obu grupach terapeutycznych) wynoszące 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) i 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) odpowiednio w grupie przyjmującej ewolokumab w skojarzeniu z atorwastatyną i w grupie przyjmującej placebo w skojarzeniu z atorwastatyną.

Skutki działania ewolokumabu w tej populacji pacjentów były zgodne z tymi obserwowanymi w poprzednich badaniach w programie rozwoju klinicznego dotyczącym ewolokumabu i nie odnotowano żadnych nowych obaw związanych z bezpieczeństwem.

Zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u osób dorosłych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, które nie przeszły wcześniej zawału serca ani udaru mózgu

VESALIUS-CV było wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo i grupami równoległymi, oceniającym wyniki sercowo-naczyniowe po zastosowaniu ewolokumabu u 12 257 dorosłych pacjentów (6 129 w grupie ewolokumabu, 6 128 w grupie placebo) z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy nie przeszli jeszcze zawału mięśnia sercowego ani udaru.

Kwalifikujący się pacjenci mieli potwierdzoną miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową (ASCVD), w tym chorobę wieńcową, chorobę naczyń mózgowych lub chorobę tętnic obwodowych, lub – w przypadku braku znanej potwierdzonej ASCVD w momencie rozpoczęcia badania – musieli mieć cukrzycę.

Pacjenci musieli wykazywać stężenie cholesterolu LDL $\geq 2,3$ mmol/l (≥ 90 mg/dl) lub stężenie cholesterolu nie-HDL $\geq 3,1$ mmol/l (≥ 120 mg/dl) lub stężenie ApoB $\geq 1,56$ μ mol/l (≥ 80 mg/dl) na stabilnym leczeniu obniżającym stężenie lipidów. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ewolokumab we wstrzyknięciach podskórnych (140 mg co 2 tygodnie) lub placebo co 2 tygodnie. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 55,1 miesiąca. Badanie ukończyło ogółem 97,8%.

Średni (SD) wiek na początku badania wynosił 65,4 (6,9) roku, przy czym 56,0% pacjentów było w wieku co najmniej 65 lat; 42,5% stanowiły kobiety. Jeśli chodzi o wcześniejsze rozpoznania chorób układu sercowo-naczyniowego, u 45,1% pacjentów stwierdzono istotną chorobę wieńcową, u 9,9% – istotną miażdżycową chorobę naczyń mózgowych, u 17,4% – istotną chorobę tętnic obwodowych, a u 58,1% – cukrzycę (1,4% typu 1; 56,8% typu 2), przy czym u 32,1% z nich stwierdzono cukrzycę wysokiego ryzyka bez oznak miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego.

Wybrane dodatkowe czynniki ryzyka na początku badania obejmowały cukrzycę lub zespół metaboliczny u pacjentów z chorobą wieńcową, chorobą naczyń mózgowych lub chorobą tętnic obwodowych (30,2%), oraz stężenie cholesterolu LDL $\geq 3,36$ mmol/l (≥ 130 mg/dl), stężenie cholesterolu nie-HDL $\geq 4,14$ mmol/l (≥ 160 mg/dl) lub stężenie ApoB $\geq 2,3$ μ mol/l (≥ 120 mg/dl) (50,8%). Na początku badania większość pacjentów była objęta intensywnym leczeniem obniżającym stężenie lipidów (72,2%), a 67,9% z nich otrzymywało intensywne leczenie statynami. U 86,8% pacjentów odnotowano stosowanie jakiejkolwiek statyny, a u 19,9% pacjentów – stosowanie ezetymibu. Większość pacjentów przyjmowała co najmniej jeden inny lek stosowany w chorobach układu krążenia, w tym leki przeciwplatekcyjne (66,8%), leki przeciwzakrzepowe (11,6%), beta-adrenolityki (55,1%), inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), ARNi lub antagonistów receptora angiotensyny (74,9%), inhibitory SGLT2 (9,7%) lub agonistów receptora GLP-1 (5,6%). Mediana (Q1, Q3) stężenia cholesterolu LDL na początku badania wynosiła 3,2 (2,7; 3,9) mmol/l (122,0 [104,0; 149,0] mg/dl).

Ewolokumab znacząco zmniejszył ryzyko wystąpienia potrójnego złożonego punktu końcowego (czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwinnego, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze). Wyniki dotyczące potrójnego złożonego punktu końcowego oraz innych punktów końcowych związanych z układem sercowo-naczyniowym przedstawiono w tabeli 11 poniżej. Na rycinie 2 przedstawiono szacunki metodą Kaplana-Meiera dotyczące skumulowanej częstości występowania potrójnego złożonego punktu końcowego. Zmniejszenie ryzyka osiągnięcia potrójnego złożonego punktu końcowego było spójne niezależnie od płci, wieku, wcześniejszej rewaskularyzacji, obecności cukrzycy oraz u pacjentów z cukrzycą, ale bez ASCVD na początku badania.

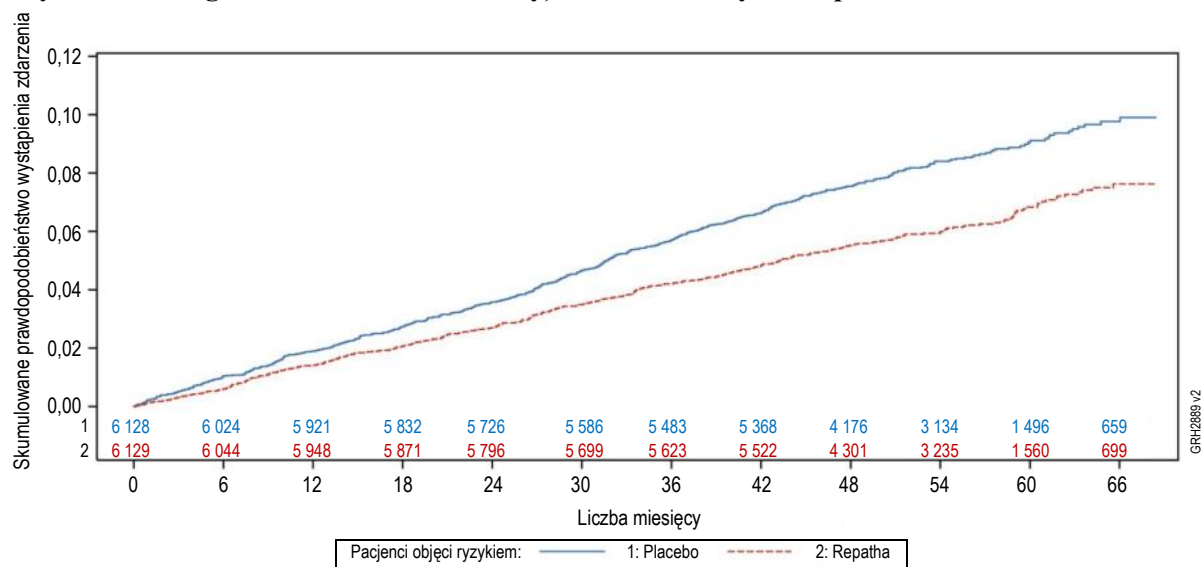
Tabela 11: Działanie terapeutyczne ewolokumabu w porównaniu z placebo u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, którzy nie przeszli wcześniej zawału serca ani udaru mózgu

	Placebo (N = 6 128) n (%)	Ewolokumab (N = 6 129) n (%)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Potrójny złożony punkt końcowy				
czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwinnego w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze	503 (8,21)	374 (6,10)	0,73 (0,64; 0,84)	< 0,001 ^a
Inne punkt końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym				
Czas do wystąpienia zgonu z powodu CHD, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwinnego lub jakiegokolwiek rewaskularyzacji tętnic spowodowanej niedokrwieniem, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze	907 (14,80)	747 (12,19)	0,81 (0,73; 0,89)	< 0,001 ^a
Czas do wystąpienia zgonu z powodu CHD, zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwinnego w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło jako pierwsze	443 (7,23)	336 (5,48)	0,75 (0,65; 0,86)	< 0,001 ^a
Czas do wystąpienia MI, udaru niedokrwinnego lub jakiegokolwiek rewaskularyzacji tętnic spowodowanej niedokrwieniem	834 (13,61)	674 (11,00)	0,79 (0,72; 0,88)	< 0,001 ^a
Czas do wystąpienia zgonu z powodu CHD, MI lub jakiegokolwiek rewaskularyzacji tętnic spowodowanej niedokrwieniem	819 (13,36)	664 (10,83)	0,79 (0,72; 0,88)	< 0,001 ^a
Czas do wystąpienia zgonu z powodu CHD lub MI	313 (5,11)	232 (3,79)	0,73 (0,62; 0,87)	< 0,001 ^a
Czas do wystąpienia zawału mięśnia sercowego	229 (3,74)	149 (2,43)	0,64 (0,52; 0,79)	< 0,001 ^a
Czas do wystąpienia jakiegokolwiek rewaskularyzacji tętnic spowodowanej niedokrwieniem	699 (11,41)	561 (9,15)	0,79 (0,70; 0,88)	< 0,001 ^a
Czas do wystąpienia zgonu z powodu CHD	117 (1,91)	105 (1,71)	0,89 (0,68; 1,16)	0,39
Czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	195 (3,18)	156 (2,55)	0,79 (0,64; 0,98)	0,031
Czas do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	539 (8,80)	434 (7,08)	0,80 (0,70; 0,91)	< 0,001
Czas do wystąpienia udaru niedokrwinnego	144 (2,35)	115 (1,88)	0,79 (0,62; 1,01)	0,062

MI = zawał mięśnia sercowego; CHD = choroba niedokrwienności serca.

^a Istotne statystycznie.

Ryc. 2. Czas do wystąpienia MACE (łącznie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny); 5,5-letnia krzywa Kaplana-Meiera



U podgrupy pacjentów ($n = 2\,014$) z losowo wybranych ośrodków i spośród losowo wybranych pacjentów przeprowadzono serię badań paneli lipidowych. Różnica między ewolokumabem a placebo w zakresie średniej procentowej zmiany stężenia cholesterolu LDL od wartości początkowej do 48. tygodnia wyniosła 55,3% (95% CI: 51,9%, 58,8%), a od wartości początkowej do 96. tygodnia – 50,9% (95% CI: 47,1%, 54,7%). Wartości cholesterolu LDL uzyskane w 48. tygodniu wyniosły: mediana (Q1, Q3) 1,2 (0,7; 1,9) mmol/l (44,5 [26,0; 73,0] mg/dl) oraz 2,8 (2,2; 3,7) mmol/l (109,0 [86,0; 144,0] mg/dl) odpowiednio w grupie otrzymującej ewolokumab i w grupie otrzymującej placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie i dystrybucja

Po jednorazowym podaniu zdrowym, dorosłym osobom ewolokumabu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce wynoszącej 140 mg lub 420 mg medianę szczytowych wartości stężeń w surowicy krwi osiągnęto w ciągu 3 do 4 dni. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 140 mg średnia wartość C_{max} wynosiła 13,0 [odchylenie standardowe (ang. standard deviation, SD) 10,4] $\mu\text{g/ml}$, a średnia wartość AUC_{last} wynosiła 96,5 (SD 78,7) na $\text{dobę} \cdot \mu\text{g/ml}$. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 420 mg średnia wartość C_{max} wynosiła 46,0 (SD 17,2) $\mu\text{g/ml}$, a średnia wartość AUC_{last} wynosiła 842 (SD 333) na $\text{dobę} \cdot \mu\text{g/ml}$. Trzy dawki 140 mg podawane we wstrzyknięciach podskórnych były biorównoważne z pojedynczą dawką podskórną w wysokości 420 mg. Biodostępność całkowita po podaniu podskórnym wyniosła 72% na podstawie modeli farmakokinetycznych.

Po podaniu ewolokumabu dożylnie w pojedynczej dawce 420 mg, średnia objętość dystrybucji stanu stacjonarnego wynosiła 3,3 (SD 0,5) l, co wskazuje na ograniczoną dystrybucję ewolokumabu w tkankach.

Metabolizm

Ewolokumab składa się wyłącznie z aminokwasów i węglowodanów, tak jak naturalna immunoglobulina, zatem mało prawdopodobna jest jego eliminacja w mechanizmie metabolizmu wątrobowego. Można oczekiwać, że produkt będzie metabolizowany i wydalany tak, jak immunoglobuliny, czyli rozkładany do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów.

Eliminacja

Według danych szacunkowych efektywny okres półtrwania ewolokumabu wynosi od 11 do 17 dni.

U pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią lub z dyslipidemią mieszaną stosujących statyny w dużych dawkach, poziom ekspozycji ustrojowej na ewolokumab był nieco niższy niż u osób przyjmujących małe lub umiarkowanie duże dawki statyn [współczynnik AUC_{last} 0,74 (90% CI 0,29; 1,9)]. Do zwiększenia wartości klirensu o około 20% przyczyniają się częściowo statyny powodujące zwiększenie aktywności enzymu PCSK9, co jednak nie wpływa w sposób niekorzystny na farmakodynamiczne działanie ewolokumabu na lipidy. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak widocznych różnic stężeń ewolokumabu w surowicy krwi u pacjentów z hipercholesterolemią (rodzinną lub nierodziną) przyjmujących jednocześnie statyny.

Liniowość lub nielineowość

Po podaniu produktu dożylnie w pojedynczej dawce 420 mg, średnia wartość klirensu ogólnoustrojowego wynosiła 12 (SD 2) ml/godz. W badaniach klinicznych, podczas których produkt podawany był wielokrotnie we wstrzyknięciach podskórnych w okresie 12 tygodni, obserwowano proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji po zastosowaniu dawek wynoszących co najmniej 140 mg. W przypadku podawania produktu w dawkach 140 mg raz na 2 tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu odnotowano około 2-3-krotne zwiększenie stężenia minimalnego w przedziale dawkowania [z C_{min} 7,21 (SD 6,6) do C_{min} 11,2 (SD 10,8)], które osiągało stan stacjonarny w okresie 12 tygodni po rozpoczęciu dawkowania.

Nie wykazano żadnych zależnych od czasu zmian stężenia produktu w surowicy krwi w okresie 124 tygodni.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki. Dane z badań klinicznych ewolokumabu nie wykazały różnic parametrów farmakokinetycznych ewolokumabu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami bez zaburzeń czynności nerek.

W badaniu klinicznym z udziałem 18 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego $[eGFR] \geq 90$ ml/min/1,73 m², n = 6), ciężką niewydolnością nerek ($eGFR$ od 15 do 29 ml/min/1,73 m², n = 6) lub schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) otrzymujących leczenie hemodializą (n = 6), ekspozycja na niezwiązany ewolokumab, oceniana na podstawie wartości C_{max} po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 140 mg, była mniejsza o 30% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i o 45% u pacjentów z ESRD otrzymujących leczenie hemodializą. Ekspozycja oceniana na podstawie wartości AUC_{last} była mniejsza o około 24% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i o około 45% u pacjentów z ESRD otrzymujących leczenie hemodializą. Dokładny mechanizm różnic w farmakokinetyce jest nieznany i nie da się ich wytłumaczyć różnicami masy ciała. Podczas interpretacji tych wyników należy wziąć pod uwagę pewne czynniki, w tym mały rozmiar próby czy dużą zmienność pomiędzy uczestnikami badania. Bezpieczeństwo i właściwości farmakodynamiczne ewolokumabu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i z ESRD były podobne jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i nie wykryto żadnych znaczących klinicznie różnic w zmniejszeniu stężenia cholesterolu LDL. Dlatego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub z ESRD otrzymujących leczenie hemodializą nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha) nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ewolokumab oceniano w dawkach wynoszących 140 mg podawanych we wstrzyknięciach podskórnych u 8 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, u 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u 8 zdrowych osób. Poziom ekspozycji na ewolokumab był o około 40-50% niższy niż u zdrowych osób. Wykazano jednak, że początkowa aktywność PCSK9 oraz stopień i przebieg w czasie neutralizacji PCSK9 były podobne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u zdrowych

ochotników. W konsekwencji, zarówno przebieg procesu zmniejszania się stężenia cholesterolu LDL, jak i zakres bezwzględnego zmniejszenia stężenia LDL-C, były zbliżone. Nie przeprowadzono badań ewolokumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.4.).

Masa ciała

Masa ciała była istotną zmienną w analizie farmakokinetycznej populacji, mającą wpływ na stężenie minimalne ewolokumabu; jednak nie miało to wpływu na zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. Po podaniu wielokrotnym podskórnie dawki 140 mg raz na dwa tygodnie, stężenia minimalne w 12. tygodniu u pacjentów o masie ciała 69 kg i 93 kg były odpowiednio 147% większe i 70% mniejsze niż u pacjenta ważącego 81 kg. Mniejszy wpływ masy ciała obserwowano po podaniu wielokrotnym podskórnie dawki 420 mg raz w miesiącu.

Inne szczególne grupy pacjentów

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują na brak konieczności modyfikacji dawki ze względu na wiek, rasę lub płeć pacjenta. Masa ciała wpływała na farmakokinetykę ewolokumabu, chociaż nie odnotowano zauważalnego wpływu na stopień zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL. Dlatego nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na masę ciała.

Farmakokinetykę produktu Repatha oceniano u 103 pacjentów w wieku ≥ 10 do < 18 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii (badanie HAUSER-RCT). Po podaniu podskórnym 420 mg produktu Repatha raz w miesiącu, średnie (SD) stężenia w surowicy wynosiły 22,4 (14,7) $\mu\text{g/ml}$, 64,9 (34,4) $\mu\text{g/ml}$ i 25,8 (19,2) $\mu\text{g/ml}$ w punktach czasowych odpowiednio w 12. tygodniu, 22. tygodniu i 24. tygodniu. Farmakokinetykę produktu Repatha oceniano u 12 pacjentów w wieku ≥ 10 do < 18 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii (badanie HAUSER-OLE). Po podaniu podskórnym 420 mg produktu Repatha raz w miesiącu, średnie (SD) stężenia w surowicy wynosiły 20,3 (14,6) $\mu\text{g/ml}$ i 17,6 (28,6) $\mu\text{g/ml}$ odpowiednio w 12. tygodniu i 80. tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ewolokumab nie wykazał właściwości rakotwórczych w badaniach na chomikach przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu. Nie oceniano właściwości mutagennych ewolokumabu.

U chomików i małp z gatunku makaków przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu nie wykazano wpływu na płodność osobników płci męskiej ani żeńskiej.

U małp z gatunku makaków przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu nie obserwowano żadnego wpływu na rozwój zarodka i płodu ani rozwój pourodzeniowy (do 6 miesiąca życia).

Oprócz zmniejszonej, zależnej od komórek T odpowiedzi ze strony przeciwciał u małp z gatunku makaków immunizowanych KLH (ang. Keyhole Limpet Haemocyanin, KLH) po 3 miesiącach stosowania ewolokumabu nie odnotowano żadnych działań niepożądanych u chomików (do 3 miesięcy) i małp z gatunku makaków (do 6 miesięcy) przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu. W tych badaniach wykazano zamierzone działanie farmakologiczne w postaci zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego, które okazało się odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

U makaków nie obserwowano żadnych działań niepożądanych w przypadku podawania ewolokumabu w skojarzeniu z rosuvastatiną przez 3 miesiące przy ekspozycji znacznie większej w porównaniu z ekspozycją pacjentów przyjmujących ewolokumab w dawce 420 mg raz w miesiącu. Zmniejszenie

stężenia cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego w surowicy krwi było silniej wyrażone niż po zastosowaniu ewolokumabu w monoterapii i okazało się odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Prolina
Kwas octowy lodowaty
Polisorbat 80
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

3 lata.

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

3 lata.

Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

2 lata.

Po wyjęciu z lodówki produkt Repatha może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym i musi być zużyty w ciągu 1 miesiąca.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jeden mililitr roztworu w ampułko-strzykawce, przeznaczonej do jednorazowego użycia, wykonanej ze szkła typu I, z igłą ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G.

Oślonka na igłę w ampułko-strzykawce wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu, patrz punkt 4.4).

Wielkość opakowania: jedna ampułko-strzykawka.

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Jeden mililitr roztworu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, przeznaczonym do jednorazowego użycia, wykonanym ze szkła typu I, z igłą ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G.

Wielkość opakowań: jeden, dwa, trzy wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione lub wielopaki zawierające 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwacze półautomatycznych napełnionych.

Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Roztwór o objętości 3,5 ml w jednorazowym wkładzie wykonanym z policykloolefiny (COP) z przegrodą i tłokiem z elastomeru (jako materiałami stykającymi się z produktem) oraz z nasadką z żywicy. W napełnionym wkładzie zamontowana jest śruba teleskopowa. Wkład zapakowany jest razem z urządzeniem dozującym. Kanał przepływu płynu w urządzeniu dozującym wykonany jest ze stali nierdzewnej i polichlorku winylu „non-DEHP”, z igłą ze stali nierdzewnej o rozmiarze 29 G. Urządzenie dozujące wyposażone jest w baterie srebrowo-cynkowe i plaster samoprzylepny wykonany z taśmy poliestrowej powleczonej klejem akrylowym. Urządzenie dozujące przeznaczone jest do stosowania wyłącznie z dołączonym do opakowania napełnionym wkładem o pojemności 3,5 ml.

Wielkość opakowań: jeden wkład/automatyczny mini-dozownik lub opakowanie zbiorcze zawierające trzy (3×1) wkłady/automatyczne mini-dozowniki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy sprawdzić roztwór przed podaniem. Roztworu nie należy wstrzykiwać, jeśli zawiera cząstki stałe, jest mętny lub zmienił barwę. Aby uniknąć uczucia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, przed wstrzyknięciem produktu leczniczego należy poczekać, aż produkt leczniczy ogrzeje się do temperatury pokojowej (do 25°C). Należy wstrzyknąć całą zawartość.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/15/1016/001 - 1 ampułko-strzykawka

Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

EU/1/15/1016/002 - 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

EU/1/15/1016/003 - 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

EU/1/15/1016/004 - 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

EU/1/15/1016/005 - 6 (3 × 2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych (wielopak)

Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

EU/1/15/1016/006 - 1 jeden wkład z automatycznym mini-dozownikiem

EU/1/15/1016/007 - 3 (3 × 1) wkłady z automatycznymi mini-dozownikami (wielopak)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 kwietnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ewolokumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

1 ampułko-strzykawka.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zawiera lateks, należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1016/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Repatha 140 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań
ewolokumab

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Repatha 140 mg wstrzyknięcie
ewolokumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym ewolokumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Prolina, kwas octowy lodowaty, polisorb 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony SureClick.
- 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione SureClick.
- 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione SureClick.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania podskórnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Repatha 140 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE NA WIELOPAK (z blue box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym ewolokumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

Wielopak: 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych SureClick.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1016/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repatha 140 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO POŚREDNIE NA WIELOPAK (bez Blue Box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym ewolokumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione SureClick. Elementy wielopaku nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania podskórnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1016/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repatha 140 mg wstrzykiwacz

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Repatha 140 mg wstrzyknięcie
ewolokumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AUTOMATYCZNY MINI-DOZOWNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie ewolokumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wkład zawiera 420 mg ewolokumabu w 3,5 ml roztworu (120 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

1 wkład i automatyczny mini-dozownik.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania podskórnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1016/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repatha 420 mg wkład

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE NA WIELOPAK (z Blue Box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie ewolokumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wkład zawiera 420 mg ewolokumabu w 3,5 ml roztworu (120 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

Wielopak: 3 (3 opakowania po 1) wkłady z automatycznymi mini-dozownikami.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania podskórnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1016/007

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repatha 420 mg wkład

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO POŚREDNIE NA WIELOPAK (bez Blue Box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie ewelokumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wkład zawiera 420 mg ewelokumabu w 3,5 ml roztworu (120 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

1 wkład i automatyczny mini-dozownik. Część opakowania zbiorczego (wielopak), nie może być sprzedawany osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania podskórnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1016/007

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repatha 420 mg wkład

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WKŁAD

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Repatha 420 mg wstrzyknięcie
ewolokumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce ewolokumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Ostrzeżenia i instrukcje zawarte w tym dokumencie są przeznaczone dla osoby przyjmującej lek. Rodzic lub opiekun odpowiedzialny za podawanie leku innej osobie, np. dziecku, musi odpowiednio zastosować te informacje.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Repatha i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repatha
3. Jak stosować lek Repatha
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Repatha
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Repatha i w jakim celu się go stosuje

Co to jest i jak działa lek Repatha

Repatha jest lekiem, który zmniejsza stężenie „złego” cholesterolu, rodzaju tłuszczu, we krwi.

Lek Repatha zawiera substancję czynną ewolokumab, przeciwciało monoklonalne (typ specjalnego białka przeznaczonego do wiązania się z określoną substancją w organizmie). Ewolokumab ma właściwości wiązania substancji zwanej PCSK9, która wpływa na zdolność komórek wątroby do wychwytywania cholesterolu. Poprzez wiązanie i usuwanie PCSK9 lek zwiększa ilość cholesterolu dostającego się do wątroby i tym samym zmniejsza stężenie cholesterolu we krwi.

W jakim celu stosuje się lek Repatha

Lek Repatha jest stosowany łącznie z dietą zmniejszającą stężenie cholesterolu w następujących przypadkach:

- u osób dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi [pierwotna hipercholesterolemia (rodzinna heterozygotyczna i nierodzinna) lub mieszana dyslipidemia]. Jest stosowany:
 - w skojarzeniu ze statynami lub innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, jeśli statyna w najwyższej tolerowanej dawce nie zmniejsza stężenia cholesterolu w wystarczający sposób.
 - jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, jeśli nie można zastosować statyn lub statyny są nieskuteczne.
- u dzieci w wieku co najmniej 10 lat i dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi związanym ze schorzeniem występującym rodzinnie (heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii). Jest stosowany jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu

- u dzieci w wieku co najmniej 10 lat i dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi związanym ze schorzeniem występującym rodzinnie (homozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii). Jest stosowany razem z innymi terapiami obniżającymi stężenie cholesterolu
- u osób dorosłych z wysokim stężeniem cholesterolu we krwi, u których już występuje miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego lub u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego. Jest stosowany:
 - w skojarzeniu ze statyną lub innym lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu, jeżeli za pomocą statyny stosowanej w maksymalnej dawce nie udało się wystarczająco zmniejszyć stężenia cholesterolu.
 - samodzielnie lub razem z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, gdy statyny nie działają prawidłowo lub nie mogą być stosowane.

Lek Repatha jest stosowany u pacjentów, u których stosowanie jedynie diety zmniejszającej stężenie cholesterolu nie wystarcza do kontrolowania stężenia cholesterolu we krwi. Przyjmując ten lek, należy nadal przestrzegać diety zmniejszającej stężenie cholesterolu. U pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego lek Repatha może pomóc w zapobieganiu zawałowi serca, udarowi i w zabiegach udrożnienia naczyń serca – niedrożność spowodowana jest nagromadzeniem złogów tłuszczu w tętnicach (określanych również jako miażdżycy układu sercowo-naczyniowego).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repatha

Nie należy stosować leku Repatha, jeśli pacjent ma uczulenie na ewolokumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Repatha należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.

Oślonka na igłę w ampułko-strzykawce wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych.

W celu poprawienia identyfikowalności tego leku lekarz lub farmaceuta powinien zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu w kartotece pacjenta. Można również zanotować te dane na wypadek, gdyby informacje te były wymagane w przyszłości.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania leku Repatha u dzieci w wieku co najmniej 10 lat leczonych z powodu heterozygotycznej lub homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Repatha u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Lek Repatha a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przeprowadzono badań dotyczących zastosowania leku Repatha u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy Repatha wpłynie niekorzystnie na nienarodzone dziecko.

Nie wiadomo, czy lek Repatha znajduje się w mleku kobiecym.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Lekarz pomoże podjąć decyzję, czy należy przerwać karmienie piersią, czy raczej zaprzestać stosowania leku Repatha, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki związane z przyjmowaniem leku Repatha.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Repatha nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Repatha zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Repatha zawiera prolinę

Ten lek zawiera 25 mg proliny w każdym 1,0 ml ewolokumabu 140 mg/ml. Prolina może być szkodliwa dla pacjentów z hiperprolinemią, rzadką chorobą genetyczną, w której prolina gromadzi się w organizmie. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta hiperprolinemię, pacjent nie powinien przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza.

3. Jak stosować lek Repatha

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka leku uzależniona jest od warunków podstawowych:

- u dorosłych w pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii dawka to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu.
- u dzieci w wieku co najmniej 10 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii dawka to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu.
- u dorosłych i dzieci w wieku co najmniej 10 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii zalecana dawka początkowa to 420 mg raz w miesiącu. Po upływie 12 tygodni lekarz może zalecić zwiększenie dawki do 420 mg raz na dwa tygodnie. U osób stosujących jednocześnie zabiegi aferezy, procedury podobnej do dializy, w której cholesterol i inne tłuszcze są usuwane z krwi, lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie leku w dawce początkowej wynoszącej 420 mg raz na dwa tygodnie, tak aby schemat dawkowania był zgodny z terminami aferezy.
- u dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego lek podaje się w dawce 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu.

Lek Repatha podawany jest we wstrzyknięciach pod skórę (podskórnych).

Jeśli lekarz przepisze dawkę 420 mg, pacjent musi użyć trzy ampułko-strzykawki, ponieważ każda ampułko-strzykawka zawiera tylko 140 mg leku. Po osiągnięciu temperatury pokojowej, wszystkie wstrzyknięcia powinny zostać wykonane w ciągu 30 minut.

Jeśli lekarz prowadzący uzna, że wstrzyknięcia leku Repatha może wykonywać samodzielnie pacjent lub jego opiekun, pacjent lub opiekun powinni zostać przeszkoleni, w jaki sposób prawidłowo

przygotować i wykonać wstrzyknięcie leku Repatha. Nie należy samodzielnie podejmować prób podawania leku Repatha we wstrzyknięciach, dopóki lekarz lub pielęgniarka nie pokażą, jak należy to robić.

Dokładne wskazówki dotyczące przechowywania, przygotowywania i podawania leku Repatha we wstrzyknięciach w domu znajdują się na końcu tej ulotki w punkcie „Instrukcja stosowania”.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Repatha należy stosować dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu we krwi. Podczas przyjmowania leku Repatha należy nadal przestrzegać diety zmniejszającej stężenie cholesterolu.

Pacjenci, którym lekarz przepisał lek Repatha łącznie z innym lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu we krwi, powinni przyjmować obydwa leki zgodnie z zaleceniami lekarza. W takim przypadku należy również zapoznać się ze sposobem dawkowania podanym w ulotce dołączonej do opakowania drugiego leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Repatha

Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie zastosowania dawki leku Repatha

Po pominięciu dawki lek Repatha należy przyjąć jak najszybciej. Następnie należy skonsultować się z lekarzem, który wyznaczy termin przyjęcia następnej dawki, i dokładnie przestrzegać nowego schematu dawkowania ustalonego przez lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 10)

- Grypa (wysoka temperatura, ból gardła, katar, kaszel i dreszcze)
- Przeziębienie: katar, ból gardła lub zakażenie zatok (zapalenie błony śluzowej nosa i gardła lub zakażenia górnych dróg oddechowych)
- Uczucie mdłości (nudności)
- Ból pleców
- Bóle stawów
- Ból mięśni
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak: zasinienie, zaczerwienienie, krwawienie, ból lub opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia
- Reakcje alergiczne, w tym wysypka
- Ból głowy

Niezbyt często (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 100)

- Pokrzywka, czerwone, swędzące, wypukłe wykwity skórne
- Objawy grypopodobne

Rzadko (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 1 000)

- Obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Repatha

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia ampułko-strzykawkę można wyjąć z lodówki i poczekać, aż ogrzeje się do temperatury pokojowej (maksymalnie 25°C). Dzięki temu wstrzyknięcia mogą być mniej nieprzyjemne. Po wyjęciu z lodówki lek Repatha może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym i musi zostać zużyty w ciągu 1 miesiąca.

Nie należy stosować tego leku w przypadku zauważenia zmiany barwy roztworu lub obecności dużych grudek, zmętnień albo barwnych zanieczyszczeń stałych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki.

Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Repatha

- Substancją czynną leku jest ewolokumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki leku to prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbit 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Repatha i co zawiera opakowanie

Lek Repatha ma postać przezroczystego lub opalizującego, bezbarwnego lub żółtawego roztworu, zasadniczo niezawierającego cząstek stałych.

W każdym opakowaniu znajduje się jedna ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użycia.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

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

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

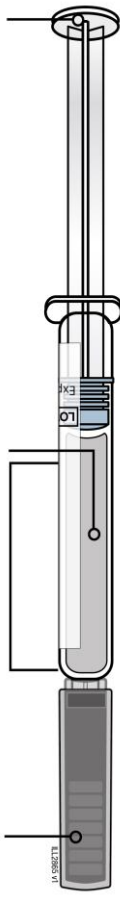
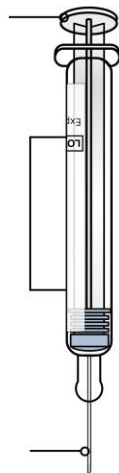
Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania:
 Ampułko-strzykawka do jednorazowego użycia zawierająca lek Repatha

Przewodnik po elementach urządzenia	
Przed użyciem	Po użyciu
Tłok ampułko-strzykawki  Lek Cylinder ampułko-strzykawki Szara nasadka nałożona na igłę	Tłok po użyciu  Cylinder ampułko-strzykawki po użyciu Użyta igła  Szara nasadka zdejta z igły
	Igła znajduje się w środku.

Ważne

Przed użyciem jednorazowej ampulko-strzykawki zawierającej lek Repatha należy przeczytać ważne informacje poniżej:

- **Nie wolno** podejmować prób wykonania wstrzyknięcia, dopóki niniejsza instrukcja użycia nie zostanie w pełni przeczytana i zrozumiana.
Nie wolno zamrażać ampulko-strzykawki zawierającej lek Repatha ani używać takiej, która była zamrożona.
- **Nie wolno** używać ampulko-strzykawki zawierającej lek Repatha, jeśli opakowanie jest otwarte lub zniszczone.
- **Nie wolno** używać ampulko-strzykawki zawierającej lek Repatha, jeśli została upuszczona na twarde podłoże. Części strzykawki mogą być uszkodzone, nawet jeśli uszkodzenie nie jest widoczne. Należy użyć nowej ampulko-strzykawki zawierającej lek Repatha.
- **Nie wolno** zdejmować szarej nasadki z igły ampulko-strzykawki, dopóki pacjent nie jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.

Krok 1.: Przygotowanie

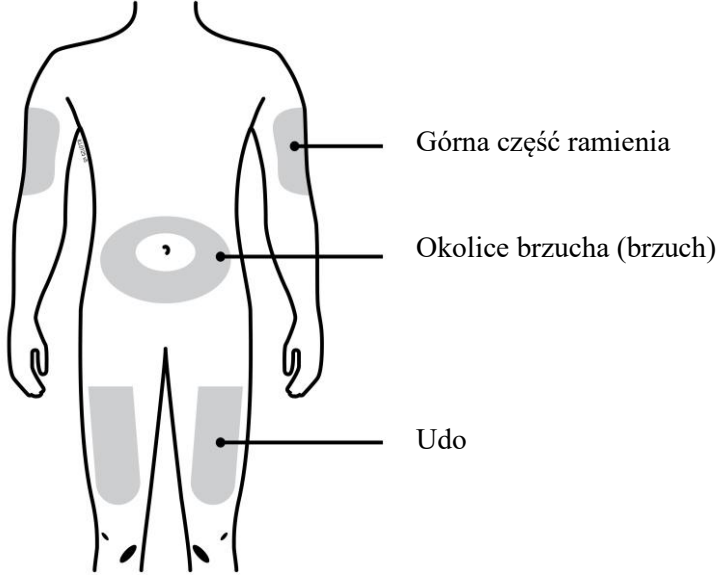
A	Wyjąć z lodówki pudełko zawierające ampulko-strzykawkę z lekiem Repatha i poczekać 30 minut.
----------	---

Przed wykonaniem wstrzyknięcia poczekać co najmniej 30 minut, aż ampulko-strzykawka w pudełku osiągnie w sposób naturalny temperaturę pokojową.

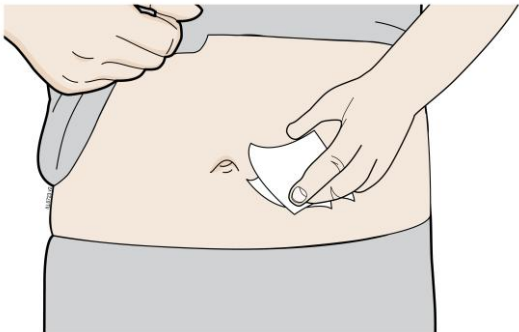
Sprawdzić, czy na etykiecie pudełka jest nazwa Repatha.

- **Nie wolno** próbować ogrzewać ampulko-strzykawki za pomocą źródła ciepła takiego, jak gorąca woda czy mikrofalówka.
- **Nie wolno** zostawiać ampulko-strzykawki w miejscu, gdzie jest narażona na bezpośrednie działanie światła słonecznego.
- **Nie wolno** wstrząsać ampulko-strzykawką.

B	Przygotować wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia.
Starannie umyć ręce mydłem i wodą. Na czystej, dobrze oświetlonej, płaskiej powierzchni położyć: • jedną ampułko-strzykawkę w blistrze zawierającą lek Repatha, • chusteczki nasączone alkoholem, • wacik lub gazik, • plaster, • pojemnik na ostre odpady. • Nie stosować, jeśli upłynął termin ważności umieszczony na pudełku z ampułko-strzykawką zawierającą lek Repatha.	

C	Wybrać miejsce wstrzyknięcia.
 Diagram illustrating the recommended injection sites on a human body: - Górna część ramienia (Upper arm) - Okolice brzucha (brzuch) (Abdomen) - Udo (Thigh) Można wybrać: • udo, • okolice brzucha (brzuch), poza częścią znajdującą się w promieniu 5 cm wokół pępka, • zewnętrzną część ramienia (tylko wtedy, gdy wstrzyknięcie wykonuje inna osoba niż pacjent). • Nie wolno wybierać do podania leku miejsc, gdzie skóra jest obolała, posiniaczona, czerwona lub stwardniała. Należy unikać wstrzykiwania w okolicach blizn lub znamion. ! Należy wybierać za każdym razem inne miejsce podania leku, jeśli pacjent wykonuje wstrzyknięcia samodzielnie. Jeżeli konieczne jest wykonanie wstrzyknięcia w to samo miejsce, nie powinien to być ten sam punkt, który był użyty ostatnim razem.	

D	Oczyścić miejsce wstrzyknięcia.
----------	--



Oczyścić miejsce wstrzyknięcia za pomocą chusteczki nasączonej alkoholem. Przed wykonaniem wstrzyknięcia odczekać chwilę, aż skóra przeschnie.

- **Nie wolno** dotykać ponownie tej powierzchni skóry przed wykonaniem wstrzyknięcia.

E	Wyjąć ampułko-strzykawkę z blistra.
----------	--

Odwrócić blister



Delikatnie nacisnąć







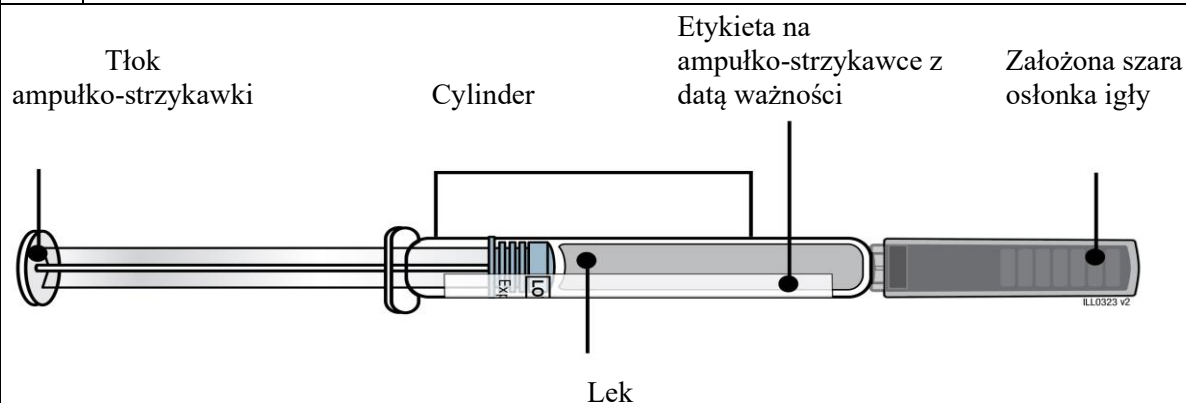
Aby wyjąć należy:

- oderwać papier z blistra.
- położyć blister na dłoni.
- odwrócić blister i delikatnie nacisnąć środek tyłu blistra, by ampułko-strzykawka znalazła się w dłoni.
- Jeśli ampułko-strzykawka nie wysunie się z blistra, należy delikatnie nacisnąć tył blistra.
- **Nie wolno** podnosić ani ciągnąć ampułko-strzykawki za tłok lub szarą nasadkę igły. Może to uszkodzić ampułko-strzykawkę.
- **Nie wolno** zdejmować szarej nasadki igły z ampułko-strzykawki dopóki pacjent nie jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.

!

Ampułko-strzykawkę zawsze należy trzymać za cylinder.

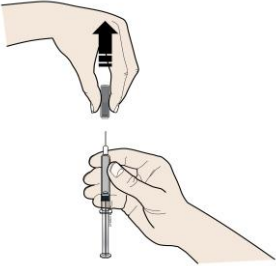
F **Sprawdzić lek i ampułko-strzykawkę.**

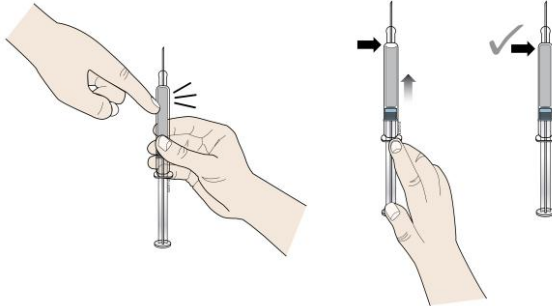


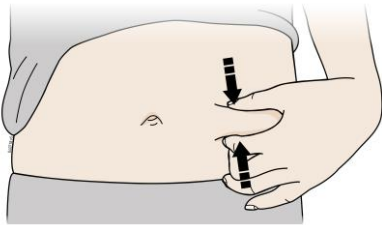
Zawsze należy trzymać ampułko-strzykawkę za cylinder.

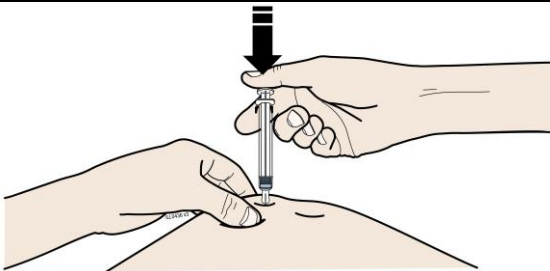
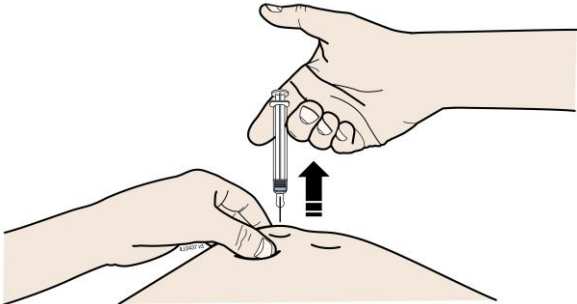
Należy sprawdzić, czy:

- nazwa leku Repatha znajduje się na etykiecie ampułko-strzykawki.
- lek w ampułko-strzykawce jest przejrzysty i bezbarwny do lekko żółtego.
- **Nie wolno** używać ampułko-strzykawki, jeżeli jakkolwiek część ampułko-strzykawki wydaje się pęknięta lub uszkodzona.
- **Nie wolno** używać ampułko-strzykawki, jeżeli brakuje szarej nasadki na igłę lub, gdy nie jest bezpiecznie zamocowana.
- **Nie wolno** używać ampułko-strzykawki, jeżeli lek jest przebarwiony lub zawiera duże grudki, zmętnienia i kolorowe cząstki.
- **Nie wolno** używać ampułko-strzykawki, jeżeli upłynął termin ważności podany na etykiecie ampułko-strzykawki.

Krok 2.: Przygotowanie bezpośrednie	
A	Ostrożnie zdjąć szarą nasadkę z igły prosto w osi ampulko-strzykawki trzymanej z dala od ciała pacjenta. Szara nasadka z igły nie może być zdjęta przez czas dłuższy niż 5 minut. Mogłoby dojść do wyschnięcia leku.
1. 	2. 
Obecność kropli leku na końcu igły jest zjawiskiem normalnym.	Natychmiast umieścić nasadkę w pojemniku na ostre odpady.
• Nie wolno przekręcać ani wyginać szarej nasadki na igłę. Może to uszkodzić igłę. • Nie wolno nakładać ponownie szarej nasadki na igłę ampulko-strzykawki.	

B	Usunąć pęcherzyki/warstwę powietrza.
W ampulko-strzykawce mogą się znajdować pęcherzyki powietrza lub warstwa powietrza. Jeżeli pęcherzyki powietrza/warstwy powietrza będą widoczne: • przytrzymać ampulko-strzykawkę skierowaną igłą do góry, • delikatnie opukiwać palcami cylinder ampulko-strzykawki, dopóki pęcherzyki powietrza/warstwa powietrza nie znajdą się w jej górnej części, • powoli i delikatnie popchnąć tłok do góry w celu usunięcia powietrza z ampulko-strzykawki. Należy zachować ostrożność, aby nie wypchnąć leku ze strzykawki.	
	
• Nie wolno stukać w igłę.	

C	UCHWYCIĆ miejsce wstrzyknięcia tak, aby uzyskać twardą powierzchnię.
	
Uchwycić mocno fałd skóry pomiędzy kciuk a pozostałe palce, aby powstała powierzchnia o szerokości około 5 centymetrów.	
 Ważne, aby w trakcie wstrzykiwania trzymać fałd skóry.	

Krok 3.: Wstrzyknięcie	
A	Trzymając FAŁD SKÓRY wkluć igłę w skórę pod kątem od 45 do 90 stopni.  • Nie wolno kłaść palca na tłoku podczas wkluwania igły.
B	Powoli i ze stałym naciskiem PCHAĆ tłok do samego dołu, aż do momentu opróżnienia ampulko-strzykawki. 
C	Po zakończeniu ZWOLNIĆ kciuk i delikatnie wyjąć ampulko-strzykawkę ze skóry.  • Nie wolno nakładać szarej nasadki ponownie na użytą ampulko-strzykawkę.

Krok 4.: Zakończenie	
A	Zużytą ampułko-strzykawkę wrzucić natychmiast do pojemnika na ostre odpady.
 Należy zapytać personel medyczny o właściwy sposób utylizacji. Mogą obowiązywać lokalne przepisy w tym zakresie. • Nie wolno używać ponownie użytej ampułko-strzykawki. • Nie wolno używać leku, który pozostał w użytej ampułko-strzykawce. • Nie wolno wyrzucać ampułko-strzykawki lub pojemnika na ostre odpady do pojemnika na domowe odpady.  Zużytą ampułko-strzykawkę i pojemnik na odpady ostre należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.	

B	Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia.
Jeśli pojawi się krew, w miejscu wstrzyknięcia przyłożyć bawełniany wacik lub gazę. Jeśli to konieczne, przykleić plaster. • Nie wolno pocierać miejsca wstrzyknięcia.	

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym ewolokumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Ostrzeżenia i instrukcje zawarte w tym dokumencie są przeznaczone dla osoby przyjmującej lek. Rodzic lub opiekun odpowiedzialny za podawanie leku innej osobie, np. dziecku, musi odpowiednio zastosować te informacje.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Repatha i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repatha
3. Jak stosować lek Repatha
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Repatha
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Repatha i w jakim celu się go stosuje

Co to jest i jak działa lek Repatha

Repatha jest lekiem, który zmniejsza stężenie „złego” cholesterolu, rodzaju tłuszczu, we krwi.

Lek Repatha zawiera substancję czynną ewolokumab, przeciwciało monoklonalne (typ specjalnego białka przeznaczonego do wiązania się z określoną substancją w organizmie). Ewolokumab ma właściwości wiązania substancji zwanej PCSK9, która wpływa na zdolność komórek wątroby do wychwytywania cholesterolu. Poprzez wiązanie i usuwanie PCSK9 lek zwiększa ilość cholesterolu dostającego się do wątroby i tym samym zmniejsza stężenie cholesterolu we krwi.

W jakim celu stosuje się lek Repatha

Lek Repatha jest stosowany łącznie z dietą zmniejszającą stężenie cholesterolu w następujących przypadkach:

- u osób dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi [pierwotna hipercholesterolemia (rodzinna heterozygotyczna i nierodzinna) lub mieszana dyslipidemia]. Jest stosowany:
 - w skojarzeniu ze statynami lub innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, jeśli statyna w najwyższej tolerowanej dawce nie zmniejsza stężenia cholesterolu w wystarczający sposób.
 - jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, jeśli nie można zastosować statyn lub statyny są nieskuteczne.
- u dzieci w wieku co najmniej 10 lat i dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi związanym ze schorzeniem występującym rodzinnie (heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii). Jest stosowany jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu.

- u dzieci w wieku co najmniej 10 lat i dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi związanym ze schorzeniem występującym rodzinnie (homozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii). Jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu.
- u osób dorosłych z wysokim stężeniem cholesterolu we krwi, u których już występuje miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego lub u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego. Jest stosowany:
 - w skojarzeniu ze statyną lub innym lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu, jeżeli za pomocą statyny stosowanej w maksymalnej dawce nie udało się wystarczająco zmniejszyć stężenia cholesterolu.
 - samodzielnie lub razem z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, gdy statyny nie działają prawidłowo lub nie mogą być stosowane.

Lek Repatha jest stosowany u pacjentów, u których stosowanie jedynie diety zmniejszającej stężenie cholesterolu nie wystarcza do kontrolowania stężenia cholesterolu we krwi. Przyjmując ten lek, należy nadal przestrzegać diety zmniejszającej stężenie cholesterolu. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego lek Repatha może pomóc w zapobieganiu zawałowi serca, udarowi i w zabiegach udrożnienia naczyń serca – niedrożność spowodowana jest nagromadzeniem złogów tłuszczu w tętnicach (określanych również jako miażdżycy układu sercowo-naczyniowego).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repatha

Nie należy stosować leku Repatha, jeśli pacjent ma uczulenie na ewolokumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Repatha należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.

W celu poprawienia identyfikowalności tego leku lekarz lub farmaceuta powinien zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu w kartotece pacjenta. Można również zanotować te dane na wypadek, gdyby informacje te były wymagane w przyszłości.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania leku Repatha u dzieci w wieku co najmniej 10 lat leczonych z powodu heterozygotycznej lub homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Repatha u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Lek Repatha a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przeprowadzono badań dotyczących zastosowania leku Repatha u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy Repatha wpłynie niekorzystnie na nienarodzone dziecko.

Nie wiadomo, czy lek Repatha znajduje się w mleku kobiecym.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Lekarz pomoże podjąć decyzję, czy należy przerwać karmienie piersią, czy raczej zaprzestać stosowania leku Repatha, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki związane z przyjmowaniem leku Repatha.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Repatha nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Repatha zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Repatha zawiera prolinę

Ten lek zawiera 25 mg proliny w każdym 1,0 ml ewolokumabu 140 mg/ml. Prolina może być szkodliwa dla pacjentów z hiperprolinemią, rzadką chorobą genetyczną, w której prolina gromadzi się w organizmie. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta hiperprolinemię, pacjent nie powinien przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza.

3. Jak stosować lek Repatha

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka leku uzależniona jest od warunków podstawowych:

- u dorosłych w pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu.
- u dzieci w wieku co najmniej 10 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii dawka to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu.
- u dorosłych i dzieci w wieku co najmniej 10 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii zalecana dawka początkowa to 420 mg raz w miesiącu. Po upływie 12 tygodni lekarz może zalecić zwiększenie dawki do 420 mg raz na dwa tygodnie. U osób stosujących jednocześnie zabiegi aferezy, procedury podobnej do dializy, w której cholesterol i inne tłuszcze są usuwane z krwi, lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie leku w dawce początkowej wynoszącej 420 mg raz na dwa tygodnie, tak aby schemat dawkowania był zgodny z terminami aferezy.
- u dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego lek podaje się w dawce 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu.

Lek Repatha podawany jest we wstrzyknięciach pod skórę (podskórnych).

Jeśli lekarz przepisze dawkę 420 mg, pacjent musi użyć trzy wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, ponieważ każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera tylko 140 mg leku. Po osiągnięciu temperatury pokojowej, wszystkie wstrzyknięcia powinny zostać wykonane w ciągu 30 minut.

Jeśli lekarz prowadzący uzna, że wstrzyknięcia leku Repatha może wykonywać samodzielnie pacjent lub jego opiekun, pacjent lub opiekun powinni zostać przeszkoleni, w jaki sposób prawidłowo przygotować i wykonać wstrzyknięcie leku Repatha. Nie należy samodzielnie podejmować prób podawania leku Repatha we wstrzyknięciach, dopóki lekarz lub pielęgniarka nie pokażą, jak należy to robić.

Dokładne wskazówki dotyczące prawidłowego przechowywania, przygotowywania i podawania leku Repatha we wstrzyknięciach w domu znajdują się na końcu tej ulotki w punkcie „Instrukcja stosowania”. W przypadku stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego **przed wstrzyknięciem przyłożyć właściwy (żółty) koniec wstrzykiwacza do skóry**.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Repatha należy stosować dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu we krwi. Podczas przyjmowania leku Repatha należy nadal przestrzegać diety zmniejszającej stężenie cholesterolu.

Pacjenci, którym lekarz przepisał lek Repatha łącznie z innym lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu we krwi, powinni przyjmować obydwa leki zgodnie z zaleceniami lekarza. W takim przypadku należy również zapoznać się ze sposobem dawkowania podanym w ulotce dołączonej do opakowania drugiego leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Repatha

Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie zastosowania dawki leku Repatha

Po pominięciu dawki lek Repatha należy przyjąć jak najszybciej. Następnie należy skonsultować się z lekarzem, który wyznaczy termin przyjęcia następnej dawki, i dokładnie przestrzegać nowego schematu dawkowania ustalonego przez lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 10)

- Grypa (wysoka temperatura, ból gardła, katar, kaszel i dreszcze)
- Przeziębienie: katar, ból gardła lub zakażenie zatok (zapalenie błony śluzowej nosa i gardła lub zakażenia górnych dróg oddechowych)
- Uczucie mdłości (nudności)
- Ból pleców
- Bóle stawów
- Ból mięśni
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak: zasinienie, zaczerwienienie, krwawienie, ból lub opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia
- Reakcje alergiczne, w tym wysypka
- Ból głowy

Niezbyt często (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 100)

- Pokrzywka, czerwone, swędzące, wypukłe wykwity skórne
- Objawy grypopodobne

Rzadko (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 1 000)

- Obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Repatha

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony można wyjąć z lodówki i poczekać, aż ogrzeje się do temperatury pokojowej (maksymalnie 25°C). Dzięki temu wstrzyknięcia mogą być mniej nieprzyjemne. Po wyjęciu z lodówki lek Repatha może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym i musi zostać zużyty w ciągu 1 miesiąca.

Nie należy stosować tego leku w przypadku zauważenia zmiany barwy roztworu lub obecności dużych grudek, zmętnień albo barwnych zanieczyszczeń stałych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki.

Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Repatha

- Substancją czynną leku jest ewolokumab. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony SureClick zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki leku to prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbat 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Repatha i co zawiera opakowanie

Lek Repatha ma postać przezroczystego lub opalizującego, bezbarwnego lub żółtawego roztworu, zasadniczo niezawierającego cząstek stałych.

W każdym opakowaniu znajduje się jeden, dwa, trzy lub sześć wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych SureClick.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania:

Wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony SureClick do jednorazowego użycia zawierający lek Repatha

Przewodnik po elementach urządzenia

Przed użyciem

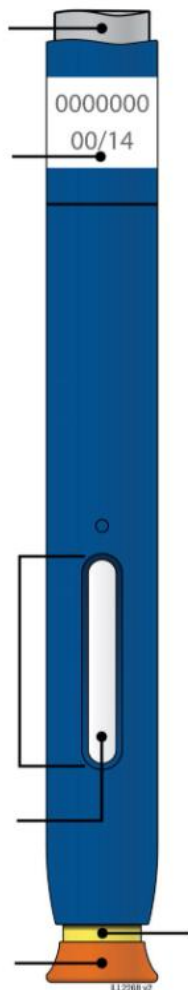
Szary przycisk
startowy

Termin
ważności

Okienko

Lek

Założona
pomarańczowa
osłonka



Żółte
zabezpieczenie
(igła wewnątrz)

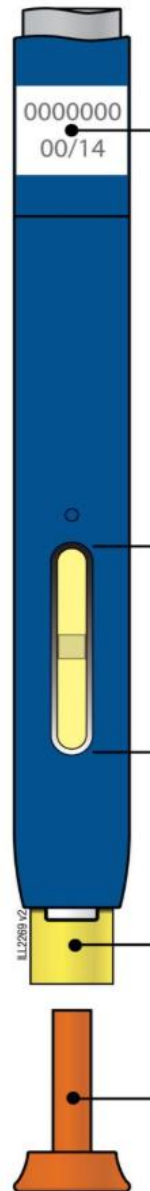
Po użyciu

Termin ważności

Żółte okienko
(wstrzyknięcie
zostało
wykonane)

Żółte
zabezpieczenie
(igła wewnątrz)

Pomarańczowa
osłonka zdjęta



Ważne: Igła znajduje się w środku żółtego zabezpieczenia.

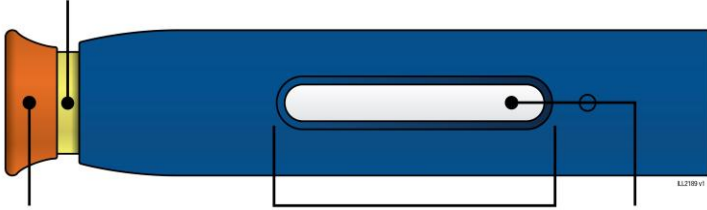
Ważne

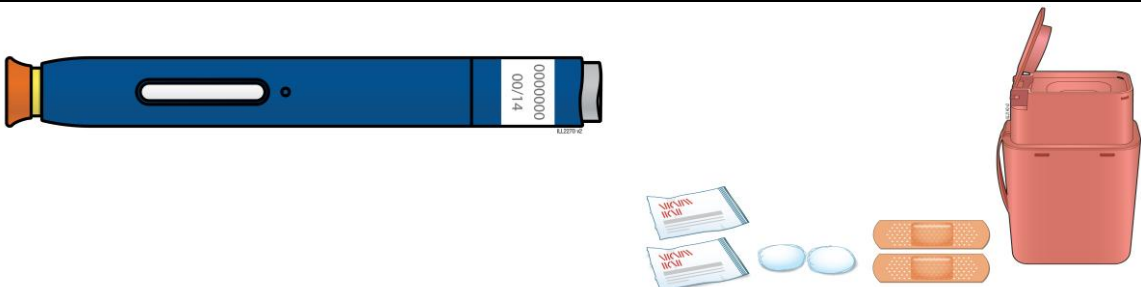
Przed użyciem wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego zawierającego lek Repatha należy przeczytać ważne informacje poniżej:

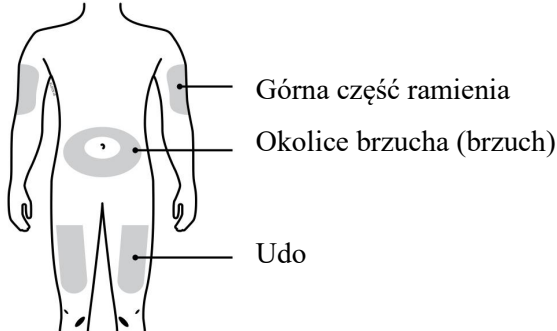
- **Nie wolno** podejmować prób wykonania wstrzyknięcia, dopóki niniejsza instrukcja użycia nie zostanie w pełni przeczytana i zrozumiana.
- **Nie** zamrażać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego zawierającego lek Repatha ani używać takiego, który był zamrożony.
- **Nie** zdejmować pomarańczowej osłonki ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego zawierającego lek Repatha do momentu, gdy wszystko jest gotowe do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego zawierającego lek Repatha, jeśli został upuszczony na twarde podłoże. Części wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego mogą być uszkodzone, nawet jeśli uszkodzenie nie jest widoczne.

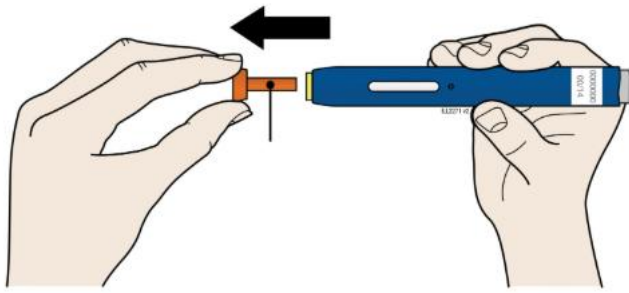
Krok 1.: Przygotowanie

A	Wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z opakowania.
1.	Ostrożnie wyjąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony podnosząc go z pudełka prosto do góry.
2.	Włożyć oryginalne opakowanie zawierające niewykorzystane wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione ponownie do lodówki.
3.	Przed wykonaniem wstrzyknięcia poczekać co najmniej 30 minut, aż wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony osiągnie w sposób naturalny temperaturę pokojową. • Nie próbować ogrzewać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego za pomocą źródła ciepła takiego, jak gorąca woda czy mikrofalówka. • Nie zostawiać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego w miejscu, gdzie jest narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego. • Nie wstrząsać wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym. • Nie zdejmować pomarańczowej osłonki ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego na tym etapie.

B	Sprawdzić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawierający lek Repatha.
Żółte zabezpieczenie (igła wewnątrz)  Założona pomarańczowa osłonka Okienko Lek Należy upewnić się, że lek w okienku jest przejrzysty i bezbarwny do lekko żółtego. Sprawdzić termin ważności. • Nie używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeżeli lek jest przebarwiony lub zawiera duże grudki, zmętnienia i stałe cząstki. • Nie używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeżeli jakkolwiek część wydaje się pęknięta lub uszkodzona. • Nie używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeżeli wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony został upuszczony. • Nie używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeżeli brakuje pomarańczowej osłonki lub, gdy nie jest bezpiecznie zamocowana. • Nie używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeżeli upłynął termin ważności. We wszystkich tych przypadkach należy użyć nowego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.	

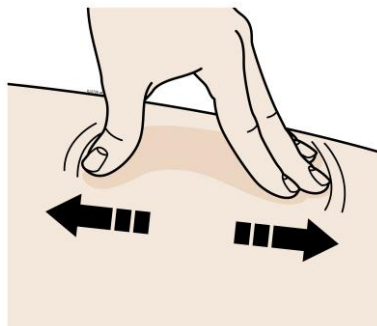
C	Przygotować wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia.
Starannie umyć ręce mydłem i wodą. Na czystej, dobrze oświetlonej powierzchni położyć: • nowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, • chusteczki nasączone alkoholem, • wacik lub gazik, • plaster, • pojemnik na ostre odpady.	
	

D	Przygotować i oczyścić miejsce wstrzyknięcia.
	 Górna część ramienia Okolice brzucha (brzuch) Udo Wstrzyknięcia należy wykonać tylko w następujących miejscach: • udo, • okolice brzucha (brzuch), poza częścią znajdującą się w promieniu 5 cm wokół pępka, • zewnętrzną część ramienia (tylko wtedy, gdy wstrzyknięcie wykonuje inna osoba niż pacjent). Oczyścić miejsce wstrzyknięcia za pomocą chusteczki nasączonej alkoholem. Przed wykonaniem wstrzyknięcia odczekać chwilę aż skóra przeschnie. • Nie dotykać ponownie skóry w tej okolicy przed wykonaniem wstrzyknięcia. • Należy wybierać za każdym razem inne miejsce podania leku, jeśli pacjent wykonuje wstrzyknięcia samodzielnie. Jeżeli konieczne jest wykonanie wstrzyknięcia w to samo miejsce, nie powinien to być ten sam punkt, który był użyty poprzednio. • Nie wstrzykiwać leku w miejsca, gdzie skóra jest obolała, posiniaczona, czerwona lub twarda. Należy unikać wstrzykiwania w okolicach blizn lub znamion.

Krok 2.: Przygotowanie bezpośrednie	
A	Gdy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia, pociągnąć prosto pomarańczową osłonkę. Pomarańczowa osłonka nie może być zdjęta przez czas dłuższy niż 5 minut. Mogłoby dojść do wyschnięcia leku.
	 Pomarańczowa osłonka Obecność kropli leku na końcu igły lub żółtego zabezpieczenia jest zjawiskiem normalnym. • Nie przekręcać, wyginać lub poruszać pomarańczowej osłonki. • Nie nakładać pomarańczowej osłonki ponownie na wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony. • Nie wkładać palców w żółte zabezpieczenie. Ważne: Nie zdejmować pomarańczowej osłonki ze wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego do czasu, gdy pacjent będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia. Jeśli nie można wykonać wstrzyknięcia, należy skontaktować się z fachowym personelem medycznym.

B	Utworzyć twardą powierzchnię w wybranym miejscu wstrzyknięcia (udo, brzuch lub zewnętrzne okolice ramienia), stosując metodę rozciągania lub chwytania fałdu skóry.
----------	---

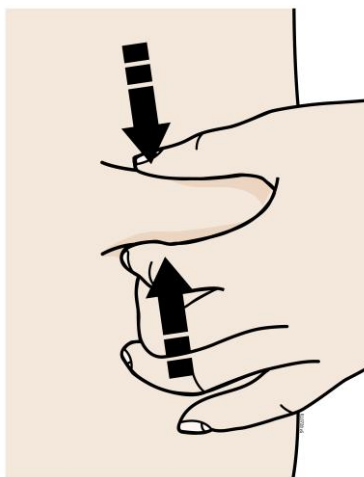
Metoda poprzez rozciągnięcie skóry



Mocno rozciągnąć skórę poprzez przesunięcie kciuka i reszty palców w przeciwnych kierunkach, aby powstała powierzchnia o szerokości około 5 centymetrów.

LUB

Metoda poprzez uchwycenie fałdu skóry



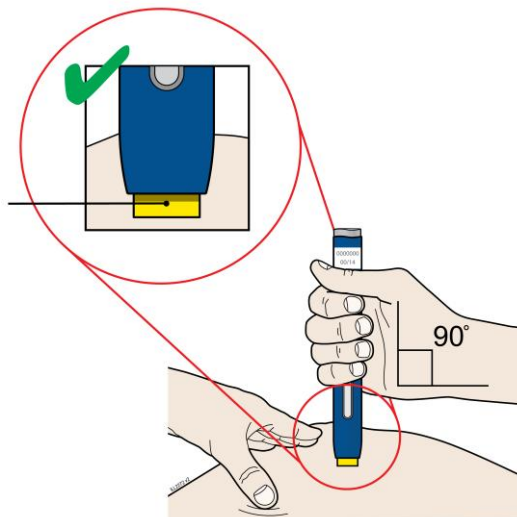
Uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk i pozostałe palce, aby powstała powierzchnia o szerokości około 5 centymetrów.

Ważne: Ważne, aby skóra była rozciągnięta lub trzymana w czasie wykonania wstrzyknięcia.

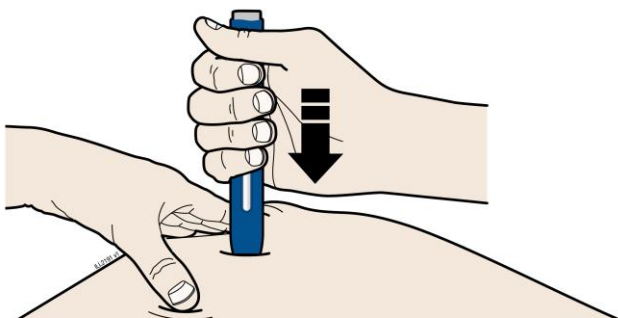
Krok 3.: Wstrzyknięcie

- A** Utrzymywać rozciągnięty lub uchwycony fałd skóry. Po zdjęciu pomarańczowej osłonki **przyłożyć** żółte zabezpieczenie do skóry pod kątem 90 stopni. **Igła znajduje się w środku** żółtego zabezpieczenia. **Nie** dotykać jeszcze szarego przycisku startowego.

Żółte zabezpieczenie
(igła wewnątrz)



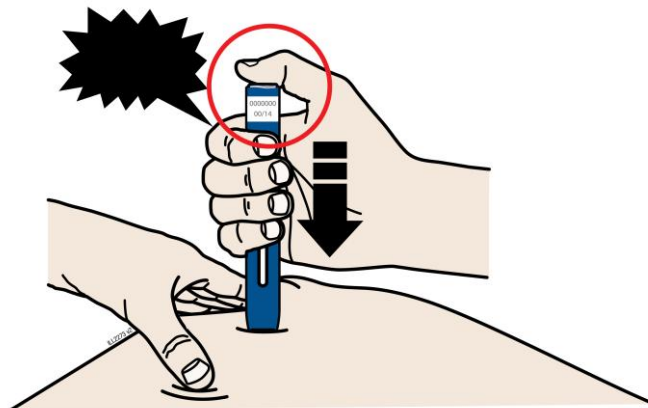
- B** Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy mocno **przycisnąć** do skóry aż do momentu, gdy przestanie się poruszać.

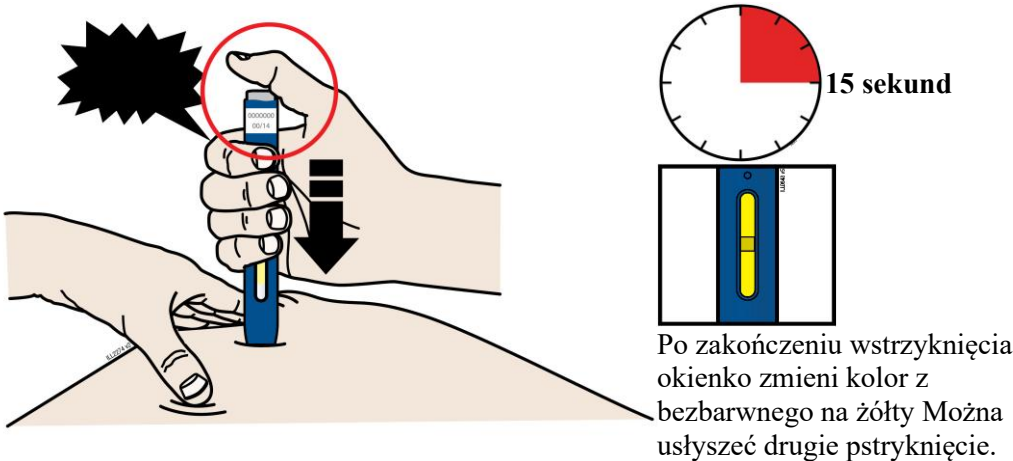
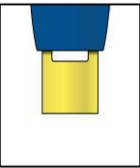


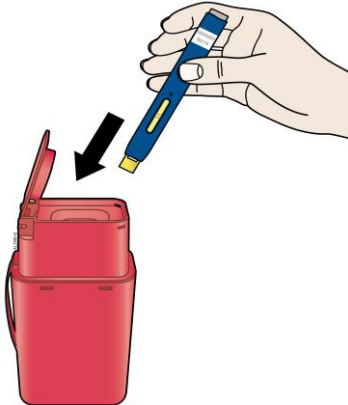
Ważne: Należy naciskać w dół, ale **nie wolno dotykać** szarego przycisku startowego, aż do momentu, kiedy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia.

- C** Kiedy pacjent jest gotowy do wykonania wstrzyknięcia, **nacisnąć** szary przycisk startu. Słychać będzie pstryknięcie.

„pstryk”



D	Kontynuować przyciskanie do skóry. Następnie podnieść kciuk, w dalszym ciągu przyciskając wstrzykiwacz półautomatyczny do skóry. Wstrzyknięcie powinno trwać około 15 sekund.
„pstryk”  Po zakończeniu wstrzyknięcia okienko zmieni kolor z bezbarwnego na żółty. Można usłyszeć drugie pstryknięcie.	
 UWAGA: Po odsunięciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego od skóry igła zostanie zabezpieczona automatycznie.	

Krok 4.: Zakończenie	
A	Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i pomarańczową osłonkę igły.
 Zużyty wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i pomarańczową osłonkę igły wrzucić do pojemnika na ostre odpady. Należy zapytać personel medyczny o właściwy sposób utylizacji. Mogą obowiązywać lokalne przepisy w tym zakresie. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i pojemnik na ostre odpady należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. • Nie używać ponownie wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. • Nie nakładać ponownie osłonki ani nie wkładać palców w żółte zabezpieczenie. • Nie wyrzucać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego ani pojemnika na ostre odpady do pojemnika na domowe odpady.	

B	Sprawdzenie miejsca wstrzyknięcia.
Jeśli pojawi się krew, w miejscu wstrzyknięcia przyłożyć bawełniany wacik lub gazę. Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia. Jeśli to konieczne, przykleić plaster.	

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie ewolokumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Ostrzeżenia i instrukcje zawarte w tym dokumencie są przeznaczone dla osoby przyjmującej lek. Rodzic lub opiekun odpowiedzialny za podawanie leku innej osobie, np. dziecku, musi odpowiednio zastosować te informacje.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Repatha i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repatha
3. Jak stosować lek Repatha
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Repatha
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Repatha i w jakim celu się go stosuje

Co to jest i jak działa lek Repatha

Repatha jest lekiem, który zmniejsza stężenie „złego” cholesterolu, rodzaju tłuszczu, we krwi.

Lek Repatha zawiera substancję czynną ewolokumab, przeciwciało monoklonalne (typ specjalnego białka przeznaczonego do wiązania się z określoną substancją w organizmie). Ewolokumab ma właściwości wiązania substancji zwanej PCSK9, która wpływa na zdolność komórek wątroby do wychwytywania cholesterolu. Poprzez wiązanie i usuwanie PCSK9 lek zwiększa ilość cholesterolu dostającego się do wątroby i tym samym zmniejsza stężenie cholesterolu we krwi.

W jakim celu stosuje się lek Repatha

Lek Repatha jest stosowany łącznie z dietą zmniejszającą stężenie cholesterolu w następujących przypadkach:

- u osób dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi [pierwotna hipercholesterolemia (rodzinna heterozygotyczna i nierodzinna) lub mieszana dyslipidemia]. Jest stosowany:
 - w skojarzeniu ze statynami lub innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, jeśli statyna w najwyższej tolerowanej dawce nie zmniejsza stężenia cholesterolu w wystarczający sposób.
 - jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, jeśli nie można zastosować statyn lub statyny są nieskuteczne.
- u dzieci w wieku co najmniej 10 lat i dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi związanym ze schorzeniem występującym rodzinnie (heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii). Jest stosowany jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu

- u dzieci w wieku co najmniej 10 lat i dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi związanym ze schorzeniem występującym rodzinnie (homozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii). Jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu.
- u osób dorosłych z wysokim stężeniem cholesterolu we krwi, u których występuje już miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego lub u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego. Jest stosowany:
 - w skojarzeniu ze statyną lub innym lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu, jeżeli za pomocą statyny stosowanej w maksymalnej dawce nie udało się wystarczająco zmniejszyć stężenia cholesterolu.
 - samodzielnie lub razem z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu, gdy statyny nie działają prawidłowo lub nie mogą być stosowane.

Lek Repatha jest stosowany u pacjentów, u których stosowanie jedynie diety zmniejszającej stężenie cholesterolu nie wystarcza do kontrolowania stężenia cholesterolu we krwi. Przyjmując ten lek, należy nadal przestrzegać diety zmniejszającej stężenie cholesterolu. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego lek Repatha może pomóc w zapobieganiu zawałowi serca, udarowi, i w zabiegach udrożnienia naczyń serca – niedrożność spowodowana jest nagromadzeniem złogów tłuszczu w tętnicach (określanych również jako miażdżycy układu sercowo-naczyniowego).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repatha

Nie należy stosować leku Repatha, jeśli pacjent ma uczulenie na ewolokumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Repatha należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.

W celu poprawienia identyfikowalności tego leku lekarz lub farmaceuta powinien zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu w kartotece pacjenta. Można również zanotować te dane na wypadek, gdyby informacje te były wymagane w przyszłości.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania leku Repatha u dzieci w wieku co najmniej 10 lat leczonych z powodu heterozygotycznej lub homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania leku Repatha u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Lek Repatha a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przeprowadzono badań dotyczących zastosowania leku Repatha u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy Repatha wpłynie niekorzystnie na nienarodzone dziecko.

Nie wiadomo, czy lek Repatha znajduje się w mleku kobiecym.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Lekarz pomoże podjąć decyzję, czy należy przerwać karmienie piersią, czy raczej zaprzestać stosowania leku Repatha, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki związane z przyjmowaniem leku Repatha.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Repatha nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Repatha zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Repatha zawiera prolinę

Ten lek zawiera 25 mg proliny w każdym 1,0 ml ewolokumabu 140 mg/ml. Prolina może być szkodliwa dla pacjentów z hiperprolinemią, rzadką chorobą genetyczną, w której prolina gromadzi się w organizmie. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta hiperprolinemię, pacjent nie powinien przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza.

3. Jak stosować lek Repatha

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka leku uzależniona jest od warunków podstawowych:

- u dorosłych w pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii dawka to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu.
- u dzieci w wieku co najmniej 10 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii dawka to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu.
- u dorosłych i dzieci w wieku co najmniej 10 lat z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii zalecana dawka początkowa to 420 mg raz w miesiącu. Po upływie 12 tygodni lekarz może zalecić zwiększenie dawki do 420 mg raz na dwa tygodnie. U osób stosujących jednocześnie zabiegi aferezy, procedury podobnej do dializy, w której cholesterol i inne tłuszcze są usuwane z krwi, lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie leku w dawce początkowej wynoszącej 420 mg raz na dwa tygodnie, tak aby schemat dawkowania był zgodny z terminami aferezy.
- u dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego lek podaje się w dawce 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu.

Lek Repatha podawany jest we wstrzyknięciach pod skórę (podskórnych).

Jeśli lekarz prowadzący uzna, że wstrzyknięcia leku Repatha za pomocą automatycznego mini-dozownika może wykonywać samodzielnie pacjent lub jego opiekun, pacjent lub opiekun powinni zostać przeszkoleni, w jaki sposób prawidłowo przygotować i wykonać wstrzyknięcie leku Repatha. Nie należy samodzielnie podejmować prób podawania leku Repatha za pomocą automatycznego mini-dozownika, dopóki lekarz lub pielęgniarka nie pokażą, jak należy to robić. Zaleca się by osoby w wieku 10 do 13 lat były nadzorowane przez osobę dorosłą podczas używania automatycznego mini-dozownika.

Dokładne wskazówki dotyczące przechowywania, przygotowywania i używania automatycznego mini-dozownika leku Repatha w domu znajdują się na końcu tej ulotki w punkcie „Instrukcja stosowania”.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Repatha należy stosować dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu we krwi. Podczas przyjmowania leku Repatha należy nadal przestrzegać diety zmniejszającej stężenie cholesterolu.

Pacjenci, którym lekarz przepisał lek Repatha łącznie z innym lekiem zmniejszającym stężenie cholesterolu we krwi, powinni przyjmować obydwa leki zgodnie z zaleceniami lekarza. W takim przypadku należy również zapoznać się ze sposobem dawkowania podanym w ulotce dołączonej do opakowania drugiego leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Repatha

Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie zastosowania dawki leku Repatha

Po pominięciu dawki lek Repatha należy przyjąć jak najszybciej. Następnie należy skonsultować się z lekarzem, który wyznaczy termin przyjęcia następnej dawki, i dokładnie przestrzegać nowego schematu dawkowania ustalonego przez lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 10)

- Grypa (wysoka temperatura, ból gardła, katar, kaszel i dreszcze)
- Przeziębienie: katar, ból gardła lub zakażenie zatok (zapalenie błony śluzowej nosa i gardła lub zakażenia górnych dróg oddechowych)
- Uczucie mdłości (nudności)
- Ból pleców
- Bóle stawów
- Ból mięśni
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak: zasinienie, zaczerwienienie, krwawienie, ból lub opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia
- Reakcje alergiczne, w tym wysypka
- Ból głowy

Niezbyt często (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 100)

- Pokrzywka, czerwone, swędzące, wypukłe wykwity skórne
- Objawy grypopodobne

Rzadko (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 1 000)

- Obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Repatha

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia lek (wkład i automatyczny mini-dozownik) można wyjąć z lodówki i poczekać, aż ogrzeje się do temperatury pokojowej (maksymalnie 25°C). Dzięki temu wstrzyknięcia mogą być mniej nieprzyjemne. Po wyjęciu z lodówki lek Repatha może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym i musi zostać zużyty w ciągu 1 miesiąca.

Nie należy stosować tego leku w przypadku zauważenia zmiany barwy roztworu lub obecności dużych grudek, zmeńnięć albo barwnych zanieczyszczeń stałych.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki.

Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Repatha

- Substancją czynną leku jest ewolokumab. Każdy wkład zawiera 420 mg ewolokumabu w 3,5 ml roztworu (120 mg/ml).
- Pozostałe składniki leku to prolina, kwas octowy lodowaty, polisorbata 80, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Repatha i co zawiera opakowanie

Lek Repatha ma postać przezroczystego lub opalizującego, bezbarwnego lub żółtawego roztworu, zasadniczo niezawierającego cząstek stałych.

W każdym opakowaniu znajduje się jeden wkład zapakowany razem z automatycznym miniwstrzykiwaczem przeznaczonym do jednorazowego użycia.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

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

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

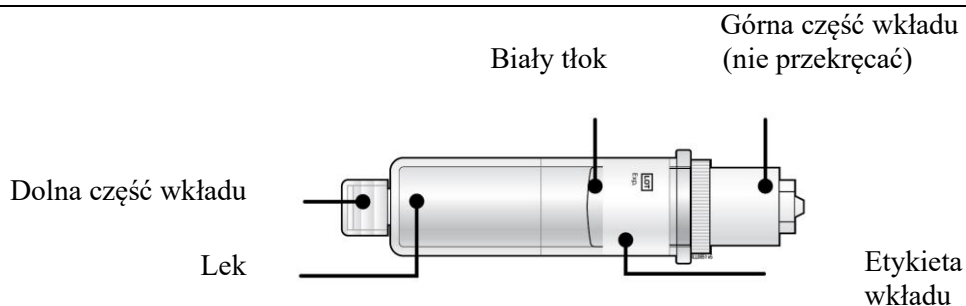
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja obsługi:

Automatyczny mini-dozownik i wkład zawierający lek Repatha, do jednorazowego użycia

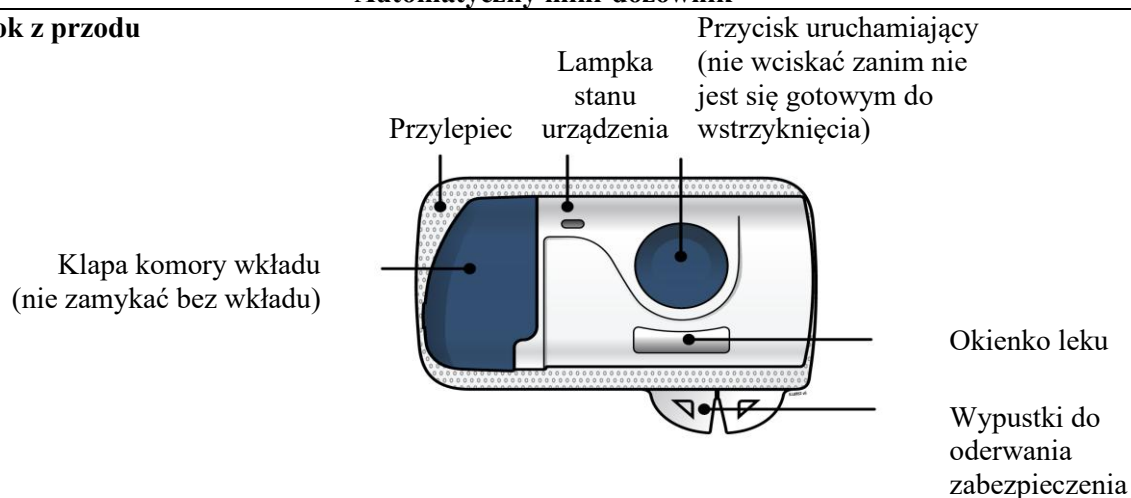
Przewodnik po elementach urządzenia

Wkład

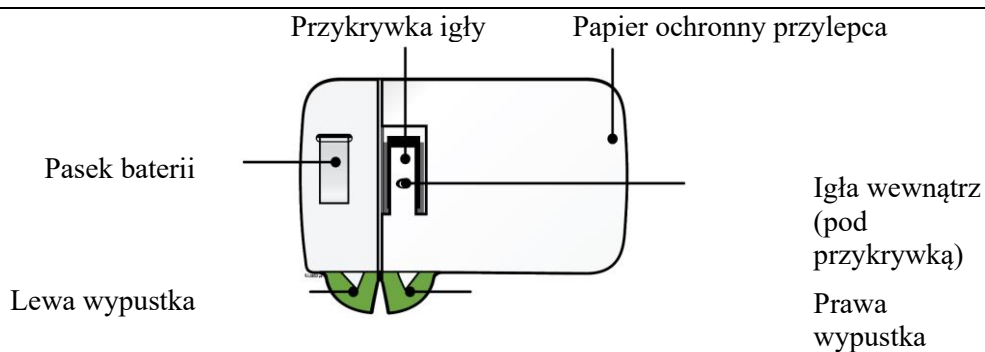


Automatyczny mini-dozownik

Widok z przodu



Widok z tyłu



Ważne: Igła znajduje się w środku.

Ważne

Przed użyciem automatycznego mini-dozownika i wkładu przeznaczonego do stosowania z lekiem Repatha należy przeczytać następujące ważne informacje:

Przechowywanie automatycznego mini-dozownika i wkładu

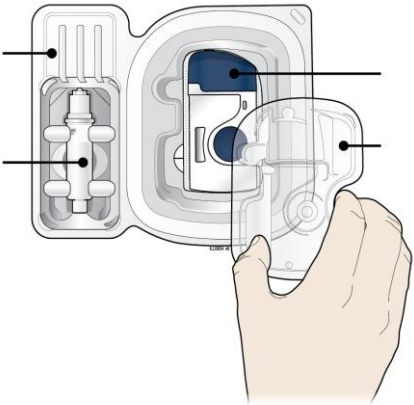
- Automatyczny mini-dozownik i wkład należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Automatycznego mini-dozownika i wkładu **nie wolno** przechowywać w wyjątkowo wysokiej ani wyjątkowo niskiej temperaturze. Na przykład, należy unikać przechowywania produktu w schowku w samochodzie albo w bagażniku. **Nie** zamrażać.

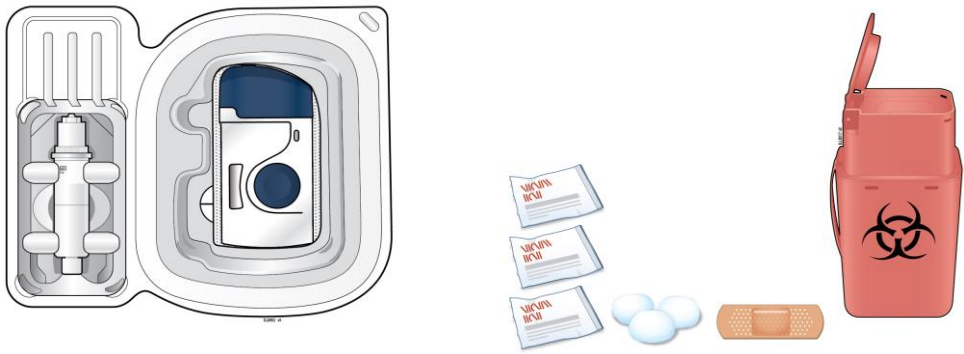
Stosowanie automatycznego mini-dozownika i wkładu

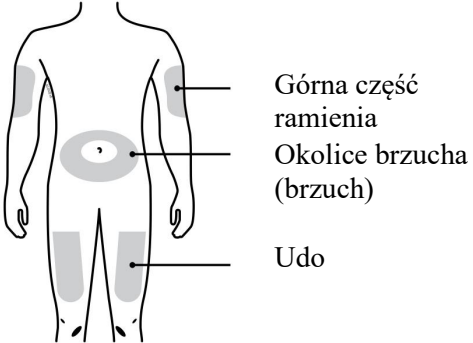
- **Nie wolno** potrząsać automatycznym mini-dozownikiem ani wkładem.
- **Nie wolno** wyjmować automatycznego mini-dozownika i wkładu z pudełka ani z przezroczystego pojemnika, dopóki pacjent nie będzie gotowy do podania wstrzyknięcia.
- **Nie wolno** dotykać przycisku uruchamiającego zanim załadowany automatyczny mini-dozownik z wkładem nie zostanie przymocowany do skóry, a pacjent nie będzie gotowy do podania wstrzyknięcia.
- Podczas stosowania automatycznego mini-dozownika i wkładu przez dzieci w wieku 13 lat i młodsze zaleca się nadzór osoby dorosłej.
- Przycisk uruchamiający można wcisnąć tylko raz. W przypadku wystąpienia błędu nie będzie można użyć automatycznego mini-dozownika.
- **Nie wolno** używać automatycznego mini-dozownika ani wkładu, jeśli którykolwiek z nich został upuszczony na twarde podłoże. Części automatycznego mini-dozownika i wkładu mogły zostać w niewidoczny sposób uszkodzone. Należy użyć nowego automatycznego mini-dozownika i wkładu.
- **Nie wolno** używać ponownie automatycznego mini-dozownika ani wkładu. Automatyczny mini-dozownik i wkład przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.
- **Nie wolno** dopuścić do zalania automatycznego mini-dozownika wodą ani żadnym innym płynem. Urządzenie zawiera części elektroniczne, które nie powinny mieć kontaktu z wilgocią.
- Jednorazowy automatyczny mini-dozownik do wstrzyknięć podskórnych jest przeznaczony do stosowania wyłącznie z dedykowanym wkładem.

W każdym z opisanych wyżej przypadków należy użyć nowego automatycznego mini-dozownika i wkładu. Na wszelkie pytania pacjenta powinien móc odpowiedzieć przedstawiciel fachowego personelu medycznego.

Krok 1.: Przygotowanie	
A	Należy wyjąć opakowanie z automatycznym mini-dozownikiem i wkładem z lodówki. Odczekać 45 minut.
Ważne: Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy poczekać co najmniej 45 minut, aby automatyczny mini-dozownik i wkład w opakowaniu ogrzały się do temperatury pokojowej. • Nie wolno ogrzewać wkładu za pomocą takich źródeł ciepła, jak gorąca woda lub kuchenka mikrofalowa. • Nie wolno potrząsać automatycznym mini-dozownikiem ani wkładem. • Jeśli jakikolwiek element wkładu wydaje się uszkodzony (pęknięty lub złamany), nie należy go używać. • Nie wolno używać urządzenia po upływie daty ważności wydrukowanej na opakowaniu. W każdym z opisanych wyżej przypadków należy użyć nowego automatycznego mini-dozownika i wkładu.	

B	Należy otworzyć opakowanie i oderwać zabezpieczenie z białego papieru. Należy zdjąć osłonę automatycznego mini-dozownika z przezroczystego pojemnika.
Przezroczysty pojemnik Wkład  Automatyczny mini-dozownik Plastikowa osłona	
Automatyczny mini-dozownik i wkład należy pozostawić w przezroczystym pojemniku do czasu, gdy pacjent będzie gotowy do podania wstrzyknięcia. • Nie wolno dotykać przycisku uruchamiającego, dopóki automatyczny mini-dozownik nie zostanie przymocowany do skóry, a pacjent nie będzie gotowy do podania wstrzyknięcia. • Nie wolno używać urządzenia, jeśli zabezpieczenie z białego papieru zostało usunięte lub uszkodzone.	

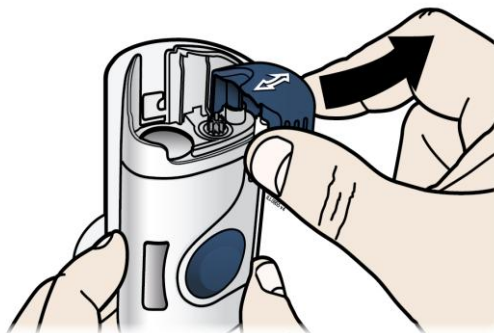
C	Należy zgromadzić wszystkie materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcia, a następnie dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.
	W czystym, dobrze oświetlonym miejscu należy umieścić: • przezroczysty pojemnik zawierający automatyczny mini-dozownik i wkład • chusteczki nasączone alkoholem • wacik lub gazik • plaster • pojemnik na ostre odpady 

D	Należy wybrać miejsce, w którym ma być umieszczony automatyczny mini-dozownik. Górną część ramienia można wybrać tylko wówczas, gdy wstrzyknięcie wykonuje inna osoba.
	Można wybrać: • udo, • okolice brzucha (brzuch), poza częścią znajdującą się w promieniu 5 cm wokół pępka, • górną część ramienia (tylko jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba).  Należy oczyścić miejsce wstrzyknięcia za pomocą chusteczki nasączonej alkoholem. Pozostawić skórę do wyschnięcia. • Nie wolno ponownie dotykać skóry w tej okolicy przed wykonaniem wstrzyknięcia. • Nie wolno wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zaczerwieniona lub stwardniała, albo w których widoczne są wylewy podskórne. Należy unikać miejsc, w których skóra się marszczy, fałduje lub w których występują blizny, rozstępy, znamiona i nadmierne owłosienie. Jeśli wstrzyknięcie ma być wykonane w tej samej okolicy ciała należy upewnić się, że nie jest to miejsce, w którym podano poprzednie wstrzyknięcie. Ważne: Aby dobrze i pewnie przymocować automatyczny mini-dozownik, należy wybrać miejsce, w którym powierzchnia skóry jest jędrna i płaska.

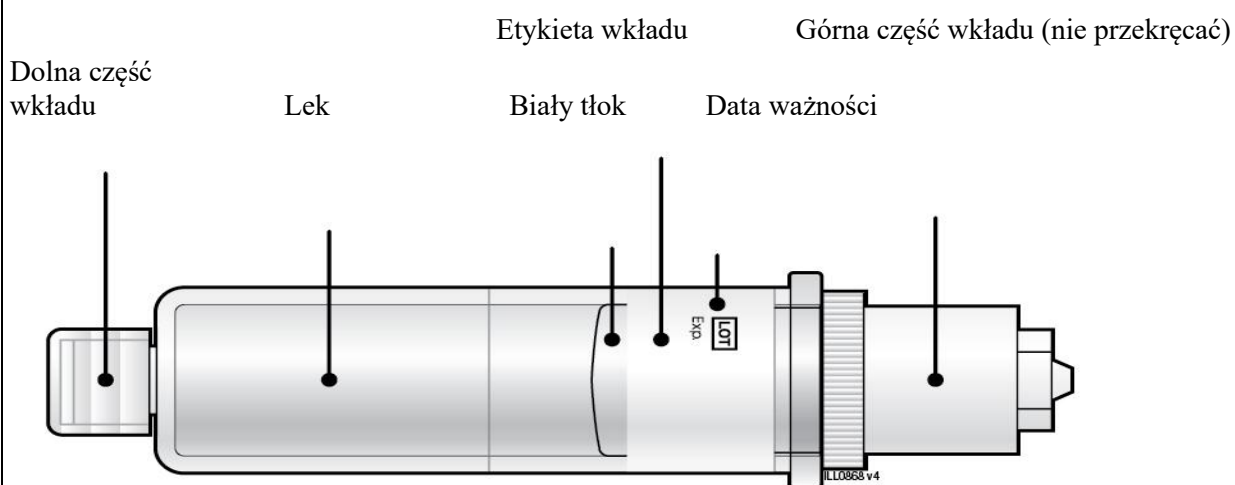
Krok 2.: Przygotowanie bezpośrednie

- E** Należy otworzyć automatyczny mini-dozownik przesuwając klapę komory wkładu w prawo. Pozostawić klapę otwartą.

Nie wolno wciskać przycisku uruchamiającego, dopóki pacjent nie będzie gotowy do wstrzyknięcia.



- F** Sprawdzić wkład.

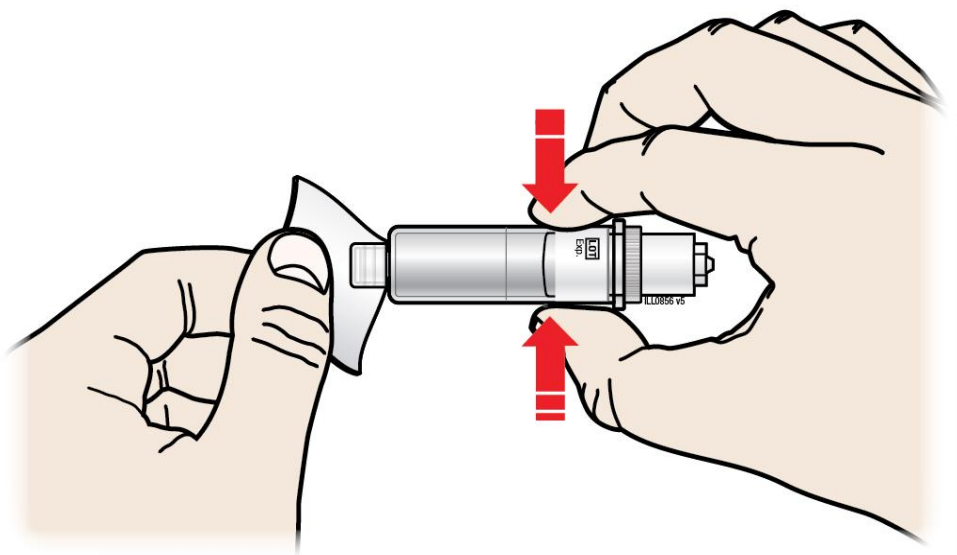


Upewnić się, że lek we wkładzie jest przejrzysty i bezbarwny do lekko żółtego.

- **Nie wolno** używać wkładu, jeśli lek jest mętny, zmienił barwę lub zawiera kłaczkę albo cząstki stałe.
- Jeśli jakikolwiek element wkładu wydaje się uszkodzony (pęknięty lub złamany), **nie należy** go używać.
- **Nie wolno** używać wkładu, jeśli brakuje jego fragmentów lub elementy nie są mocno przytwierdzone.
- **Nie wolno** używać po upływie terminu ważności podanego na wkładzie.

W każdym z opisanych wyżej przypadków należy użyć nowego automatycznego mini-dozownika i wkładu.

G **Oczyścić dolną część wkładu.**



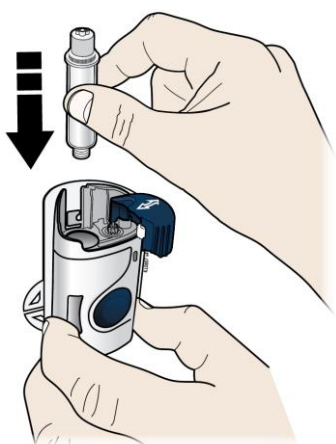
Uchwycić w tych miejscach

Trzymając zbiornik wkładu jedną ręką, przetrzeć jego dolną część chusteczką nasączoną alkoholem.

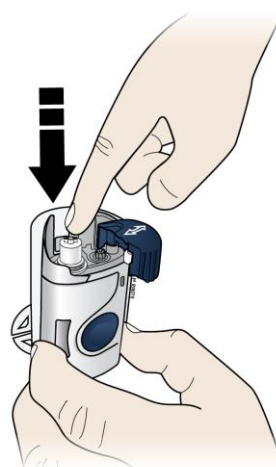
- **Nie** dotykać dolnej części wkładu po przetarciu jej chusteczką nasączoną alkoholem.
- **Nie wolno** zdejmować ani przekręcać dolnej ani górnej części wkładu.

H **Włożyć oczyszczony wkład do automatycznego mini-dozownika i mocno wcisnąć jego górną część, aby pewnie zamocować w miejscu.**

Ładować
wkład,
trzymając go
pionowo



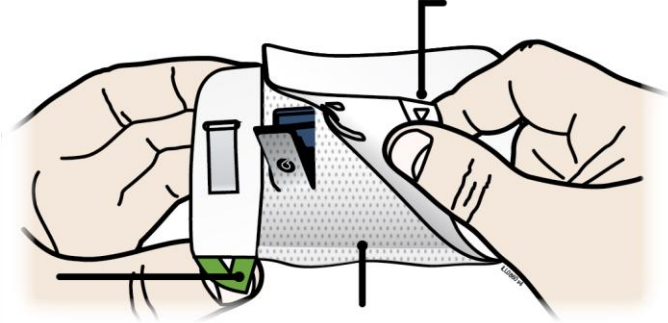
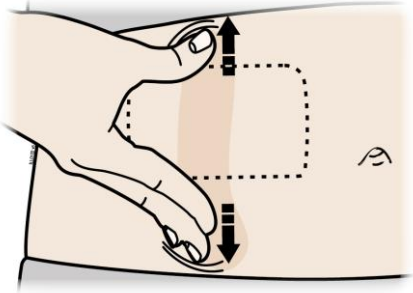
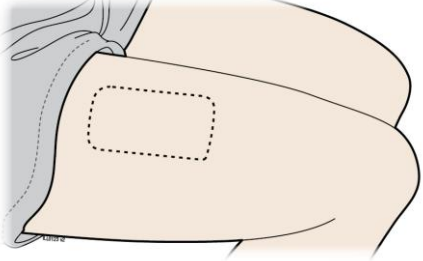
**Mocno
wcisnąć**



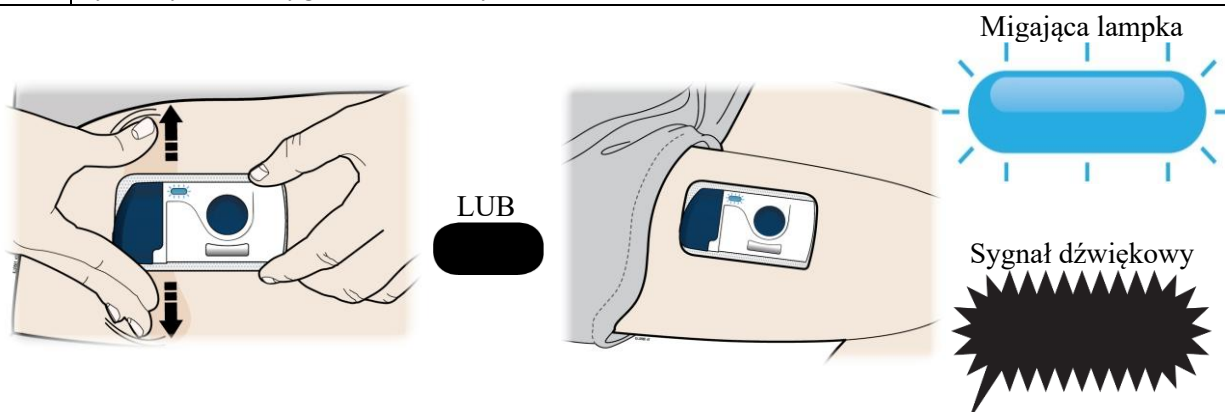
Włożyć dolną częścią skierowaną w dół.

- **Nie wolno** umieszczać wkładu w komorze wcześniej niż 5 minut przed podaniem wstrzyknięcia ze względu na możliwość wyschnięcia leku.
- **Nie wolno** dotykać przycisku uruchamiającego zanim załadowany automatyczny mini-dosownik nie zostanie przymocowany do skóry.

I	Przesunąć klapę komory wkładu w lewo. Następnie mocno ścisnąć, aż zamknie się z pstryknięciem.
Mocno ścisnąć  Przed zamknięciem klapy komory wkładu sprawdzić, czy wkład jest mocno osadzony w automatycznym mini-dozowniku. • Nie wolno zamykać klapy komory wkładu, jeśli wkład nie został w niej umieszczony lub jeśli nie jest mocno osadzony. • Nie wolno dotykać przycisku uruchamiającego zanim załadowany automatyczny mini-dozownik nie zostanie przymocowany do skóry. Ważne: Po załadowaniu automatycznego mini-dozownika należy bezzwłocznie przejść do następnego etapu.	

Krok 3.: Wstrzyknięcie	
J	Pociągając za obie zielone wypustki zerwać zabezpieczenie, aby odsłonić przylepiec. Automatyczny mini-dozownik jest włączony, gdy lampka wskazująca stan urządzenia miga niebieskim światłem.
Prawa wypustka  Lewa wypustka Przylepiec Migająca lampka  Sygnał dźwiękowy  Aby włączyć automatyczny mini-dozownik, należy zerwać obydwie zielone wypustki. Włączy się sygnał dźwiękowy i zacznie migać niebieska lampka wskazująca stan urządzenia. • Nie wolno dotykać przylepca. • Nie wolno dotykać przycisku uruchamiającego zanim załadowany automatyczny mini-dozownik nie zostanie przymocowany do skóry. • Nie wolno dotykać ani zanieczyścić okolicy przykrywki igły. • Nie wolno mocować załadowanego automatycznego mini-dozownika na ciele, jeśli czerwona lampka wskazująca stan urządzenia miga dłużej niż przez 5 sekund. • Nie wolno odrywać odwrotnej strony przylepca od automatycznego mini-dozownika. • Nie wolno zawijać na siebie końcówek przylepca.	
K	Aby pewnie przymocować automatyczny mini-dozownik do skóry, należy przygotować i oczyścić najmniej owłosione miejsce wstrzyknięcia lub przyciąć włosy w jego okolicy. Należy wybrać miejsce, w którym powierzchnia skóry jest jędrna i płaska.
Miejsce przymocowania w okolicy brzucha  Rozciąganie skóry w okolicy brzucha LUB  Miejsce przymocowania na udzie  Nie rozciągać skóry na udzie Ważne: Należy przyjąć pozycję, w której skóra nie fałduje się ani nie wybrzusza.	

L	Migająca niebieska lampka oznacza, że automatyczny mini-dozownik jest gotowy do użycia. Przytrzymać rozciągniętą skórę (tylko w okolicy brzucha). Uchwycić załadowany automatyczny mini-dozownik z widoczną niebieską lampką i umocować na skórze. Możliwe, że słyszalny będzie sygnał dźwiękowy.
----------	--

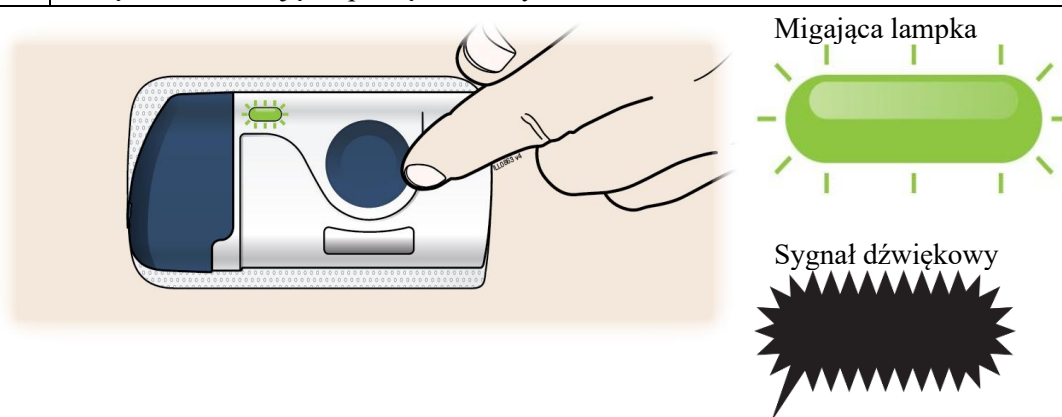


Załadowany automatyczny mini-dozownik spoczywa płasko na powierzchni skóry. Należy upewnić się, że cały przylepiec przylega mocno do skóry. Przesunąć palcem wzdłuż krawędzi przylepca, aby go przymocować.

Należy upewnić się, że ubranie nie zasłania załadowanego automatycznego mini-dozownika i przez cały czas widoczna jest niebieska lampka.

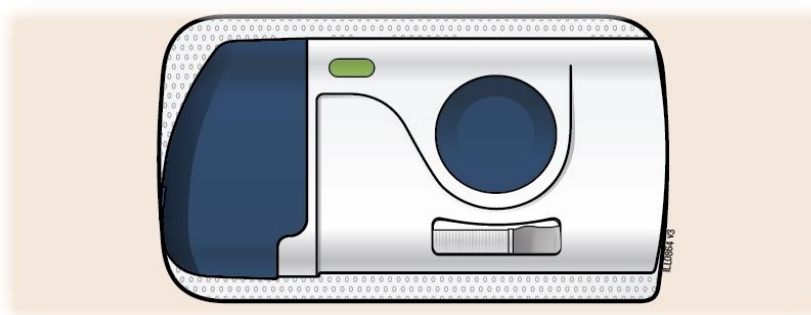
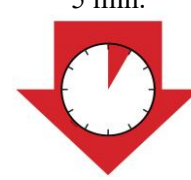
- **Nie wolno** zmieniać pozycji załadowanego automatycznego mini-dozownika po przymocowaniu go do skóry.

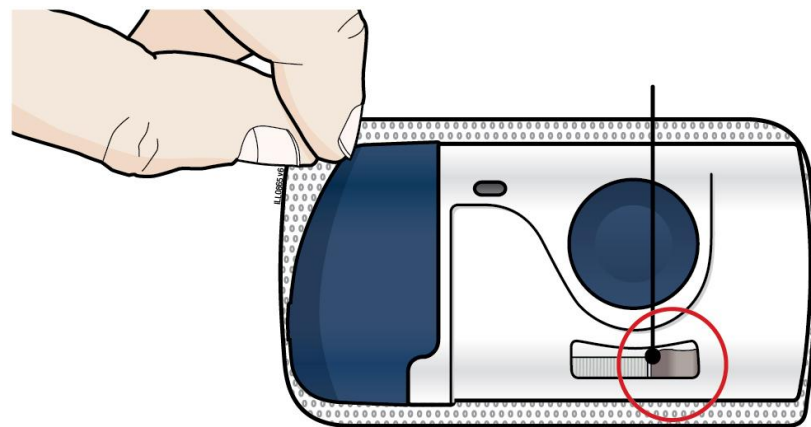
M	Mocno wcisnąć i zwolnić przycisk uruchamiający. Migająca zielona lampka i sygnały dźwiękowe wskazują rozpoczęcie wstrzykiwania.
----------	--



- Można usłyszeć odgłos pompowania.
- Można poczuć ukłucie igły.
- Należy upewnić się, że zielona migająca lampka wskazująca stan urządzenia jest widoczna.
- Można usłyszeć sygnał dźwiękowy oznaczający, że rozpoczęło się wstrzykiwanie leku.

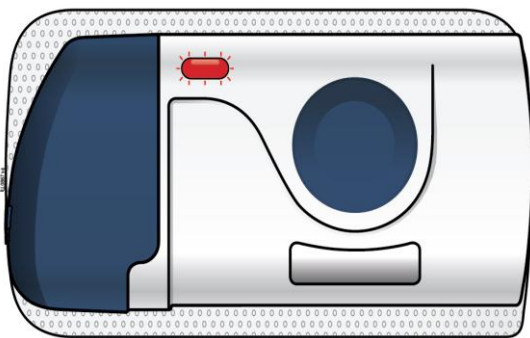
Ważne: Jeśli z załadowanego automatycznego mini-dozownika wycieka lek, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

N	Wstrzyknięcie trwa około 5 minut. Po skończeniu zielona lampka wskazująca stan urządzenia zaczyna świecić ciągłym światłem, a urządzenie wydaje sygnał dźwiękowy.
 Odgłos rozpoczęcia i zakończenia pompowania w czasie wstrzykiwania jest zjawiskiem prawidłowym. - Podczas procesu wstrzykiwania dozwolona jest umiarkowana aktywność fizyczna, na przykład chodzenie, sięganie i pochylanie się. Wstrzyknięcie jest zakończone, gdy: - Lampka wskazująca stan urządzenia zaczyna świecić na zielono ciągłym światłem. - Słychać kilka sygnałów dźwiękowych.	Sygnał dźwiękowy  5 min.  Ciągłe światło  Sygnał dźwiękowy 

Krok 4.: Zakończenie	
O	Po zakończeniu wstrzyknięcia należy chwycić przylepiec i ostrożnie oderwać automatyczny mini-dozownik od skóry. Po zdjęciu urządzenia należy sprawdzić okienko leku. Zielona lampka powinna się wyłączyć.
Wciśnięty tłok 	Wyłączona lampka  Sygnał dźwiękowy  Należy sprawdzić, czy wciśnięty tłok całkowicie wypełnia okienko leku, a zielone ciągłe światło zgasło, co oznacza, że lek został wstrzyknięty. Jeśli tłok nie wypełnia okienka, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym. - Po oderwaniu od skóry zużyty automatyczny mini-dozownik wyda sygnał dźwiękowy. - Kilka kropli płynu widocznych na skórze po zdjęciu zużytego automatycznego mini-dozownika jest zjawiskiem normalnym.

P	Zużyty automatyczny minidozownik należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady.
• Automatyczny mini-dozownik zawiera baterie, części elektroniczne i igłę. • Zużyty automatyczny mini-dozownik należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady natychmiast po użyciu. Nie wolno wyrzucać (pozbywać się) automatycznego mini-dozownika do domowego pojemnika na odpadki. • Należy zapytać członka fachowego personelu medycznego, w jaki sposób prawidłowo pozbyć się urządzenia. Mogą obowiązywać lokalne wytyczne dotyczące utylizacji takich przedmiotów. • Nie wolno wyjmować zużytego wkładu z automatycznego mini-dozownika. • Nie wolno używać ponownie automatycznego mini-dozownika. • Nie wolno wyrzucać automatycznego mini-dozownika ani pojemnika na ostre odpady do pojemnika na surowce wtórne ani do domowego pojemnika na odpadki. Ważne: Pojemnik na ostre odpady należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.	

Q	Sprawdzić miejsce wstrzyknięcia.
Jeśli widoczna jest krew, do miejsca wstrzyknięcia należy przyłożyć gazik lub wacik. Nie wolno trzeć miejsca wstrzyknięcia. W razie konieczności można przykleić plaster.	

Rozwiązywanie problemów	
Co należy zrobić, jeśli lampka wskazująca stan automatycznego mini-dozownika ciągle miga czerwonym światłem, a urządzenie emituje sygnały dźwiękowe.	
	Migające światło ostrzegawcze  Sygnały dźwiękowe 
Należy przestać korzystać z załadowanego automatycznego mini-dozownika. Jeśli automatyczny mini-dozownik jest przymocowany do skóry, należy go ostrożnie zdjąć.	

Dodatkowe warunki otoczenia
Wilgotność względna w przedziale od 15% do 85%. Wysokość od -300 metrów do 3 500 metrów nad poziomem morza. Podczas wstrzyknięcia należy zachować odległość wynoszącą co najmniej 30 cm między automatycznym mini-dozownikiem a innymi urządzeniami elektronicznymi, takimi jak telefony komórkowe. Ostrzeżenie: Nie wolno modyfikować urządzenia. Zakres temperatury pracy automatycznego mini-dozownika wynosi od 15°C do 40°C. www.devicepatents.com

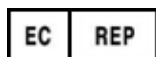
TABELA SYMBOLI					
					
Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone	Chronić przed wilgocią	Zapoznać się z instrukcją obsługi	Część klasy BF bezpośrednio stykająca się z ciałem pacjenta	Produkt przeznaczony do jednorazowego użycia	Sterylizowany tlenkiem etylenu



0344



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



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