

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Repatha<sup>®</sup>, 140 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: evolokumab

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan napunjeni injekcioni pen sadrži 140 mg evolokumaba u 1 mL rastvora.

Lek Repatha je humano monoklonsko IgG2 antitelo proizvedeno u ovarijalnim ćelijama kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.

Tečnost praktično bez vidljivih čestica.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1 Terapijske indikacije**

##### Hiperholesterolemija i mešovita dislipidemija

Lek Repatha je indikovano kod odraslih sa primarnom hiperholesterolemijom (heterozigotna porodična i nefamilijarna) ili mešovitom dislipidemijom, i kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 10 i više godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, kao dodatak dijetetskoj ishrani:

- u kombinaciji sa statinom ili sa statinom koji se primenjuju sa drugim terapijama za snižavanje nivoa lipida kod pacijenata koji ne mogu da postignu ciljne vrednosti LDL-h uz maksimalno podnošljive doze statina ili,
- sam ili u kombinaciji sa drugim terapijama za snižavanje vrednosti lipida kod pacijenata koji ne podnose statine ili kod kojih je lečenje statinom kontraindikovano.

##### Homozigotna porodična hiperholesterolemija

Lek Repatha je indikovano kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 i više godina sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom u kombinaciji sa drugim terapijama za snižavanje nivoa lipida.

## Ustanovljena aterosklerotska kardiovaskularna bolest

Lek Repatha je indikovano kod odraslih sa ustanovljenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću (KV) (infarkt miokarda, moždani udar ili bolest perifernih arterija) za smanjenje kardiovaskularnog rizika smanjenjem LDL-h vrednosti, kao dodatak korekciji drugih faktora rizika:

- u kombinaciji sa maksimalno podnošljivim dozama statina sa ili bez drugih terapija za snižavanje nivoa lipida ili,
- sam ili u kombinaciji sa drugim terapijama za snižavanje nivoa lipida kod pacijenata koji ne podnose statine ili kod kojih je lečenje statinom kontraindikovano.

Za rezultate ispitivanja u vezi sa uticajem na LDL-h, kardiovaskularne događaje i ispitivane populacije videti odeljak 5.1.

### **4.2 Doziranje i način primene**

Pre početka primene evolokumaba, potrebno je isključiti sekundarne uzroke hiperlipidemije ili mešovite dislipidemije (npr. nefrotski sindrom, hipotireoza).

#### Doziranje

*Primarna hiperholesterolemija i mešovita dislipidemija (uključujući heterozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju)*

*Odrasli i pedijatrijski pacijenti (uzrasta 10 i više godina)*

Preporučena doza evolokumaba je 140 mg svake dve nedelje ili 420 mg jednom mesečno; obe doze su klinički ekvivalentne.

*Homozigotna porodična hiperholesterolemija kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 i više godina*

Preporučena početna doza je 420 mg jednom mesečno. Ako klinički značajan odgovor nije postignut nakon 12 nedelja lečenja, učestalost primene doze može se povećati na 420 mg jednom svake druge nedelje. Pacijenti na aferezi mogu da započnu lečenje sa 420 mg svake druge nedelje kako bi bili u skladu sa njihovim rasporedom afereze.

*Ustanovljena aterosklerotska kardiovaskularna bolest kod odraslih*

Preporučena doza evolokumaba je 140 mg svake dve nedelje ili 420 mg jednom mesečno; obe doze su klinički ekvivalentne.

#### Posebne populacije

*Stariji pacijenti (starosti  $\geq 65$  godina)*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre; videti odeljak 4.4 za pacijente sa umerenim i teškim oštećenjem jetre.

*Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka Repatha nisu još utvrđene kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (engl. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH) ili homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (engl. *homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH) koji su mlađi od 10 godina ili kod pedijatrijskih pacijenata sa drugim tipovima hiperlipidemije.

## Način primene

Supkutana primena.

Evolokumab se primenjuje supkutanom injekcijom u područje abdomena, butine ili nadlaktice. Mesta primene treba menjati, a injekcije ne smeju da se primenjuju na područjima na kojima je koža osetljiva, sa modricama, crvena ili tvrda.

Evolokumab se ne sme primenjivati intravenski ili intramuskularno.

Dozu od 140 mg treba primeniti koristeći jedan napunjeni injekcioni pen.

Dozu od 420 mg treba primeniti koristeći tri napunjena injekciona pena jedan za drugim u okviru 30 minuta.

Lek Repatha je namenjen za samostalnu primenu od strane pacijenta nakon odgovarajuće obuke. Evolokumab može takođe da primenjuje lice koje je obučeno za primenu leka.

Svaki napunjeni injekcioni pen je namenjen isključivo za jednokratnu upotrebu.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci koje su navedene u odeljku 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Sledljivost

Da bi se poboljšala sledljivost bioloških medicinskih proizvoda, potrebno je jasno evidentirati naziv i broj serije primenjenog proizvoda.

#### Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, primećeno je smanjenje ukupne izloženosti evolokumabu, koje može dovesti do smanjenog dejstva na sniženje vrednosti LDL-h. Zbog toga je potrebno pažljivo praćenje takvih pacijenata.

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum C) nisu ispitivani (videti odeljak 5.2). Evolokumab treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

#### Suva prirodna guma

Poklopac igle koji se nalazi na napunjenom injekcionom penu je napravljen od suve prirodne gume (derivat lateksa) koja može izazvati teške alergijske reakcije.

#### Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, to jest suštinski je bez natrijuma.

### **4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu rađene studije interakcija.

Farmakokinetička interakcija između statina i evolokumaba je procenjena u kliničkim studijama. Povećanje klirensa evolokumaba za oko 20% uočeno je kod pacijenata koji su istovremeno primenjivali statine. Ovo povećanje klirensa je delimično posredovano statinima koji dovode do povećavanja koncentracije proproteinske konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9) što nije

nepovoljno uticalo na farmakodinamsko dejstvo evolokumaba na lipide. Nije potrebno prilagođavanje doze statina kada se primenjuju u kombinaciji sa evolokumabom.

Osim za statine i ezetimib, nisu vršene druge studije farmakokinetičkih i farmakodinamskih interakcija između evolokumaba i lekova za snižavanje nivoa lipida.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Postoji ograničen broj ili uopšte nema podataka o primeni leka Repatha kod trudnica.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Lek Repatha ne treba da se primenjuje tokom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahteva lečenje sa evolokumabom.

##### Dojenje

Nije poznato da li se evolokumab izlučuje u majčino mleko.

Ne može se isključiti rizik za dojenje novorođenčad/odojčad.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti lečenje odnosno uzdržati se od lečenja lekom Repatha, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist lečenja za ženu.

##### Plodnost

Podaci o uticaju evolokumaba na plodnost ljudi nisu dostupni. Studije na životinjama nisu pokazale nikakve efekte na ishode plodnosti na površini ispod krive koncentracija vreme (PIK) pri nivoima izloženosti koji su bili mnogo viši nego kod pacijenata koji su primali evolokumab u dozi od 420 mg jednom mesečno (videti odeljak 5.3).

#### **4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Repatha nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8 Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na lek primenjen u preporučenoj dozi su: nazofaringitis (7,4%), infekcija gornjih disajnih puteva (4,6%), bol u leđima (4,4%), artralgiya (3,9%), grip (3,2%) i reakcije na mestu primene (2,2%). Bezbednosni profil kod populacije sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je u skladu sa onim što je dokazano kod populacije sa primarnom hiperholesterolemijom i mešovitom dislipidemijom.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prijavljene u pivotalnim, kontrolisanim kliničkim studijama i spontanim prijavljivanjem prikazane su prema klasifikaciji sistema organa i učestalosti u Tabeli 1 na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i veoma retko ( $< 1/10000$ ).

**Tabela 1: Neželjene reakcije**

MedDRA – klasifikacija sistema organa (engl. <i>System Organ Class, SOC</i> )	Neželjene reakcije	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	Grip	Često
	Nazofaringitis	Često
	Infekcija gornjih disajnih puteva	Često
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Često
	Osip	Često
	Urtikarija	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Često
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Angioedem	Retko
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Bol u leđima	Često
	Artralgija	Često
	Mialgija	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcija na mestu primene <sup>1</sup>	Često
	Sindrom sličan gripu	Povremeno

<sup>1</sup> Videti odeljak Opis odabranih neželjenih reakcija.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### *Reakcija na mestu primene*

Najčešće reakcije na mestu primene bile su modrice na mestu primene, eritem, krvarenje, bol i oticanje na mestu primene.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Repatha su utvrđene kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom i homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Klinička studija za procenu dejstava leka Repatha sprovedena je na 158 pedijatrijskih pacijenata starosti  $\geq 10$  do  $< 18$  godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Nisu utvrđeni novi bezbednosni problemi i podaci o bezbednosti u ovoj pedijatrijskoj populaciji bili su u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom leka kod odraslih sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Dvadeset šest pedijatrijskih pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom lečeno je lekom Repatha u kliničkim studijama sprovedenim na pacijentima starosti  $\geq 10$  do  $< 18$  godina. Nije primećena razlika u bezbednosti primene kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom.

#### Starija populacija

U dvostruko slepim kliničkim studijama, od 18546 pacijenata na terapiji evolokumabom, njih 7656 (41,3%) bilo je starosti  $\geq 65$  godina, dok je njih 1500 (8,1%) bilo starosti  $\geq 75$  godina. Nisu uočene generalne razlike u bezbednosti ili efikasnosti između tih i mlađih pacijenata.

#### Imunogenost

U kliničkim studijama, 0,3% pacijenata (48 od 17992 pacijenata) lečenih najmanje jednom dozom evolokumaba, bilo je pozitivno na razvoj vezujućih antitela. Kod pacijenata koji su bili pozitivni na vezujuća antitela u serumu dodatno se proveravala prisutnost neutrališućih antitela i niko od pacijenata nije bio pozitivan na njih. Prisustvo anti-evolokumab vezujućih antitela nije uticalo na farmakokinetički profil, klinički odgovor ili bezbednost evolokumaba.

Razvoj anti-evolokumab antitela nije otkriven u kliničkim ispitivanjima pedijatrijskih pacijenata lečenih lekom Repatha.

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9 Predoziranje**

Nisu primećena nikakva neželjena dejstva u studijama na životinjama pri izloženosti do 300 puta većoj od one kod pacijenata lečenih evolokumabom u dozi od 420 mg jednom mesečno.

Ne postoji specifično lečenje predoziranja evolokumabom. U slučaju predoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i po potrebi primeniti odgovarajuće suportivne mere.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1 Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** sredstva koja modifikuju lipide; ostala sredstva koja modifikuju lipide.  
**ATC šifra:** C10AX13

#### Mehanizam dejstva

Evolokumab se selektivno vezuje za PCSK9 i sprečava vezivanje cirkulišućeg PCSK9 za receptor lipoproteina male gustine (LDLR) na površini ćelija jetre, čime se sprečava PCSK9 posredovana LDLR degradacija. Povećanje LDLR vrednosti u jetri posledično dovodi do povezanih smanjenja koncentracije serumskog LDL-holesterola (LDL-h).

#### Farmakodinamsko dejstvo

U kliničkim studijama, evolokumab je smanjio vrednosti nevezanog PCSK9, LDL-h, TC, ApoB, non-HDL-h, TC/HDL-h, ApoB/ApoA1, VLDL-h, TG i Lp(a) i povećao vrednosti HDL-h i ApoA1 kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom i mešovitom dislipidemijom.

Jednokratna supkutana primena evolokumaba od 140 mg ili 420 mg rezultirala je maksimalnom supresijom cirkulišućeg nevezanog PCSK9 u roku od 4 sata, nakon čega je usledilo smanjivanje koncentracije LDL-h, dosežući srednje najniže vrednosti odgovora do 14. odnosno 21. dana. Te promene vrednosti nevezanog PCSK9 i serumskih lipoproteina bile su reverzibilne po prekidu primene evolokumaba. Tokom perioda ispiranja evolokumaba iz organizma, nije uočeno povećanje nevezanog PCSK9 ili LDL-h iznad početnih vrednosti, što ukazuje da tokom lečenja ne dolazi do kompenzujućih mehanizama koji povećavaju proizvodnju PCSK9 i LDL-h.

Režimi doziranja koji uključuju potkožnu primenu doze od 140 mg svake druge nedelje i od 420 mg jednom mesečno bili su istovetni u prosečnom snižavanju LDL-h (srednja vrednost u 10. i 12. nedelji), i dovode do -72% do -57% od početne vrednosti u poređenju sa placebom. Lečenje evolokumabom je rezultiralo sličnim sniženjem vrednosti LDL-h kada se lek primenjivao samostalno ili u kombinaciji sa drugim lekovima za snižavanje vrednosti lipida.

## Klinička efikasnost u lečenju primarne hiperholesterolemije i mešovite dislipidemije

Smanjenje LDL-h od oko 55% do 75% ostvareno je primenom evolokumaba već u prvoj nedelji i održalo se tokom dugotrajne terapije. Maksimalni odgovor bio je uglavnom postignut u roku od 1 do 2 nedelje nakon primene doze od 140 mg svake druge nedelje odnosno doze od 420 mg jednom mesečno. Evolokumab je bio efikasan u svim podgrupama u odnosu na placebo i ezetimib. Nije bilo značajne razlike između podgrupa u odnosu na: uzrast, rasu, pol, regionalnu pripadnost, indeks telesne mase, *National Cholesterol Education Program* rizik, trenutni pušački status, faktore rizika za razvoj koronarne bolesti srca (KBS) na početku studije, porodičnu anamnezu preuranjene KBS, toleranciju glukoze, (tj. šećernu bolest tipa 2, metabolički sindrom ili ništa od navedenog), hipertenziju, dozu i intenzitet statina, kao i takođe u odnosu na vrednosti nevezanog PCSK9, LDL-h i TG na početku studije.

Kod 80-85% svih pacijenta sa primarnom hiperlipidemijom na terapiji bilo kojom dozom, evolokumab je pokazao smanjenje LDL-h od  $\geq 50\%$  pri srednjoj vrednosti u 10. i 12. nedelji. Do 99% pacijenata lečenih bilo kojom dozom evolokumaba postiglo je vrednost LDL-h od  $< 2,6$  mmol/L, a do 95% njih postiglo je vrednost LDL-h  $< 1,8$  mmol/L pri srednjoj vrednosti u 10. i 12. nedelji.

## Kombinacija sa statinom ili statinom sa drugim terapijama za snižavanje nivoa lipida

LAPLACE-2 je bila međunarodna, multicentrična, dvostruko-slepa, randomizovana studija u trajanju od 12 nedelja, na 1896 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom ili mešovitom dislipidemijom. Pacijenti su bili randomizovani na kombinaciju evolokumaba i statina (rosuvastatin, simvastatin ili atorvastatin). Kombinacija evolokumaba sa rosuvastatinom odnosno simvastatinom upoređivana je sa placebo, dok je kombinacija primene sa atorvastatinom upoređivana sa placebo i ezetimibom.

Lek Repatha je značajno smanjio početne vrednosti LDL-h do srednje vrednosti u 10. i 12. nedelji, u poređenju sa placebo za grupe koje su primale rosuvastatin i simvastatin, i u poređenju sa placebo i ezetimibom za grupu koja je primala atorvastatin ( $p < 0,001$ ). Lek Repatha je značajno smanjio početne vrednosti TC, ApoB, non-HDL-h, TC/HDL-h, ApoB/ApoA1, VLDL-h, TG i Lp(a) i povećao početnu vrednost HDL-h do srednje vrednosti u 10. i 12. nedelji u poređenju sa placebo za grupe koje su primale rosuvastatin i simvastatin ( $p < 0,05$ ), i značajno je smanjio vrednosti TC, ApoB, non-HDL-h, TC/HDL-h, ApoB/ApoA1 i Lp (a) u poređenju sa placebo i ezetimibom za grupu koja je primala atorvastatin ( $p < 0,001$ ) (videti Tabelu 2 i 3).

RUTHERFORD-2 je bila međunarodna, multicentrična, dvostruko-slepa, randomizovana, placebo kontrolisana studija u trajanju od 12 nedelja, na 329 pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom kod kojih su primenjivane terapije za snižavanje lipida. Lek Repatha je značajno smanjio početne vrednosti LDL-h do srednje vrednosti u 10. i 12. nedelji, u poređenju sa placebo ( $p < 0,001$ ). Lek Repatha je značajno smanjio početne vrednosti TC, ApoB, non-HDL-h, TC/HDL-h, ApoB/ApoA1, VLDL-h, TG i Lp(a) i povećao početne vrednosti HDL-h i ApoA1 do srednje vrednosti u 10. i 12. nedelji, u odnosu na placebo ( $p < 0,05$ ) (videti Tabelu 2).

**Tabela 2: Efekti lečenja evolokumabom u poređenju sa placeboom kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom i mešovitom dislipidemijom – srednji procenat promene od početne vrednosti do prosečne vrednosti u 10. i 12. nedelji (% , 95% CI)**

Studija	Režim doziranja	LDL-h (%)	Non-HDL-h (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-h (%)	HDL-h (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Odnos TC/HDL-h %	Odnos ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (grupe koje su primale kombinaciju sa rosuvastatinom, simvastatinom i atorvastatinom)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 <sup>b</sup> (-75, -69)	-60 <sup>b</sup> (-63, -58)	-56 <sup>b</sup> (-58, -53)	-41 <sup>b</sup> (-43, -39)	-30 <sup>b</sup> (-35, -25)	-18 <sup>b</sup> (-23, -14)	6 <sup>b</sup> (4,8)	-17 <sup>b</sup> (-22, -13)	3 <sup>b</sup> (1, 5)	-45 <sup>b</sup> (-47, -42)	-56 <sup>b</sup> (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 <sup>b</sup> (-73, -65)	-60 <sup>b</sup> (-63, -57)	-56 <sup>b</sup> (-58, -53)	-40 <sup>b</sup> (-42, -37)	-27 <sup>b</sup> (-31, -24)	-22 <sup>b</sup> (-28, -17)	8 <sup>b</sup> (6,10)	-23 <sup>b</sup> (-28, -17)	5 <sup>b</sup> (3, 7)	-46 <sup>b</sup> (-48, -43)	-58 <sup>b</sup> (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 <sup>b</sup> (-67, -55)	-56 <sup>b</sup> (-61, -51)	-49 <sup>b</sup> (-54, -44)	-42 <sup>b</sup> (-46, -38)	-31 <sup>b</sup> (-38, -24)	-22 <sup>b</sup> (-29, -16)	8 <sup>b</sup> (4,12)	-22 <sup>b</sup> (-29, -15)	7 <sup>a</sup> (3, 12)	-47 <sup>b</sup> (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 <sup>b</sup> (-72, -61)	-60 <sup>b</sup> (-65, -55)	-55 <sup>b</sup> (-60, -50)	-44 <sup>b</sup> (-48, -40)	-31 <sup>b</sup> (-38, -24)	-16 <sup>b</sup> (-23, -8)	9 <sup>b</sup> (5,14)	-17 <sup>b</sup> (-24, -9)	5 <sup>a</sup> (1, 9)	-49 <sup>b</sup> (-54, -44)	-56 <sup>b</sup> (-61, -50)

Legenda: Q2W = jednom na svake 2 nedelje, QM = jednom mesečno, HMD = Primarna hiperholesterolemija i mešovita dislipidemija; HeFH = Heterozigotna porodična hiperholesterolemija; <sup>a</sup> p vrednost < 0,05 pri poređenju sa placeboom. <sup>b</sup> p vrednost < 0,001 pri poređenju sa placeboom.

#### Pacijenti koji ne podnose statine

GAUSS-2 je bila međunarodna, multicentrična, dvostruko-slepa, randomizovana, ezetimibom kontrolisana studija u trajanju od 12 nedelja na 307 pacijenata koji nisu podnosili statine ili njihovu efektivnu dozu. Lek Repatha je značajno smanjio vrednosti LDL-h u poređenju sa ezetimibom ( $p < 0,001$ ). Lek Repatha je značajno smanjio početne vrednosti TC, ApoB, non-HDL-h, TC/HDL-h, ApoB/ApoA1 i Lp(a) do srednje vrednosti u 10. i 12. nedelji u poređenju sa ezetimibom ( $p < 0,001$ ) (videti Tabelu 3).

#### Lečenje u odsustvu statina

MENDEL-2 je bila međunarodna, multicentrična, dvostruko-slepa, randomizovana, placeboom i ezetimibom kontrolisana studija leka Repatha u trajanju od 12 nedelja na 614 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom i mešovitom dislipidemijom. Lek Repatha je značajno smanjio početne vrednosti LDL-h do srednje vrednosti u 10. i 12. nedelji u poređenju i sa placeboom i sa ezetimibom ( $p < 0,001$ ). Lek Repatha je značajno smanjio početne vrednosti TC, ApoB, non-HDL-h, TC/HDL-h, ApoB/ApoA1 i Lp(a), do srednje vrednosti u 10. i 12. nedelji u poređenju i sa placeboom i sa ezetimibom ( $p < 0,001$ ) (videti Tabelu 3).



**Tabela 3: Efekti lečenja evolokumabom u poređenju sa ezetimibom kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom i mešovitom dislipidemijom – srednji procenat promene od početne vrednosti do prosečne vrednosti u 10. i 12. nedelji (% , 95% CI)**

Studija	Režim doziranja	LDL-h (%)	Non-HDL-h (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-h (%)	HDL-h (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Odnos TC/HDL-h %	Odnos ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (grupe koje su primale kombinaciju sa atorvastatinom)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 <sup>c</sup> (-50, -37)	-34 <sup>c</sup> (-39, -30)	-34 <sup>c</sup> (-38, -30)	-23 <sup>c</sup> (-26, -19)	-30 <sup>c</sup> (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 <sup>c</sup> (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 <sup>c</sup> (4, 9)	-27 <sup>c</sup> (-30, -23)	-38 <sup>c</sup> (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 <sup>c</sup> (-51, -40)	-39 <sup>c</sup> (-43, -34)	-40 <sup>c</sup> (-44, -36)	-25 <sup>c</sup> (-29, -22)	-33 <sup>c</sup> (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 <sup>c</sup> (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 <sup>c</sup> (2, 11)	-30 <sup>c</sup> (-34, -26)	-42 <sup>c</sup> (-47, -38)
GAUSS-2 (koji ne podnose statine)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 <sup>b</sup> (-44, -33)	-32 <sup>b</sup> (-36, -27)	-32 <sup>b</sup> (-37, -27)	-24 <sup>b</sup> (-28, -20)	-24 <sup>b</sup> (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 <sup>a</sup> (2, 9)	-27 <sup>b</sup> (-32, -23)	-35 <sup>b</sup> (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 <sup>b</sup> (-44, -35)	-35 <sup>b</sup> (-39, -31)	-35 <sup>b</sup> (-40, -30)	-26 <sup>b</sup> (-30, -23)	-25 <sup>b</sup> (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 <sup>b</sup> (-35, -25)	-36 <sup>b</sup> (-42, -31)
MENDEL-2 (lečenje u odsustvu statina)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 <sup>b</sup> (-44, -37)	-36 <sup>b</sup> (-39, -32)	-34 <sup>b</sup> (-37, -30)	-25 <sup>b</sup> (-28, -22)	-22 <sup>b</sup> (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 <sup>a</sup> (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 <sup>b</sup> (-32, -26)	-35 <sup>b</sup> (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 <sup>b</sup> (-44, -37)	-35 <sup>b</sup> (-38, -33)	-35 <sup>b</sup> (-38, -31)	-25 <sup>b</sup> (-28, -23)	-20 <sup>b</sup> (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 <sup>a</sup> (1, 7)	-28 <sup>b</sup> (-31, -24)	-37 <sup>b</sup> (-41, -32)

Legenda: Q2W = jednom na svake 2 nedelje, QM = jednom mesečno, HMD = Primarna hiperholesterolemija i mešovita dislipidemija; <sup>a</sup> p vrednost < 0,05 pri poređenju sa ezetimibom. <sup>b</sup> p vrednost < 0,001 pri poređenju sa ezetimibom, <sup>c</sup> nominalna p vrednost < 0,001 pri poređenju sa ezetimibom.

#### Dugoročna efikasnost kod primarne hiperholesterolemije i mešovite dislipidemije

DESCARTES je bila međunarodna, multicentrična, dvostruko-slepa, randomizovana, placebo kontrolisana studija u trajanju od 52 nedelje na 901 pacijentu sa hiperlipidemijom koji su ili bili samo na posebnoj ishrani ili su primali atorvastatin ili kombinaciju atorvastatina i ezetimiba. Lek Repatha u dozi od 420 mg jednom mesečno je značajno smanjio LDL-h u 52. nedelji u odnosu na početne vrednosti u poređenju sa placebo (p < 0,001). Efekti lečenja su bili održani duže od godinu dana, prema predočenom smanjenju LDL-h od 12. do 52. nedelje. Smanjenje LDL-h u 52. nedelji u odnosu na početne vrednosti, u poređenju sa placebo, bilo je dosledno pri svim osnovnim terapijama za snižavanje nivoa lipida koje su optimizovane za LDL-h i kardiovaskularni rizik.

Lek Repatha je značajno smanjio vrednosti TC, ApoB, non-HDL-h, TC/HDL-h, ApoB/ApoA1, VLDL-h, TG i Lp(a) i povećao vrednosti HDL-h i ApoA1 u 52. nedelji u poređenju sa placebo (p < 0,001) (videti Tabelu 4).

**Tabela 4: Efekti lečenja evolokumabom u poređenju sa placebo kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom i mešovitom dislipidemijom – srednji procenat promene od početne vrednosti do 52. nedelje (% , 95% CI)**

Studija	Režim doziranja	LDL-h (%)	Non-HDL-h (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-h (%)	HDL-h (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Odnos TC/HDL-h %	Odnos ApoB/ApoA1 %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59 <sup>b</sup> (-64, -55)	-50 <sup>b</sup> (-54, -46)	-44 <sup>b</sup> (-48, -41)	-33 <sup>b</sup> (-36, -31)	-22 <sup>b</sup> (-26, -19)	-29 <sup>b</sup> (-40, -18)	5 <sup>b</sup> (3, 8)	-12 <sup>b</sup> (-17, -6)	3 <sup>a</sup> (1, 5)	-37 <sup>b</sup> (-40, -34)	-46 <sup>b</sup> (-50, -43)

Legenda: QM = jednom mesečno <sup>a</sup> nominalna p vrednost < 0,001 pri poređenju sa placebo. <sup>b</sup> p vrednost < 0,001 pri poređenju sa placebo.

OSLER i OSLER-2 su bila dva randomizovana, kontrolisana i otvorena produžetka studija sa ciljem procene dugoročne bezbednosti i efikasnosti leka Repatha kod pacijenata koji su završili lečenje u izvornoj („parent“) studiji. U oba produžetka studije, pacijenti bili su randomizovani 2:1 za primanje

leka Repatha u kombinaciji sa standardnom negom (evolokumab grupa) ili za primanje samo standardne nege (kontrolna grupa) tokom prve godine studije. Na kraju prve godine (52. nedelja u OSLER i 48. nedelja u OSLER-2), pacijenti su ušli u Repatha period u kom su svi pacijenti otvoreno (*open-label*) uzimali lek Repatha još 4 godine (OSLER) ili 2 godine (OSLER-2).

Ukupno 1324 pacijenata je uključeno u OSLER studiju. Lek Repatha primenjen u dozi od 420 mg jednom mesečno, značajno je smanjio LDL-h u odnosu na početnu vrednost u 12. nedelji i 52. nedelji u poređenju sa kontrolom (nominalna p vrednost < 0,001). Efekti lečenja su održani kroz 272 nedelje, kao što je pokazano smanjenjem vrednosti LDL-h od 12. nedelje u izvornoj studiji do 260. nedelje u otvorenom produžetku studije. U OSLER-2 studiju ukupno je uključeno 3681 pacijent. Lek Repatha je značajno smanjio LDL-h u odnosu na početne vrednosti u 12. nedelji i 48. nedelji u poređenju sa kontrolom (nominalna p vrednost < 0,001). Efekti lečenja su održani, kao što je pokazano smanjenjem LDL-h od 12. do 104. nedelje u otvorenom produžetku studije. Lek Repatha je značajno smanjio TC, ApoB, non-HDL-h, TC/HDL-h, ApoB/ApoA1, VLDL-h, TG i Lp(a) i povećao HDL-h i ApoA1 u odnosu na početne vrednosti do 52. nedelje u OSLER i 48. nedelje u OSLER-2 studiji, u poređenju sa kontrolom (nominalna p vrednost < 0,001). LDL-h i drugi lipidni parametri ponovo su postigli početne vrednosti u okviru 12 nedelja nakon prekida primene leka Repatha na početku OSLER ili OSLER-2 studije, bez znakova povrata (engl. *rebound*).

TAUSSIG je bio multicentrični, otvoreni, 5-godišnji produžetak studije, za procenu dugoročne bezbednosti i efikasnosti leka Repatha kao dodatka ostalim terapijama za snižavanja nivoa lipida, kod pacijenata sa teškom porodičnom hiperholesterolemijom (FH), uključujući homozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju. U TAUSSIG studiju uključeno je ukupno 194 pacijenata sa teškom porodičnom hiperholesterolemijom (bez homozigotne porodične hiperholesterolemije) i 106 pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Svi pacijenti u studiji su na početku lečeni sa 420 mg leka Repatha jednom mesečno, osim onih koji su prilikom uključivanja primali lipidnu aferezu tako da je kod njih započeto lečenje sa 420 mg leka Repatha jednom na svake 2 nedelje. Učestalost doziranja kod pacijenata bez afereze mogla je da se titrira do 420 mg jednom na svake 2 nedelje na osnovu odgovora LDL-h i PCSK9 vrednosti. Dugoročna primena leka Repatha je pokazala održani efekat lečenja, kao što je pokazano smanjenjem vrednosti LDL-h kod pacijenata sa teškom porodičnom hiperholesterolemijom (bez homozigotne porodične hiperholesterolemije) (videti Tabelu 5).

Promene u ostalim lipidnim parametrima (TC, ApoB, non-HDL-h, TC/HDL-h i ApoB/ApoA1) su takođe pokazale održani efekat dugoročne primene leka Repatha kod pacijenata sa teškom porodičnom hiperholesterolemijom (bez homozigotne porodične hiperholesterolemije).

**Tabela 5: Dejstvo evolokumaba na vrednost LDL-h kod pacijenata sa teškom porodičnom hiperholesterolemijom (bez homozigotne porodične hiperholesterolemije) – medijana procenta promene od početnog nivoa do 216. nedelje u otvorenom produžetku studije, OLE (i povezani 95% CI)**

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

Legenda: OLE = otvoreni produžetak ispitivanja, N (n) = broj procenjivanih pacijenata (N) i pacijenata s uočenim LDL-h vrednostima merenim pri specifičnim zakazanim posetama (n) u konačnoj analizi za tešku porodičnu hiperholesterolemiju (bez homozigotne hiperholesterolemije).

Dugoročna bezbednost, koji se tiče održanih vrlo niskih vrednosti LDL-h (tj. < 0,65 mmol/L [< 25 mg/dL]) još nije utvrđen. Dostupni podaci pokazuju da ne postoje klinički značajne razlike

između bezbednosnih profila pacijenata sa vrednostima LDL-h < 0,65 mmol/L i onih sa višim vrednostima LDL-h videti odeljak 4.8.

#### Lečenje heterozigotne porodične hiperholesterolemije kod pedijatrijskih pacijenata

HAUSER-RCT bilo je randomizovano, multicentrično, placebo kontrolisano, dvostruko slepo, 24-nedeljno ispitivanje u paralelnim grupama na 158 pedijatrijskih pacijenata starosti od 10 do < 18 godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Pacijenti su morali da budu na dijeti sa niskim sadržajem masti i morali su da primaju optimizovanu osnovnu terapiju za snižavanje nivoa lipida (statin u optimalnoj dozi koja ne zahteva povećanje). Uključeni pacijenti bili su randomizovani u odnosu 2:1 da primaju 420 mg leka Repatha ili placebo supkutano jednom mesečno tokom 24 nedelje.

Primarni ishod efikasnosti u ovom ispitivanju bio je procenat promene LDL-h u 24. nedelji u odnosu na početnu vrednost. Razlika između leka Repatha i placeba u pogledu srednjeg procenta promene LDL-h u 24. nedelji u odnosu na početnu vrednost iznosila je 38% (95% CI: 45%, 31%;  $p < 0,0001$ ). Smanjenje standardne greške (SE) srednje vrednosti najmanjih kvadrata ( $p < 0,0001$ ) za LDL-h u 24. nedelji u odnosu na početnu vrednost iznosilo je 44% (2%) u grupi koja je primala lek Repatha i 6% (3%) u grupi koja je primala placebo. Srednje apsolutne vrednosti LDL-h u 24. nedelji iznosile su 104 mg/dL u grupi koja je primala lek Repatha i 172 mg/dL u grupi koja je primala placebo. Smanjenja vrednosti LDL-h uočena su prilikom prve procene nakon početne posete u vremenskoj tački u 12. nedelji i održala su se do kraja ispitivanja.

Sekundarni ishod ovog ispitivanja bio je srednji procenat promene vrednosti LDL-h u 22. i 24. nedelji u odnosu na početnu vrednost, gde 22. nedelja odražava vršnu vrednost, a 24. nedelja najnižu koncentraciju u jednomesečnom intervalu supkutanog doziranja i pruža informacije o prosečnom dejstvu terapije lekom Repatha tokom celokupnog intervala doziranja. Razlika srednje vrednosti najmanjih kvadrata između leka Repatha i placeba u srednjem procentu promene LDL-h od početne do srednje vrednosti u 22. i 24. nedelji iznosila je 42% (95% CI: 48%, 36%;  $p < 0,0001$ ). Za dodatne rezultate videti Tabelu 6.

**Tabela 6: Efekti lečenja lekom Repatha u poređenju sa placeboom kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom – srednji procenat promene od početne vrednosti do 24. nedelje (% , 95% CI)**

Studija	Režim doziranja	LDL-h (%)	Non-HDL-h (%)	ApoB (%)	Odnos TC/ HDL-h (%)	Odnos ApoB/ ApoA1 (%)
HAUSER-RCT (HeFH kod pedijatrijskih pacijenata)	420 mg QM (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)

QM = jednom mesečno (supkutano); CI = interval pouzdanosti; LDL-h = lipoprotein male gustine holesterol; HDL-h = lipoprotein velike gustine holesterol; ApoB = apolipoprotein B; ApoA1 = apolipoprotein A1, TC = ukupan holesterol

Sve prilagođene p vrednosti < 0,0001

N = broj randomizovanih pacijenata koji su primili dozu u setu za kompletnu analizu.

HAUSER-OLE bilo je otvoreno, multicentrično, 80-nedeljno ispitivanje leka Repatha sa jednom grupom na 150 pedijatrijskih pacijenata starosti od 10 do 17 godina sa HeFH koji su prešli iz studije HAUSER-RCT i uključilo je 13 *de novo* pedijatrijskih pacijenata sa HoFH. Pacijenti su morali da budu na dijeti sa niskim sadržajem masti i da primaju osnovnu terapiju za snižavanje nivoa lipida. Svi pacijenti sa HeFH u ovoj studiji primali su 420 mg leka Repatha supkutano jednom mesečno (medijana trajanja izloženosti: 18,4 meseca). Srednji procenat promene (SE) u izračunatim vrednostima LDL-h od početne vrednosti iznosio je: -44,4% (1,7%) u 12. nedelji, -41,0% (2,1%) u 48. nedelji i -35,2% (2,5%) u 80. nedelji.

Srednji procenat promene (SE) drugih ishoda lipida od početne vrednosti do 80. nedelje iznosio je: -32,1% (2,3%) non-HDL-h, -25,1% (2,3%) ApoB, -28,5% (2,0%) odnos TC/HDL-h, -30,3% (2,2%) odnos ApoB/ApoA1 i -24,9% (1,9%) TC.

### Lečenje homozigotne porodične hiperholesterolemije

TESLA je bila međunarodna, multicentrična, dvostruko-slepa, randomizovana, placebom kontrolisana studija u trajanju od 12 nedelja na 49 pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom starosti od 12 do 65 godina. Lek Repatha u dozi od 420 mg jednom mesečno, kao dodatak drugim terapijama za snižavanje lipida (npr. statini, sekvestranti žučne kiseline), je značajno smanjio vrednosti LDL-h i ApoB u 12. nedelji u poređenju sa placebom ( $p < 0,001$ ) (videti Tabelu 7). Promene u drugim lipidnim parametrima (TC, non-HDL-h, TC/HDL-h i ApoB/ApoA1) takođe su pokazale efekat primene leka Repatha kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom.

**Tabela 7: Efekti lečenja evolokumabom u poređenju sa placebom kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom – srednji procenat promene od početne vrednosti do 12. nedelje (% , 95% CI)**

Studija	Režim doziranja	LDL-h (%)	Non-HDL-h (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-h (%)	HDL-h (%)	TG (%)	Odnos TC/HDL-h %	Odnos ApoB/ApoA1 %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 <sup>b</sup> (-45, -19)	-30 <sup>a</sup> (-42, -18)	-23 <sup>b</sup> (-35, -11)	-27 <sup>a</sup> (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, 16)	-26 <sup>a</sup> (-38, -14)	-28 <sup>a</sup> (-39, -17)

Legenda: HoFH = Homozigotna porodična hiperholesterolemija; QM = jednom mesečno; <sup>a</sup> nominalna p vrednost < 0,001 pri poređenju sa placebom; <sup>b</sup> p vrednost < 0,001 pri poređenju sa placebom.

### Dugoročna efikasnost kod homozigotne porodične hiperholesterolemije

U studiji TAUSSIG, dugoročna primena leka Repatha pokazala je održani efekat lečenja, kao što je dokazano smanjenjem vrednosti LDL-h od oko 20% do 30% kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom koji nisu bili na aferezi, i oko 10% do 30% kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom na aferezi (videti Tabelu 8). Promene ostalih lipidnih parametara (TC, ApoB, non-HDL-h, TC/HDL-h i ApoB/ApoA1) su takođe pokazale održani efekat dugotrajne primene leka Repatha kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Smanjenja vrednosti LDL-h i promene u drugim lipidnim parametrima u 14 adolescentnih pacijenata (starosti  $\geq 12$  do < 18 godina) sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom su uporedive sa onima u ukupnoj populaciji pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom.

**Tabela 8: Dejstvo evolokumaba na vrednosti LDL-h kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom – srednji procenat promene od početne vrednosti do 216. nedelje OLE (povezani 95% CI)**

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

Legenda: OLE = otvoreni produžetak studije, N (n) = broj procenjivih pacijenata (N) i pacijenata sa uočenim LDL vrednostima merenim pri specifičnim zakazanim posetama (n) u setu konačne analize za homozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju.

HAUSER-OLE bilo je otvoreno, multicentrično, 80-nedeljno ispitivanje sa jednom grupom na 12 ispitanika sa HoFH za procenu bezbednosti, podnošljivosti i efikasnosti leka Repatha za smanjenje LDL-h kod pedijatrijskih pacijenata starosti  $\geq 10$  do  $< 18$  godina sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Pacijenti su morali da budu na dijeti sa niskim sadržajem masti i da primaju osnovnu terapiju za snižavanje nivoa lipida. Svi pacijenti u studiji primali su 420 mg leka Repatha supkutano jednom mesečno. Medijana (Q1, Q3) vrednosti LDL-h prilikom početne posete iznosila je 398 (343, 475) mg/dL. Medijana (Q1, Q3) procenta promene LDL-h u 80. nedelji u odnosu na početnu vrednost iznosila je -14% (-41, 4). Smanjenja vrednosti LDL-h uočena su prilikom prve procene u 12. nedelji i održala su se do kraja ispitivanja, pri čemu se medijana (Q1, Q3) smanjenja kretala između 12% (-3, 32) i 15% (-4, 39). Za dodatne rezultate videti Tabelu 9.

**Tabela 9: Efekti lečenja evolokumabom u poređenju sa placeboom kod pacijenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom – medijana (Q1, Q3) procenta promene od početne vrednosti do 80. nedelje**

Studija	Režim doziranja	LDL-h (%)	Non-HDL-h (%)	ApoB (%)	Odnos TC/HDL-h (%)	Odnos ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-OLE (HoFH kod pedijatrijskih pacijenata)	420 mg QM (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)

QM = jednom mesečno (supkutano); LDL-h = lipoprotein male gustine holesterol; HDL-h = lipoprotein velike gustine holesterol; ApoB = apolipoprotein B; ApoA1 = apolipoprotein A1; TC = ukupan holesterol  
N = broj randomizovanih pacijenata koji su primili dozu u setu za preliminarnu analizu.

#### Dejstvo na težinu aterosklerotske bolesti

Dejstvo leka Repatha u dozi od 420 mg jednom mesečno na težinu aterosklerotske bolesti, mereno intravaskularnim ultrazvukom (engl. *intravascular ultrasound*, IVUS), ispitani su u dvostruko-slepom, randomizovanom, placeboom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 78 nedelja na 968 pacijenata sa koronarnom bolešću arterija na stabilnoj osnovnoj optimalnoj terapiji statinom. Repatha je smanjila i volumen ateroma izražen u postotku (engl. *percent atheroma volume*, PAV) (PAV; 1,01% [95% CI 0,64, 1,38],  $p < 0,0001$ ) i ukupni volumen ateroma (engl. *total atheroma volume*, TAV) (TAV;

4,89 mm<sup>3</sup> [95% CI 2,53, 7,25], p < 0,0001) u poređenju sa placebo. Regresija aterosklerotske bolesti primećena je u 64,3% (95% CI 59,6, 68,7) i 47,3% (95% CI 42,6, 52,0) pacijenata koji su primali lek Repatha odnosno placebo pri merenju PAV. Pri merenju TAV, regresija aterosklerotske bolesti primećena je u 61,5% (95% CI 56,7, 66,0) i 48,9% (95% CI 44,2, 53,7) pacijenata koji su primali lek Repatha odnosno placebo. Ispitivanjem nije istražena korelacija između regresije aterosklerotske bolesti i kardiovaskularnih događaja.

### Smanjenje kardiovaskularnog rizika kod odraslih sa ustanovljenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću

Ispitivanje ishoda lečenja lekom Repatha (FOURIER) bilo je randomizovano, događajima vođeno, dvostruko-slepo ispitivanje na 27564 ispitanika uzrasta između 40 i 86 godina (prosečan uzrast 62,5 godina) s ustanovljenom aterosklerotskom KV bolesti; 81% njih sa prethodnim infarktom miokarda, 19% sa prethodnim moždanim udarom, a 13% njih s bolešću perifernih arterija. Preko 99% pacijenata bilo je na terapiji statinom umerenog do visokog intenziteta uz još najmanje jedan kardiovaskularni lek, kao što su antitrombocitni lekovi, beta blokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) ili blokatori angiotenzin receptora; medijana (Q1, Q3) početne vrednosti LDL-h bila je 2,4 mmol/L (2,1, 2,8). Apsolutni KV rizik bio je uravnotežen između lečenih grupa, a kao dodatak indeksu događaja svi pacijenti su imali najmanje 1 značajni ili 2 manje značajna faktor KV rizika; 80% njih imalo je hipertenziju, 36% dijabetes melitus, a 28% njih bili su svakodnevni pušači. Pacijenti su bili randomizovani 1:1 za primanje leka Repatha (u dozi od 140 mg svake dve nedelje ili 420 mg jednom mesečno) ili podudarnog placeba; prosečno trajanje praćenja pacijenata bilo je 26 meseci.

Značajno smanjenje vrednosti LDL-h primećeno je tokom celokupnog trajanja ispitivanja, sa postignutom medijanom vrednosti LDL-h raspona od 0,8 do 0,9 mmol/L pri svakoj proceni; 25% pacijenata postiglo je koncentraciju LDL-h manju od 0,5 mmol/L. Uprkos vrlo niskim postignutim vrednostima LDL-h, nisu primećena nova sigurnosna pitanja (videti odeljak 4.8); učestalosti novih nastupa dijabetesa i kognitivnih događaja bile su uporedive kod pacijenata koji su postigli vrednosti LDL-h od < 0,65 mmol/L i onih sa višim vrednostima LDL-h.

Lek Repatha je značajno smanjila rizik od kardiovaskularnih događaja definisanih kao kompozit vremena do prve KV smrti, infarkta miokarda, moždanog udara, koronarne revaskularizacije ili hospitalizacije zbog nestabilne angine (videti Tabelu 10); Kaplan-Meierove krive za primarne i ključne sekundarne kompozitne ishode razdvojile su se oko 5. meseca (videti Sliku 1 za MACE trogodišnju Kaplan-Meierovu krivu). Relativni rizik od MACE kompozitnog ishoda (KV smrt, infarkt miokarda ili moždani udar) bio je značajno smanjen za 20%. Efekat lečenja bio je konzistentan za sve podgrupe (uključujući uzrast, tip bolesti, početnu vrednost LDL-h, početni intenzitet terapije statinima, primenu ezetimiba i dijabetes) i očitavao se u smanjenju rizika od infarkta miokarda, moždanog udara i koronarne revaskularizacije; nije uočena značajna razlika s obzirom na kardiovaskularni ili mortalitet bilo kojeg uzroka, no ispitivanje nije bilo osmišljeno za otkrivanje takve razlike.

**Tabela 10: Dejstvo evolokumaba na velike kardiovaskularne događaje**

	<b>Placebo (N = 13780) n (%)</b>	<b>Evolokumab (N = 13784) n (%)</b>	<b>Odnos hazarda<sup>a</sup> (95% CI)</b>	<b>p-vrednost<sup>b</sup></b>
MACE + (kompozitni ishod MACE, koronarne revaskularizacije ili hospitalizacije zbog nestabilne angine)	1563 (11,34)	1344 (9,75)	0,85 (0,79, 0,92)	< 0,0001
MACE (kompozit KV smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara)	1013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73, 0,88)	< 0,0001
Kardiovaskularna smrt	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88, 1,25)	0,62
Mortalitet bilo kojeg uzroka	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91, 1,19)	0,54
Infarkt miokarda (sa/bez smrtnog ishoda)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65, 0,82)	< 0,0001 <sup>c</sup>
Moždani udar (sa/bez smrtnog ishoda) <sup>d</sup>	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0101 <sup>c</sup>

	Placebo (N = 13780) n (%)	Evolokumab (N = 13784) n (%)	Odnos hazarda <sup>a</sup> (95% CI)	p-vrednost <sup>b</sup>
Koronarna revaskularizacija	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71, 0,86)	< 0,0001 <sup>c</sup>
Hospitalizacija zbog nestabilne angine <sup>c</sup>	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82, 1,18)	0,89

<sup>a</sup> Na temelju Cox-ovog modela stratifikovanog faktorima stratifikacije randomizacije prikupljenima pomoću interaktivnog sistema glasovnog odgovora (engl. *Interactive Voice Response System*, IVRS).

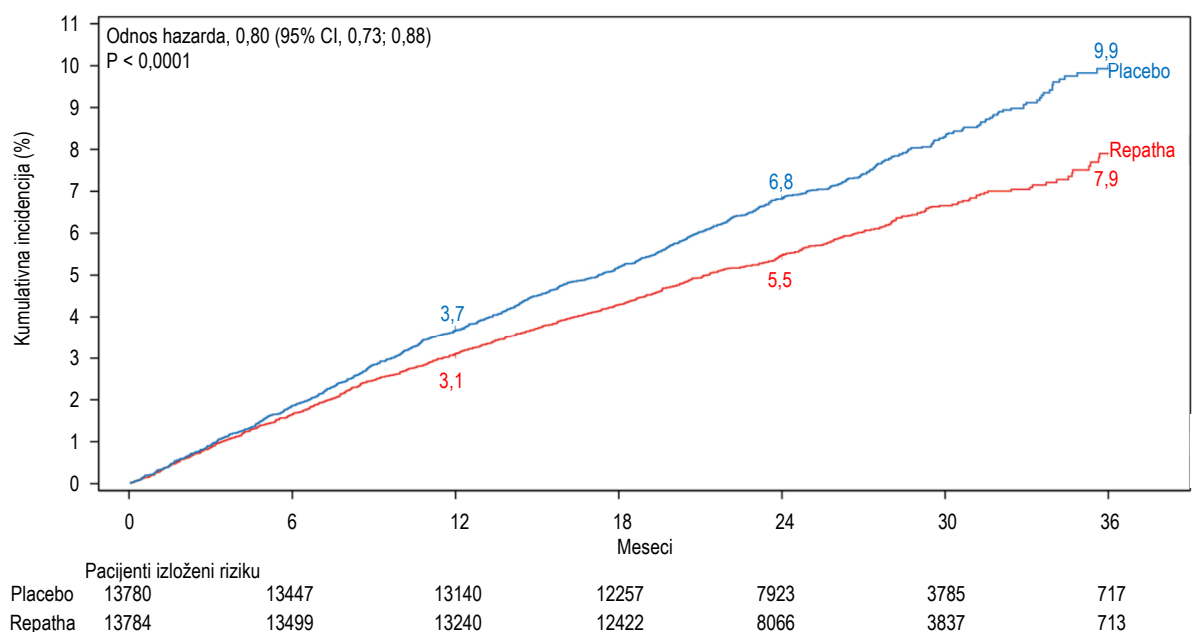
<sup>b</sup> Dvostrani log-rang test stratifikovan faktorima stratifikacije randomizacije prikupljenim pomoću IVRS.

<sup>c</sup> Nominalna značajnost.

<sup>d</sup> Efekat lečenja na moždani udar bio je posledica smanjenja rizika od ishemijskog moždanog udara; nije bilo efekta na hemoragijski ili nespecifični moždani udar.

<sup>e</sup> Procena vremena do hospitalizacije zbog nestabilne angine bila je *ad hoc*.

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



### Dejstvo na LDL-h tokom akutne faze akutnih koronarnih sindroma (AKS)

EVOPACS je bila multicentrična, dvostruko slepa, randomizovana, placebo kontrolisana studija u trajanju od 8 nedelja sprovedena u jednoj zemlji na 308 pacijenata sa AKS koji su započeli terapiju evolokumabom u bolnici u periodu od 24 do 72 sata od pojave simptoma.

Ako pacijenti nisu bili na statinu ili su primali terapiju statinom koji nije atorvastatin od 40 mg pre skrininga, ona je obustavljena i uvedena je terapija atorvastatinom od 40 mg jednom dnevno. Randomizacija je bila stratifikovana prema studijskom centru i postojanju stabilne terapije statinima u periodu od  $\geq 4$  nedelje pre uključivanja u studiju. Većina ispitanika (241 [78%]) nije bila na stabilnoj terapiji statinima tokom  $\geq 4$  nedelje pre skrininga i većina (235 [76%]) nije uzimala statine prilikom početne posete. Do 4. nedelje, 281 (97%) ispitanik je primao terapiju statinom visokog intenziteta. Evolokumab u dozi od 420 mg jednom mesečno značajno je smanjio LDL-h u 8. nedelji u odnosu na početne vrednosti u poređenju sa placebo (p < 0,001). Srednja vrednost (SD) smanjenja izračunate vrednosti LDL-h u 8. nedelji u odnosu na početne vrednosti iznosilo je 77,1% (15,8%) u grupi koja je primala evolokumab, a 35,4% (26,6%) u grupi koja je primala placebo, sa srednjom razlikom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS) (95% CI) od 40,7% (36,2%, 45,2%). Početne vrednosti LDL-h bile su 3,61 mmol/L (139,5 mg/dL) u grupi koja je primala evolokumab i 3,42 mmol/L (132,2 mg/dL) u grupi koja je primala placebo. Smanjenje vrednosti LDL-h u ovoj studiji bilo je u skladu sa prethodnim studijama u kojima je evolokumab bio dodat stabilnoj terapiji za snižavanje nivoa lipida, što su pokazale vrednosti LDL-h tokom terapije u 8. nedelji ove studije (koje odražavaju

efekat stanja dinamičke ravnoteže terapije statinom visokog intenziteta u obe terapijske grupe) od 0,79 mmol/L (30,5 mg/dL) u grupi koja je primala evolokumab i atorvastatin odnosno 2,06 mmol/L (79,7 mg/dL) u grupi koja je primala placebo i atorvastatin.

Dejstva evolokumaba kod ove populacije pacijenata bila su u skladu sa dejstvima uočenim u prethodnim studijama u programu kliničkog razvoja evolokumaba i nisu zabeleženi nikakvi novi problemi u pogledu bezbednosti.

## 5.2 Farmakokinetički podaci

### Resorpcija i distribucija

Nakon primene jednokratne supkutane doze od 140 mg ili 420 mg evolokumaba kod zdravih odraslih osoba, medijana maksimalne koncentracije u serumu postignuta bila je kroz 3 do 4 dana. Primena jednokratne supkutane doze od 140 mg rezultirala je srednjom vrednošću  $C_{max}$  (SD) od 13,0 (10,4) mikrograma/mL i srednjom vrednošću  $PIK_{last}$  (SD) od 96,5 (78,7) dan•mikrograma/mL. Primena jednokratne supkutane doze od 420 mg rezultirala je srednjom vrednošću  $C_{max}$  (SD) od 46,0 (17,2) mikrograma/mL i srednjom vrednošću  $PIK_{last}$  (SD) od 842 (333) dan•mikrograma/mL. Tri supkutane doze od 140 mg bile su bioekvivalentne jednoj supkutanoj dozi od 420 mg. Farmakokinetičkim modelima određeno bilo je da apsolutna bioraspoloživost nakon s.c. doziranja iznosi 72%.

Nakon primene jednokratne intravenske doze evolokumaba od 420 mg, srednja vrednost (SD) volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže procenjuje se na 3,3 (0,5) L, ukazujući na ograničenu distribuciju evolokumaba u tkivima.

### Biotransformacija

Evolokumab se sastoji isključivo od aminokiselina i ugljenih hidrata kao prirodni imunoglobulin tako da je malo verovatno da će se eliminisati putem metaboličkih mehanizama jetre. Očekuje se da će njegov metabolizam i eliminacija pratiti puteve klirensa imunoglobulina, što ima za posledicu degradaciju do malih peptida i pojedinačnih aminokiselina.

### Eliminacija

Efektivno poluvreme eliminacije evolokumaba je procenjeno na 11 do 17 dana.

Kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom ili mešovitom dislipidemijom na terapiji velikim dozama statina, sistemska izloženost evolokumabu je bila nešto manja nego kod ispitanika na terapiji malim do umerenim dozama statina (odnos  $PIK_{last}$  0,74 [90% CI 0,29, 1,9]). Povećanje klirensa od približno 20% delimično je posredovano statinima koji dovode do povećanja koncentracije PCSK9, što nije negativno uticalo na farmakodinamsko dejstvo evolokumaba na lipide. Populaciona farmakokinetička analiza nije pokazala nikakve merljive razlike u serumskim koncentracijama evolokumaba kod pacijenata sa hiperholesterolemijom (nefamilijarnom ili porodičnom) koji istovremeno uzimaju statine.

### Linearnost/nelinearnost

Nakon primene jednokratne intravenske doze od 420 mg, srednja vrednost (SD) sistemskog klirensa je bila procenjena na 12 (2) mL/h. U kliničkim ispitivanjima sa ponovljenom supkutanom primenom tokom 12 nedelja, uočeno je bilo povećanje u izloženosti proporcionalno sa dozom, uz režime doza od 140 mg i više. Uočena je bila približno dvostruka do trostruka akumulacija u najnižim koncentracijama leka u serumu ( $C_{min}$  (SD) 7,21 (6,6)) nakon doza od 140 mg svake 2 nedelje ili nakon doza od 420 mg primenjenih mesečno ( $C_{min}$  (SD) 11,2 (10,8)), a te najniže koncentracije leka u serumu približile su se stanju dinamičke ravnoteže do 12. nedelje doziranja.



Tokom perioda od 124 nedelje nisu bile primećene nikakve promene serumskih koncentracija koje zavise od vremena.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze koda pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Podaci iz kliničkih ispitivanja evolokumaba nisu otkrili razliku u farmakokinetici evolokumaba kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na pacijente bez oštećenja funkcije bubrega.

U kliničkom ispitivanju 18 pacijenata sa normalnom bubežnom funkcijom (procenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR]  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 6), teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 do 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 6) ili bubrežnom bolešću u terminalnoj fazi (ESRD) koji su na hemodijalizi (n = 6), izloženost nezvanom evolokumabu, procenjena pomoću C<sub>max</sub> nakon jedne supkutane doze od 140 mg, smanjena je za 30% kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i za 45% kod pacijenata sa ESRD koji su na hemodijalizi. Izloženost procenjena pomoću PIK<sub>last</sub> smanjena je za približno 24% kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije i za oko 45% kod pacijenata sa ESRD koji su na hemodijalizi. Tačan mehanizam razlika u FK nije poznat; međutim, razlike u telesnoj masi nisu mogle da objasne ove razlike. Prilikom tumačenja rezultata trebalo bi uzeti u obzir neke faktore, uključujući malu veličinu uzorka i veliku varijabilnost među ispitanicima. Farmakodinamika i bezbednost evolokumaba kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i ESRD bile su slične onima kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i nije bilo klinički značajnih razlika u snižavanju vrednosti LDL-h. Stoga nisu potrebna prilagođavanja doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili pacijenata sa ESRD koji su na hemodijalizi.

### Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze koda pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum A). Jednokratne doze evolokumaba od 140 mg primenjene supkutano ispitane su kod 8 pacijenata sa blagim oštećenjem jetre, 8 pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre i 8 zdravih ispitanika. Utvrđeno je da je izloženost evolokumabu bila niža u odnosu na zdrave ispitanike za oko 40-50%. Međutim, početne vrednosti PCSK9 kao i stepen i vremenski tok neutralizacije PCSK9 bili su podjednaki između pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre i zdravim dobrovoljcima. To je rezultiralo sličnim vremenskim tokom i opsegom apsolutnog snižavanja vrednosti LDL-h. Evolokumab nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum C) (videti odeljak 4.4).

### Telesna masa

Telesna masa je bila značajna kovarijabila u populacionoj farmakokinetičkoj analizi, sa uticajem na najniže koncentracije evolokumaba, međutim bez uticaja na smanjenje LDL-h. Nakon ponavljane supkutane primene doze od 140 mg na svake 2 nedelje, najniže koncentracije u 12. nedelji bile su 147% više odnosno 70% niže kod pacijenata sa telesnom masom od 69 kg odnosno 93 kg, u odnosu na one kod ispitanika uobičajene telesne mase od 81 kg. Manji uticaj telesne mase bio je primećen kod ponavljane supkutane primene evolokumaba u dozama od 420 mg jednom mesečno.

### Ostale posebne populacije

Populaciona farmakokinetička analiza ukazuje na to da nisu potrebna prilagođavanja doze zavisno od starosti, rase ili pola. Farmakokinetika evolokumaba je bila pod uticajem telesne mase bez ikakvog značajnog efekta na sniženje koncentracije LDL-h. Stoga, prilagođavanja doze nisu potrebna na osnovu telesne mase.

Farmakokinetika leka Repatha procenjena je kod 103 pedijatrijska pacijenta starosti  $\geq 10$  do  $< 18$  godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (HAUSER-RCT). Nakon supkutane primene 420 mg leka Repatha jednom mesečno, srednje (SD) najniže koncentracije u serumu iznosile su 22,4 (14,7) mikrograma/mL, 64,9 (34,4) mikrograma/mL i 25,8 (19,2) mikrograma/mL u vremenskim tačkama redom u 12. nedelji, 22. nedelji i 24. nedelji.

Farmakokinetika leka Repatha procenjena je kod 12 pedijatrijskih pacijenata starosti  $\geq 10$  do  $< 18$  godina sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (HAUSER-OLE). Nakon supkutane primene 420 mg leka Repatha jednom mesečno, srednje (SD) najniže koncentracije u serumu iznosile su 20,3 (14,6) mikrograma/mL u 12. nedelji i 17,6 (28,6) mikrograma/mL u 80. nedelji.

### 5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Evolokumab nije bio kancerogen kod hrčaka pri mnogo većoj izloženosti u odnosu na pacijente koji su primali evolokumab u dozi od 420 mg jednom mesečno. Mutageni potencijal evolokumaba nije ispitan.

Kod hrčaka i makaki majmuna, pri mnogo većoj izloženosti u odnosu na pacijente koji su primali evolokumab u dozi od 420 mg jednom mesečno, nije uočen uticaj na mušku ili žensku plodnost.

Kod makaki majmuna pri mnogo većoj izloženosti u odnosu na pacijente koji su primali evolokumab u dozi od 420 mg jednom mesečno, nisu uočeni efekti na embrio-fetalni ili postnatalni razvoj (do 6 meseci starosti).

Osim smanjenog odgovora antitela zavisnog od T-ćelija kod makaki majmuna imunizovanih *keyhole limpet haemocyanin* (KLH) posle 3 meseca lečenja evolokumabom, nikakva neželjena dejstva nisu uočena kod hrčaka (do 3 meseca) i makaki majmuna (do 6 meseci) pri mnogo većoj izloženosti u odnosu na pacijente koji su primali evolokumab u dozi od 420 mg jednom mesečno. Ciljani farmakološko dejstvo smanjenih vrednosti LDL-h i ukupnog holesterola u serumu je uočen u ovim ispitivanjima i bio je reverzibilan po prestanku lečenja.

U kombinaciji sa rosuvastatinom tokom 3 meseca, nisu uočena neželjena dejstva kod makaki majmuna pri mnogo većoj izloženosti u odnosu na pacijente koji su primali evolokumab u dozi od 420 mg jednom mesečno. Smanjenje vrednosti LDL-h i ukupnog holesterola u serumu je bilo izraženije nego što je prethodno primećeno u lečenju samo sa evolokumabom i bilo je reverzibilno po prestanku lečenja.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Lista pomoćnih supstanci

Prolin  
Sirćetna kiselina, glacijalna  
Polisorbat 80  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)  
Voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnost

Zbog nedostatka studija kompatibilnosti ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### 6.3 Rok upotrebe

3 godine.

Jedan napunjeni injekcioni pen je za jednokratnu primenu.

Ako se izvadi iz frižidera, lek Repatha može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) u originalnom pakovanju i mora se upotrebiti u roku od mesec dana.

### 6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjeni injekcioni pen čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

## **6.5 Priroda i sadržaj pakovanja**

**Unutrašnje pakovanje:** napunjeni injekcioni pen je mehaničko injekciono sredstvo sa oprugom, u kome se nalazi prethodno napunjeni injekcioni špric. Špric je napravljen od stakla tipa I, zapremine 1 mL, sa fiksiranom iglom od nerđajućeg čelika (koja je pokrivena štitnikom za iglu od elastomera) i sa gumenim delom klipa šprica od brombutil gume, koji je obložen fluoropolimerom sa strane koja je u kontaktu sa lekom. Štitnik za iglu od elastomera je od prirodne gume i može imati i spoljašnji plastični čvrsti poklopac. Klip šprica je od plastičnog materijala.

**Spoljašnje pakovanje:** je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 napunjena injekciona pena za jednokratnu upotrebu sa 1 mL rastvora za injekciju u svakom penu i Uputstvo za lek.

## **6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Rastvor je potrebno proveriti pre primene. Rastvor ne treba primenjivati ako sadrži čestice, ako je mutan ili ako mu je promenjena boja. Radi izbegavanja nelagodnosti na mestu primene, pre ubrizgavanja treba sačekati da lek dostigne sobnu temperaturu (do 25°C). Potrebno je ubrizgati sav sadržaj.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

AMICUS SRB D.O.O.  
Milorada Jovanovića 9  
Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03509-21-003

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 19.12.2016.  
Datum poslednje obnove dozvole: 22.07.2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul, 2022.