

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REPATHA® 140 mg/mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır enjektör 1 mL çözeltilde 140 mg evolocumab içerir (140 mg/mL).

Evolocumab, PCSK9'a yüksek afinite ile bağlanan insan immünoglobülin G2 (IgG2) monoklonal antikorudur.

Evolocumab, Çin hamsteri over (CHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmektedir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit: pH ayarlayıcı

Yardımcı maddelerin tam listesi için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Subkütan enjeksiyon için çözelti.

Steril, koruyucu içermeyen, berraktan opağa, renksizden açık sarıya dönük renkte, neredeyse hiç partikül içermeyen bir çözeltilidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REPATHA®, belirlenmiş kardiyovasküler hastalığı olan yetişkinlerde statin tedavisiyle birlikte kullanılması halinde miyokard enfarktüsü, inme ve koroner revaskülarizasyon riskinin azaltılmasında endikedir.

Diyete ek olarak maksimal dozda tolere edilebilen statin tedavisi alan yetişkin homozigot ailesel hiperkolesterolemi, heterozigot ailesel hiperkolesterolemi yada ek LDL düşürülmesi düşünülen klinik olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Belirlenmiş kardiyovasküler hastalığı olan yetişkinlerde, heterozigot ailesel hiperkolesterolemili (HeFH) hastalarda veya belirlenmiş klinik aterosklerotik kardiyovasküler bozukluğu (KVB) olan primer hiperlipidemili hastalarda REPATHA®'nın önerilen sübkütanöz dozu 2 haftada bir kez 140 mg VEYA ayda bir kez 420 mg'dır. Dozaj rejimleri değiştirilirken, önceki rejimin planlanan bir sonraki tarihinde yeni rejimin ilk dozu uygulanır.

Homozigot ailesel hiperkolesterolemili (HoFH) hastalarda REPATHA®'nin önerilen başlangıç sübkütanöz dozu ayda bir kez 420 mg'dır. 12 haftada klinik olarak anlamlı yanıt elde edilmezse doz iki haftada bir 420 mg'a artırılabilir. Lipid aferezi uygulanan hastalar, aferez programlarıyla uyumlu olması için iki haftada bir 420 mg ile tedaviye başlayabilir. REPATHA®, aferez seansı tamamlandıktan sonra uygulanmalıdır.

Ayda bir kez 420 mg REPATHA® alan hastalarda LDL-K izlenirken, LDL-K'nin bazı hastalarda doz aralığı sırasında değişebileceği unutulmamalıdır, LDL-K'nin bir sonraki programlanmış dozdan hemen önce ölçülmesi önerilir.

Unutulan Dozlar

Eğer bir doz unutulduysa:

- Unutulan dozdan sonraki 7 gün içinde, hasta REPATHA®'yı uygulaması konusunda bilgilendirilir ve hastanın orijinal programına devam edilir.
- Unutulan dozun üzerinden 7 günden fazla zaman geçmişse:
 - 2 haftada bir kez uygulanan doz için, hasta orijinal programdaki bir sonraki doza kadar beklemesi konusunda bilgilendirilir.
 - Ayda bir kez uygulanan doz için, hasta dozu uygulaması ve bu tarihe göre yeni bir programa başlaması konusunda bilgilendirilir.

Uygulama şekli:

- 140 mg'lık doz bir adet kullanıma hazır enjektör kullanılarak uygulanmalıdır. 420 mg'lık doz üç adet kullanıma hazır enjektör kullanılarak 30 dakika içinde ardışık şekilde uygulanmalıdır.
- Kullanım Talimatları'na göre, aseptik teknik dahil, REPATHA®'nin kullanımdan önce nasıl hazırlandığına ve uygulandığına ilişkin hastalara ve/veya bakım verenlere uygun eğitim verilir. Hastalar ve/veya bakım verenleri REPATHA®'yı her kullandıklarında Kullanım Talimatları'nı okuması ve Kullanım Talimatları'na uyması gerektiğiyle ilgili bilgilendirilir.
- REPATHA® buzdolabında saklanır. Kullanımdan önce REPATHA® oda sıcaklığına gelinceye kadar en az 30 dakika boyunca ısınmaya bırakılır. Başka bir şekilde ısıtılmaz. Hastalar ve bakım verenler için alternatif olarak, REPATHA® orijinal kutusunda oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) saklanılabilir. Ancak, REPATHA® bu koşullar altında 30 gün içinde kullanılmalıdır (Bölüm 6.4'e bakın).
- Uygulamadan önce REPATHA® partiküller ve renk değişimi açısından görsel olarak kontrol edilir. REPATHA® berraktan opağa, renksizden açık sarıya dönük bir çözeltilidir. Bulanık, rengi bozulmuş veya partiküller içeriyorsa çözeltili kullanılmaz.
- Hassas, morarmış, kızarmış veya sertleşmiş olmayan karın, kalça veya üst kol bölgelerine tek kullanımlık kullanıma hazır bir enjektör kullanarak subkütanöz enjeksiyon yoluyla REPATHA® uygulanır.
- REPATHA® aynı enjeksiyon bölgesinde enjekte edilebilir diğer ilaçlarla birlikte uygulanmaz.
- Her enjeksiyonda enjeksiyon bölgesi değiştirilir.
- REPATHA® intramusküler veya intravenöz olarak enjekte edilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir, orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için bkz. bölüm 4.4.

Pediyatrik popülasyon:

REPATHA® 18 yaş altı hastalarda endike değildir.

Geriatrik popülasyon:

Çift kör klinik çalışmalarda evolocumab ile tedavi gören 18.546 hastanın 7.656'sı (%41,53) ≥65 yaşında, 1.500'ü (%8,1) ise ≥75 yaşındadır. Bu hastalar ve genç hastalar arasında güvenlilik ve etkililik bakımından genel bir farklılık gözlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dak/1,73 m² olarak tanımlanır) olan hastalarda REPATHA® deneyimi sınırlıdır (bkz. bölüm 5.2). REPATHA®, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, toplam evolocumab maruziyetinde bir düşüş gözlemlenmiştir ve bu da LDL-K azalması üzerindeki etkinin azalmasına yol açabilir. Bu nedenle, bu hastaların yakından izlenmesi gerekir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalar incelenmemiştir (bkz. bölüm 5.2). REPATHA®, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kuru doğal kauçuk

Kullanıma hazır cam enjektörün iğne kapağı kuru doğal kauçuktan yapılıdır (bir lateks türevidir) ve bu da alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her dozda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani, esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

REPATHA® için ilaç-ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Statinler ile evolocumab arasındaki farmakokinetik etkileşim REPATHA® klinik çalışmalarında değerlendirilmiştir. Statinlerle birlikte uygulandığı hastalarda evolocumab klerensinde yaklaşık %20'lik bir artış gözlemlenmiştir. Bu artan klerens kısmen, evolocumabın lipidler üzerindeki farmakodinamik etkisini advers olarak etkilemeyen statinlerle artan Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9 (PCSK9) konsantrasyonundan kaynaklanmaktadır. REPATHA® ile kombinasyon halinde kullanımda statin dozu ayarlaması gerekmez.

REPATHA® ile statinler ve ezetimib dışındaki lipid düşürücü ilaçlar arasında farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimi inceleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Evolocumab çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılabilir.

Gebelik dönemi

Evolocumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

REPATHA® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Evolocumabın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir

Emzirmenin yenidoğan/infant üzerindeki riski göz ardı edilemez.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da REPATHA® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve REPATHA® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilité

Evolocumabın insan fertilitesi üzerindeki etkilerine dair hiçbir veri yoktur. Hayvan çalışmaları, ayda bir kez 420 mg evolocumab alan hastalarda olduğundan çok daha yüksek konsantrasyon zaman eğrisi altındaki alan (EAA) maruziyet düzeylerinde fertilité üzerinde hiçbir etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

REPATHA®'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen bir etkisi yoktur veya önemsizdir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Önerilen dozlardaki en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar nazofarenjit (%7,4), üst solunum yolu enfeksiyonu (%4,6), sırt ağrısı (%4,4), artralji (%3,9), influenza (%3,2) ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%2,2) olmuştur. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi popülasyonundaki güvenlilik profili, primer hiperkolesterolemi ve karma dislipidemi popülasyonunda gösterilenle tutarlı olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Pivotal, kontrollü klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar ve spontan bildirimler, sistem organ sınıfına ve sıklığa göre, şu ifadeler kullanılarak aşağıdaki Tablo 1'de gösterilmiştir. Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$ arası), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$).

Tablo 1: REPATHA® Advers Reaksiyonlar

MedDRA sistem organ sınıfı (SOC)	Advers reaksiyonlar	Sıklık kategorisi
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	İnfluenza	Yaygın
	Nazofarenjit	Yaygın
	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık	Yaygın
	Döküntü	Yaygın
	Ürtiker	Yaygın olmayan
Sinir sistemi bozuklukları	Baş ağrısı	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Anjiyoödem	Seyrek
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	Yaygın
	Artralji	Yaygın
	Miyalji	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yeri reaksiyonları ¹	Yaygın
	Grip benzeri hastalık	Yaygın olmayan

¹ Seçilmiş advers reaksiyonların açıklamaları bölümüne bakınız.

Güvenlilik profili, başlangıç sonrası LDL-K < 25 mg/dL (0,65 mmol/L) veya < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) olan gönüllüler arasında, başlangıç sonrası LDL-K değeri daha yüksek (≥ 40 mg/dL[1,03 mmol/L]) olan gönüllülere kıyasla tutarlı olup medyan (Q1, Q3) REPATHA® maruziyeti, REPATHA® almaya devam eden gönüllülerde 84,2 (78,1, 89,8) ay ve plasebo alan ve açık etiketli uzatma çalışmasında REPATHA®'ya geçen gönüllülerde 59,8 (52,8, 60,3) ay olmuştur.

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklamaları

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

En yaygın enjeksiyon yeri reaksiyonları, enjeksiyon yerinde morarma, eritem, hemoraji, ağrı ve şişme olmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda REPATHA® ile sınırlı deneyim mevcuttur. Klinik çalışmalara, ≥ 12 ile <18 arası yaşlarda, homozigot ailevi hiperkolesterolemili on dört hasta dahil edilmiştir. Homozigot ailevi hiperkolesterolemisi olan adolesan ve yetişkin hastalar arasında güvenlilikte hiçbir fark gözlemlenmemiştir.

REPATHA®'nın primer hiperkolesterolemili ve karma dislipidemili pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği henüz ortaya konulmamıştır.

Geriatrik popülasyon

REPATHA® çift kör klinik çalışmaları ile tedavi edilen 18.546 hastadan 7.656'sının (%41,3) yaşı ≥ 65 , 1.500'ünün (%8,1) yaşı ≥ 75 'tir. Bu hastalar ile daha genç hastalar arasında, güvenlilik ve etkililik bakımından genel farklar gözlemlenmemiştir.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda, en az bir doz REPATHA® alan hastaların %0,3'ü (17,992 hastadan 48'i) antikor bağlama gelişimi açısından pozitif bulunmuştur. Antikor bağlama açısından serum pozitif olan hastalar nötralize edici antikorların belirlenmesi amacıyla daha ayrıntılı değerlendirilmiş ve bu hastaların hiçbiri nötralize edici antikorlar açısından pozitif bulunmamıştır. Anti-evolocumab antikorlarının varlığı, REPATHA®'nın farmakokinetik profilini, klinik yanıtını veya güvenliliğini etkilememiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/ risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hayvan çalışmalarında, ayda bir kez 420 mg REPATHA® ile tedavi uygulanan hastalarda 300 kata kadar daha yüksek maruziyetlerde hiçbir advers etki gözlemlenmemiştir.

REPATHA® doz aşımıyla ilgili spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı durumunda hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gerektiği gibi destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lipid modifiye edici ajanlar, diğer lipid modifiye edici ajanlar

ATC kodu: C10AX13

Etki mekanizması

Evolocumab, seçici olarak PCSK9'a bağlanır ve dolaşımdaki PCSK9'un karaciğer hücresi yüzeyi üzerindeki düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörüne (LDLR) bağlanmasını ve böylece PCSK9 aracılı LDLR bozunmasını önler. Artan karaciğer LDLR düzeyleri, serum LDL-kolesterolde (LDL-K) azalmalara neden olur.

Farmakodinamik etkiler

Klinik araştırmalarda, REPATHA® bağlı olmayan PCSK9, LDL-K, TC, ApoB, non-HDL-K, TC/HDL-K, ApoB/ApoA1, VLDL-K, TG ve Lp(a)'yi azaltmış ve primer hiperkolesterolemisi ve karma dislipidemisi bulunan hastalarda HDL-K ve ApoA1'i artırmıştır.

Tek bir REPATHA® 140 mg veya 420 mg subkütan uygulama, dolaşımdaki bağlı olmayan PCSK9'u 4 saate kadar maksimum baskılamış ve ardından LDL-K'de azalma sağlayarak yanıtta sırasıyla 14 ve 21 güne kadar ortalama en düşük düzeye ulaşmıştır. Bağlı olmayan PCSK9 ve serum lipoproteinlerdeki değişiklikler, REPATHA®'nın bırakılması ile tersine çevrilebilmiştir. Başlangıçtan sonra bağlı olmayan PCSK9 veya LDL-K düzeylerinde, evolocumab arındırma döneminde PCSK9 ve LDL-K üretimini artırmaya yönelik dengeleyici mekanizmaların tedavi sırasında oluşmadığına işaret eden hiçbir artış gözlemlenmemiştir.

İki haftada bir kez 140 mg ve ayda bir kez 420 mg subkütan rejimleri, ortalama LDL-K düşüşüne (10 ve 12. haftaların ortalaması) eşdeğer olarak plaseboya kıyasla başlangıçtan itibaren -%72 ila -%57 ile sonuçlanmıştır. REPATHA® ile tedavi, tek başına veya diğer lipid düşürücü tedaviyle kombinasyon halinde kullanıldığında benzer şekilde LDL-K'yi azaltmıştır.

Primer hiperkolesterolemi ve karma dislipidemide klinik etkililik

REPATHA® ile 1 hafta gibi kısa bir sürede LDL-K'de yaklaşık %55 ila %77 azalma sağlanmış ve bu uzun süreli tedavi boyunca korunmuştur. Maksimum yanıt genellikle 2 haftada bir kez 140 mg ve ayda bir kez 420 mg dozajın ardından 1 ila 2 hafta içinde erişilmiştir. REPATHA®, plasebo ve ezetimibe kıyasla tüm alt gruplarda etkili olmuş; yaş, ırk, cinsiyet, bölge, vücut kitle indeksi, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı riski, mevcut

sigara içme durumu, başlangıç koroner kalp hastalığı (CHD) risk faktörleri, ailenin prematür CHD öyküsü, glukoz tolerans durumu (yani diabetes mellitus tip 2, metabolik sendrom veya hiçbiri), hipertansiyon, statin dozu ve yoğunluk, bağlı olmayan başlangıç PCSK9, başlangıç LDL-K ve başlangıç TG gibi alt gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiştir.

İki dozdan biri ile tedavi edilen tüm primer hiperlipidemi hastalarının %80-85'inde, REPATHA® 10 ve 12. haftanın ortalamasında LDL-K'de \geq %50 azalma göstermiştir. 10 ve 12. haftanın ortalamasında iki REPATHA® dozundan biri ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %99'u < 2,6 mmol/L LDL-K'ye ve yaklaşık %95'i < 1,8 mmol/L LDL-K'ye ulaşmıştır.

Statin ve diğer lipid düşürücü tedavilerle birlikte statin kombinasyonu

LAPLACE-2, statinler (rosuvastatin, simvastatin veya atorvastatin) ile kombinasyon halinde REPATHA® almak üzere randomize edilen, primer hiperkolesterolemi veya karma dislipidemi bulunan 1896 hasta ile gerçekleştirilen uluslararası, çok merkezli, çift kör, randomize, 12 haftalık bir çalışmadır. REPATHA®, rosuvastatin ve simvastatin grupları için plaseboyla; atorvastatin grubu için plasebo ve ezetimib ile karşılaştırılmıştır.

REPATHA®, rosuvastatin ve simvastatin grupları için plaseboya kıyasla veya atorvastatin grubu için plaseboya ve ezetimibe kıyasla LDL-K'yi başlangıçtan 10 ve 12. hafta ortalamasına kadar anlamlı ölçüde azaltmıştır ($p < 0,001$). REPATHA®, rosuvastatin ve simvastatin grupları için plaseboya kıyasla başlangıçtan 10 ve 12. hafta ortalamasına kadar TC, ApoB, non-HDL-K, TC/HDL-K, ApoB/ApoA1, VLDL-K, TG ve Lp(a)'yi anlamlı ölçüde azaltmış ve HDL-K'yi artırmış ($p < 0,05$); atorvastatin grubu için plasebo ve ezetimibe kıyasla TC, ApoB, non-HDL-K, TC/HDL-K, ApoB/ApoA1 ve Lp(a)'yi önemli ölçüde azaltmıştır ($p < 0,001$) (bkz. tablo 2 ve 3).

RUTHERFORD-2, lipid düşürücü tedavilerde heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan 329 hasta ile gerçekleştirilen uluslararası, çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, 12 haftalık bir çalışmadır. REPATHA® plaseboya kıyasla LDL-K'yi başlangıçtan 10 ve 12. hafta ortalamasına kadar anlamlı ölçüde azaltmıştır ($p < 0,001$). REPATHA® plaseboya kıyasla başlangıçtan 10 ve 12. hafta ortalamasına kadar TC, ApoB, non-HDL-K, TC/HDL-K, ApoB/ApoA1, VLDL-K, TG ve Lp(a)'yi anlamlı ölçüde azaltmış ve HDL-K ve ApoA1'yi artırmıştır ($p < 0,05$) (bkz. tablo 2).

Tablo 2. Primer hiperkolesterolemi ve karma dislipidemi bulunan hastalarda plaseboya kıyasla REPATHA®'nın tedavi etkileri - başlangıçtan 10 ve 12. hafta ortalamasına kadar değişikliğin yüzdesi (% , %95 CI)

Çalışma	Doz rejimi	LDL-K (%)	Non-HDL-K (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-K (%)	HDL-K (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-K oranı %	ApoB/ApoA1 oranı %
LAPLACE-2 (HMD) (kombine rosuvastatin, simvastatin ve atorvastatin grupları)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75, -69)	-60 ^b (-63, -58)	-56 ^b (-58, -53)	-41 ^b (-43, -39)	-30 ^b (-35, -25)	-18 ^b (-23, -14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, -13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, -42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-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 QM (N = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

Açıklamalar: Q2W = 2 haftada bir kez, QM = ayda bir kez, HMD = Primer hiperkolesterolemi ve karma dislipidemi, HeFH = Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi, ^ap değeri < 0,05 plasebo ile karşılaştırıldığında, ^bp değeri < 0,001 plasebo ile karşılaştırıldığında.

Statini tolere edemeyen hastalar

GAUSS-2, statini tolere edemeyen veya etkili bir statin dozunu tolere edemeyen 307 hasta ile gerçekleştirilen uluslararası, çok merkezli, çift kör, randomize, ezetimib kontrollü, 12 haftalık bir çalışmadır. REPATHA®, ezetimibe kıyasla LDL-K'yi anlamlı ölçüde azaltmıştır (p < 0,001). REPATHA®, ezetimibe kıyasla başlangıçtan 10 ve 12. haftanın ortalamasına kadar TC, ApoB, non-HDL-K, TC/HDL-K, ApoB/ApoA1 ve Lp(a)'yi anlamlı ölçüde azaltmıştır (p < 0,001) (bkz. tablo 3).

Statin olmadan tedavi

MENDEL-2, primer hiperkolesterolemi ve karma dislipidemi bulunan 614 hasta ile gerçekleştirilen uluslararası, çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo ve ezetimib kontrollü, 12 haftalık bir REPATHA® çalışmasıdır. REPATHA®, plasebo ve ezetimibe kıyasla başlangıçtan 10 ve 12. hafta ortalamasına kadar LDL-K'yi anlamlı ölçüde azaltmıştır (p < 0,001). REPATHA®, plasebo ve ezetimibe kıyasla başlangıçtan 10 ve 12. hafta ortalamasına kadar TC, ApoB, non-HDL-K, TC/HDL-K, ApoB/ApoA1 ve Lp(a)'yi anlamlı ölçüde azaltmıştır (p < 0,001) (bkz. tablo 3).

Tablo 3. Primer hiperkolesterolemi ve karma dislipidemi bulunan hastalarda ezetimibe kıyasla REPATHA®'nın tedavi etkileri - başlangıçtan 10 ve 12. hafta ortalamasına kadar değişikliğin yüzdesi (% , %95 CI)

Çalışma	Doz rejimi	LDL-K (%)	Non-HDL-K (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-K (%)	HDL-K (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-K oranı %	ApoB/ApoA1 oranı %
LAPLACE-2 (HMD) (kombine atorvastatin grupları)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 ^c (-50, -37)	-34 ^c (-39, -30)	-34 ^c (-38, -30)	-23 ^c (-26, -19)	-30 ^c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, -23)	-38 ^c (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (statini tolere edememe)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (statin olmadan tedavi)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

Açıklamalar: Q2W = 2 haftada bir kez, QM = ayda bir kez, HMD = Primer hiperkolesterolemi ve karma dislipidemi, a p değeri < 0,05 ezetimib ile karşılaştırıldığında, b p değeri < 0,001 ezetimib ile karşılaştırıldığında, c nominal p değeri < 0,001 ezetimib ile karşılaştırıldığında.

Primer hiperkolesterolemi ve karma dislipidemide uzun süreli etkililik

DESCARTES, tek başına diyet, atorvastatin veya atorvastatin ve ezetimib kombinasyonu alan hiperlipidemili 901 hasta ile gerçekleştirilen uluslararası, çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, 52 haftalık bir çalışmadır. Ayda bir kez REPATHA® 420 mg, plaseboya kıyasla 52 haftada başlangıçtaki LDL-K değerini anlamlı ölçüde azaltmıştır. (p < 0,001). 12. haftadan 52. haftaya kadar LDL-K'daki azalma, tedavi etkilerinin 1 yıl boyunca sürdürüldüğünü göstermiştir. Plaseboya kıyasla 52. haftada başlangıçtaki LDL-K'daki azalma, LDL-K ve kardiyovasküler risk için optimize edilen arka plan lipid düşürücü tedavilerde tutarlı olmuştur.

REPATHA®, plaseboya kıyasla 52. haftada TC, ApoB, non-HDL-K, TC/HDL-K, ApoB/ApoA1, VLDL-K, TG ve Lp(a)'yi anlamlı ölçüde azaltmış ve HDL-K ve ApoA1'i artırmıştır (p < 0,001) (bkz. tablo 4).

Tablo 4. Primer hiperkolesterolemisi ve karma dislipidimisi bulunan hastalarda plaseboya kıyasla REPATHA®'nın tedavi etkileri - başlangıçtan 52. haftaya kadar değişikliğin yüzdesi (% , %95 CI)

Çalışma	Doz rejimi	LDL-K (%)	Non-HDL-K (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	LDL-K/HDL-K (%)	HDL-K (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-K oranı %	ApoB/ApoA1 oranı %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59 ^b (-64, -55)	-50 ^b (-54, -46)	-44 ^b (-48, -41)	-33 ^b (-36, -31)	-22 ^b (-26, -19)	-29 ^b (-40, -18)	5 ^b (3, 8)	-12 ^b (-17, -6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, -34)	-46 ^b (-50, -43)

Açıklamalar: QM = ayda bir kez, ^a nominal p değeri < 0,001 plasebo ile karşılaştırıldığında, ^b p değeri < 0,001 plasebo ile karşılaştırıldığında.

OSLER ve OSLER-2, "ana" çalışmada tedaviyi tamamlayan hastalarda REPATHA®'nın uzun süreli güvenliliğinin ve etkililiğinin değerlendirildiği randomize, kontrollü, açık etiketli iki uzatma çalışmasıdır. Her bir uzatma çalışmasında, çalışmanın ilk yılı için hastalar REPATHA® ile standart bakım tedavisi (evolocumab grubu) veya tek başına standart bakım tedavisi (kontrol grubu) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. İlk yılın sonunda (OSLER'de 52. hafta ve OSLER-2'de 48. hafta) hastalar, tüm hastaların 4 yıl (OSLER) veya 2 yıl (OSLER-2) daha açık etiketli REPATHA® aldığı bir dönem olan tamamen REPATHA® dönemine girmiştir.

OSLER'de toplam 1.324 hasta kaydedilmiştir. Ayda bir kez REPATHA® 420 mg, kontrole kıyasla 12 ve 52. haftada başlangıçtaki LDL-K'yı anlamlı ölçüde azaltmıştır (nominal p < 0,001). Ana çalışmadaki 12. haftadan açık etiketli uzatmadaki 260. haftaya kadar LDL-K'daki azalma, tedavi etkilerinin 272 hafta boyunca korunduğunu göstermiştir. OSLER-2'de toplam 3.681 hasta kaydedilmiştir. REPATHA®, kontrole kıyasla 12. haftada ve 48. haftada başlangıçtaki LDL-K'yı anlamlı ölçüde azaltmıştır (nominal p < 0,001). 12. haftadan açık etiketli uzatmadaki 104. haftaya kadar LDL-K'daki azalma, tedavi etkilerinin korunduğunu göstermiştir. REPATHA®, kontrole kıyasla OSLER'de başlangıçtan 52. haftaya kadar ve OSLER-2'de başlangıçtan 48. haftaya kadar TC, ApoB, non-HDL-K, TC/HDL-K, ApoB/ApoA1, VLDL-K, TG ve Lp(a)'yi anlamlı ölçüde azaltmış ve HDL-K ve ApoA1'i artırmıştır (nominal p < 0,001). LDL-K ve diğer lipid parametreleri, geri sekme kanıtı olmaksızın OSLER veya OSLER-2'nin başlangıcında REPATHA®'nın durdurulmasından sonra 12 hafta içinde başlangıç düzeyine geri dönmüştür.

TAUSSIG, homozigot ailesel hiperkolesterolemi dahil şiddetli ailesel hiperkolesterolemi (FH) bulunan hastalarda, diğer lipid düşürücü tedavilere ek olarak REPATHA®'nın uzun süreli güvenliliğinin ve etkililiğinin değerlendirildiği çok merkezli, açık etiketli, 5 yıllık uzatma çalışmasıdır. TAUSSIG çalışmasına toplamda 194 şiddetli ailesel hiperkolesterolemi (non-HoFH) hastası ve 106 homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastası kaydedilmiştir. 2 hafta bir kez REPATHA® 420 mg ile başlayan, kayıt sırasında lipid aferez alan hastalar hariç olmak üzere, çalışmadaki tüm hastalar başlangıçta ayda bir kez REPATHA® 420 mg ile tedavi edilmiştir. Aferez almayan hastalardaki doz sıklığı, LDL-K yanıtına ve PCSK9 düzeylerine göre 2 haftada bir kez 420 mg'a titre edilebilmiştir. REPATHA®'nın uzun süreli kullanımı, şiddetli ailesel hiperkolesterolemi (non-HoFH) bulunan hastalarda LDL-K'daki azalma ile kanıtlandığı üzere tedavi etkisinin sürdürülebilir olduğunu göstermiştir (bkz. tablo 5).

Diğer lipid parametrelerindeki (TC, ApoB, non-HDL-K, TC/HDL-K ve ApoB/ApoA1) değişiklikler de şiddetli ailesel hiperkolesterolemi (non-HoFH) bulunan hastalarda uzun süreli REPATHA® uygulamasının etkisinin sürdürülebilir olduğunu göstermiştir.

Tablo 5. REPATHA®'nın şiddetli ailesel hiperkolesterolemi (non-HoFH) bulunan hastalarda LDL-K üzerindeki etkisi - başlangıçtan OLE 216. haftaya kadar ortalama yüzde değişikliği (ve bağlantılı %95 CI)

Hasta Popülasyonu (N)	OLE 12. Hafta (n = 191)	OLE 24. Hafta (n = 191)	OLE 36. Hafta (n = 187)	OLE 48. Hafta (n = 187)	OLE 96. Hafta (n = 180)	OLE 144. Hafta (n = 180)	OLE 192. Hafta (n = 147)	OLE 216. Hafta (n = 96)
Şiddetli FH (non-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)

Açıklamalar: OLE = açık etiketli uzatma, N (n) = Şiddetli ailesel hiperkolesterolemi (non-HoFH) nihai analiz setinde değerlendirilebilir hasta sayısı (N) ve planlanan belirli ziyarette LDL-K değerleri gözlemlenen hasta sayısı (n).

Homozigot ailesel hiperkolesterolemi tedavisi

TESLA, 12 ila 65 yaş aralığında 49 homozigot ailesel hiperkolesterolemi hastası ile gerçekleştirilen uluslararası, çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü 12 haftalık bir çalışmadır. Diğer lipid düşürücü tedavilere (örn. statinler, safra asidi katkıları) ek olarak ayda bir kez REPATHA® 420 mg, plaseboya kıyasla 12. haftada LDL-K ve ApoB'yi anlamlı ölçüde azaltmıştır (p < 0,001) (bkz. tablo 6). Diğer lipid parametrelerindeki (TC, non-HDL-K, TC/HDL-K ve ApoB/ApoA1) değişiklikler de homozigot ailesel hiperkolesterolemisi bulunan hastalarda REPATHA® uygulamasının tedavi etkisini göstermiştir.

Tablo 6. Homozigot ailesel hiperkolesterolemisi bulunan hastalarda plaseboya kıyasla REPATHA®'nın tedavi etkileri - başlangıçtan 12. haftaya kadar ortalama yüzde değişikliği (% , %95 CI)

Çalışma	Doz rejimi	LDL-K (%)	Non-HDL-K (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	LDL-K/HDL-K (%)	HDL-K (%)	TG (%)	TC/HDL-K oranı %	ApoB/ApoA1 oranı %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 ^b (-45, -19)	-30 ^a (-42, -18)	-23 ^b (-35, -11)	-27 ^a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, 16)	-26 ^a (-38, -14)	-28 ^a (-39, -17)

Açıklamalar: HoFH = homozigot ailesel hiperkolesterolemi, QM = ayda bir kez, ^a nominal p değeri < 0,001 plasebo ile karşılaştırıldığında, ^b p değeri < 0,001 plasebo ile karşılaştırıldığında.

Homozigot ailesel hiperkolesterolemide uzun süreli etkililik

TAUSSIG'de, aferez almayan homozigot ailesel hiperkolesterolemi bulunan hastalarda yaklaşık %20 ila %30 ve aferez alan homozigot ailesel hiperkolesterolemi bulunan hastalarda yaklaşık %10 ila %30 oranında LDL-K azaltımı ile kanıtlandığı üzere, REPATHA®'nın uzun süreli kullanımı sürdürülebilir tedavi etkisi göstermiştir (bkz. tablo 7). Diğer lipid parametrelerindeki (TC, ApoB, non-HDL-K, TC/HDL-K ve ApoB/ApoA1) değişiklikler de homozigot ailesel hiperkolesterolemi bulunan hastalarda uzun süreli REPATHA® uygulamasının sürdürülebilir etkisini göstermiştir. Homozigot ailesel hiperkolesterolemi bulunan 14 adolesan hastada (≥ 12 ila < 18 yaş aralığı) LDL-K'daki azalma ve diğer lipid

parametrelerindeki değişiklikler, homozigot ailesel hiperkolesterolemi bulunan tüm hasta popülasyonuna benzer olmuştur.

Tablo 7. Homozigot ailesel hiperkolesterolemi bulunan hastalarda REPATHA®'nın LDL-K üzerindeki etkisi - başlangıçtan OLE 216. haftaya kadar ortalama yüzde değişikliği (ve bağlantılı %95 CI)

Hasta Popülasyon (N)	OLE 12. Hafta	OLE 24. Hafta	OLE 36. Hafta	OLE 48. Hafta	OLE 96. Hafta	OLE 144. Hafta	OLE 192. Hafta	OLE 216. Hafta
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)
Aferez almayan (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)
Aferez alan (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)

Açıklamalar: OLE = açık etiketli uzatma. N (n) = HoFH nihai analiz setinde değerlendirilebilir hasta sayısı (N) ve planlanan belirli ziyarette LDL değerleri gözlemlenen hasta sayısı (n).

Aterosklerotik hastalık yükü üzerindeki etki

Ayda bir kez 420 mg REPATHA®'nın intravasküler ultrason (IVUS) ile ölçüldüğü üzere aterosklerotik hastalık yükü üzerindeki etkileri, optimal statin tedavisi arka planına sahip koroner arter hastalığı olan 968 hastada yapılan 78 haftalık çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. REPATHA® plaseboya kıyasla hem yüzde aterom hacmini (PAV; %1,01 [%95 GA 0,64, 1,38], $p < 0,0001$) hem de total aterom hacmini (TAV; 4,89 mm³ [%95 GA 2,53, 7,25], $p < 0,0001$) azaltmıştır. PAV ile ölçüldüğünde REPATHA® veya plasebo alan hastaların sırasıyla %64,3'ünde (%95 GA 59,6, 68,7) ve %47,3'ünde (%95 GA 42,6, 52,0) aterosklerotik regresyon gözlenmiştir. TAV ile ölçüldüğünde REPATHA® veya plasebo alan hastaların sırasıyla %61,5'inde (%95 GA 56,7, 66,0) ve %48,9'unda (%95 GA 44,2, 53,7) aterosklerotik regresyon gözlenmiştir. Çalışmada aterosklerotik hastalık gerilemesi ve kardiyovasküler olaylar arasındaki korelasyon incelenmemiştir.

Aterosklerotik koroner plak morfolojisi üzerindeki etki

Ayda bir kez 420 mg REPATHA®'nın optik koherens tomografisi (OCT) ile ölçüldüğü üzere aterosklerotik koroner plaklar üzerindeki etkileri, ST dışı segment elevasyonlu akut koroner sendromun (NSTEACS) ilk 7 günü içerisinde tolere edilebilen maksimum statin tedavisine başlanan yetişkin hastaları içeren 52 haftalık çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Eşleşen bir arter segmentinde başlangıçtan itibaren minimum FCT'de (fibröz kapak kalınlığı) gerçekleşen mutlak değişim primer sonlanım noktası için en küçük kareler (LS) ortalaması (%95 GA) REPATHA® grubunda başlangıca göre 42,7 µm (32,4, 53,1) ve plasebo grubunda 21,5 µm (10,9, 32,1) artış göstermiştir; bu da plaseboya kıyasla ilave 21,2 µm (4,7, 37,7) artış anlamına gelmektedir ($p = 0,015$; %38 fark ($p = 0,041$)). Bildirilen sekonder bulgular, ortalama minimum FCT değişimi (32,5 µm (12,7,

52,4) artış; $p = 0,016$) ve maksimum lipid arkındaki mutlak değişim (-26° (-49,6, -2,4); $p = 0,041$) dahil olmak üzere tedavi farklılıkları ortaya koymuştur.

Belirlenmiş aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan yetişkinlerde kardiyovasküler risk azaltımı

REPATHA® Sonuçları Çalışması (FOURIER), yaşları 40 ile 86 arasında (ortalama 62,5 yaş) değişen, belirlenmiş aterosklerotik KV hastalığı bulunan 27.564 gönüllüde yapılmış randomize, olay odaklı, çift kör bir çalışmadır; gönüllülerin %81'inde önceki MI olayı, %19'unda önceki inme olayı ve %13'ünde periferik arter hastalığı bulunmaktaydı. Hastaların %99'undan fazlası orta ila yüksek yoğunlukta statin tedavisi ve anti-trombosit ajanlar, beta blokerler, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE inhibitörleri) veya anjiyotensin reseptör blokerleri gibi en az bir diğer kardiyovasküler ilaç almaktaydı ve medyan (Q1, Q3) başlangıç LDL-K seviyesi 2,4 mmol/L (2,1, 2,8) idi. Mutlak KV risk, tedavi grupları arasında dengeliydi ve indeks olaya ek olarak tüm hastalarda en az 1 majör veya 2 minör KV risk faktörü bulunmaktaydı; %80'inde hipertansiyon ve %36'sında diabetes mellitus vardı, %28'i ise her gün sigara kullanmaktaydı. Hastalar, REPATHA® (iki haftada bir 140 mg veya ayda bir 420 mg) veya uyumlu plasebo almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir; ortalama hasta takip süresi 26 ay olmuştur.

Çalışma boyunca LDL-K için önemli bir azalma gözlenmiş ve her değerlendirmede sağlanan medyan LDL-K değeri 0,8 ile 0,9 mmol/L aralığında olmuştur; hastaların %25'inde 0,5 mmol/L'den daha düşük LDL-K konsantrasyonu sağlanmıştır. Çok düşük LDL-K seviyelerinin sağlanmasına karşın yeni güvenlik sorunları gözlenmemiştir (bkz. bölüm 4.8); yeni başlayan diyabet ve bilişsel olay sıklıkları, LDL-K seviyeleri $< 0,65$ mmol/L olan hastalar ile daha yüksek LDL-K seviyeleri olan hastalar arasında benzer olmuştur.

REPATHA®; ilk KV ölüm, MI, inme, koroner revaskülarizasyon veya stabil olmayan anjin sebebiyle hastaneye yatışa kadar geçen süre olarak tanımlanan kardiyovasküler olay riskini anlamlı ölçüde azaltmıştır (bkz. tablo 8); primer ve temel sekonder bileşik sonlanım noktaları için Kaplan-Meier eğrileri yaklaşık 5. ayda ayrılmıştır (MACE üç yıllık Kaplan-Meier eğrisi için bkz. şekil 1). MACE bileşiminin (KV ölüm, MI veya inme) bağıl riski %20 oranla anlamlı ölçüde azalmıştır. Tedavi etkisi tüm alt gruplarda tutarlı olmuş (yaş, hastalık türü, başlangıçtaki LDL-K, başlangıçtaki statin yoğunluğu, ezetimib kullanımı ve diyabet dahil) ve miyokard enfarktüsü, inme ve koroner revaskülarizasyon riskindeki azalma ile sağlanmıştır; kardiyovasküler veya tüm nedenlere bağlı mortalite açısından anlamlı bir fark görülmemiştir; ancak çalışma, böyle bir farklılığı tespit etmek üzere tasarlanmamıştır.

Tablo 8. REPATHA®'nın majör kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi

	Plasebo (N = 13.780) n (%)	REPATHA® (N = 13.784) n (%)	Tehlike oranı ^a (%95 GA)	p değeri ^b
MACE+ (MACE, koroner revaskülarizasyon veya stabil olmayan anjin sebebiyle hastaneye yatış bileşimi)	1.563 (11,34)	1.344 (9,75)	0,85 (0,79, 0,92)	< 0,0001
MACE (KV ölüm, MI veya inme bileşimi)	1.013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73, 0,88)	< 0,0001
Kardiyovasküler ölüm	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88, 1,25)	0,62
Tüm nedenlere bağlı mortalite	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91, 1,19)	0,54
Miyokard enfarktüsü (ölümcül/ölümcül olmayan)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65, 0,82)	< 0,0001 ^c
İnme (ölümcül/ölümcül olmayan) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0101 ^c
Koroner revaskülarizasyon	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71, 0,86)	< 0,0001 ^c
Stabil olmayan anjin sebebiyle hastaneye yatış ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82, 1,18)	0,89

^a İnteraktif Sesli Yanıt Sistemi (IVRS) aracılığıyla toplanan randomizasyon sınıflandırma faktörlerine göre sınıflandırılmış bir Cox modeline dayalıdır.

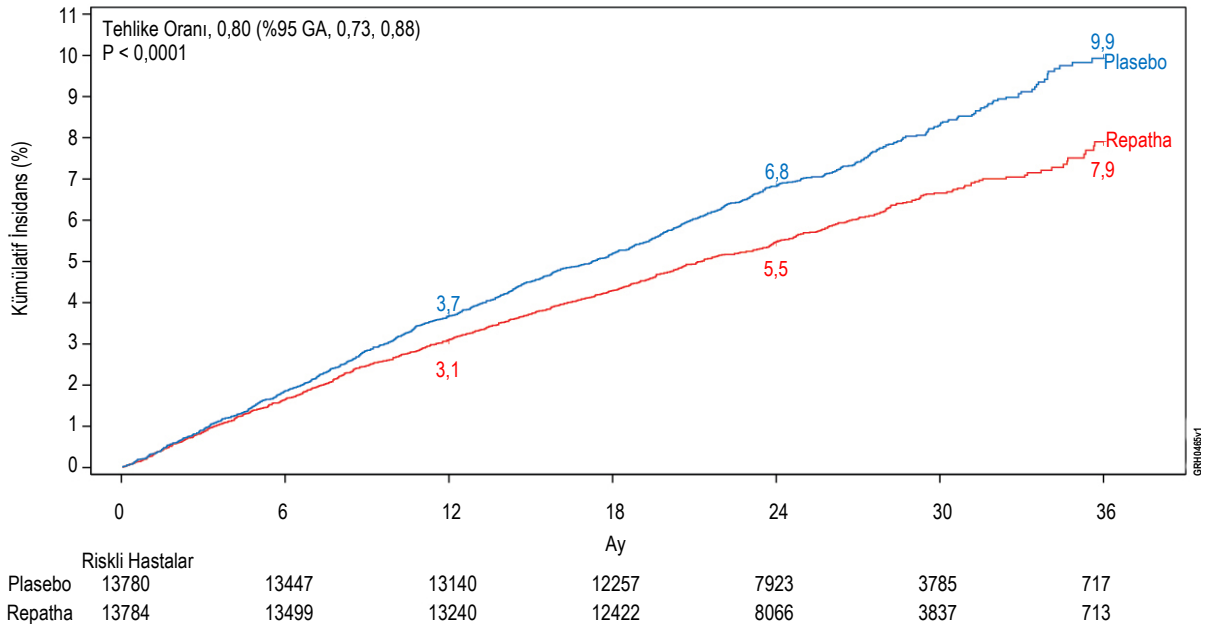
^b IVRS aracılığıyla toplanan randomizasyon sınıflandırma faktörlerine göre 2 taraflı log-sıra testi.

^c Nominal anlamlılık.

^d İnme üzerindeki tedavi etkisi, iskemik inme riskinde azalma ile sağlanmıştır; hemorajik veya belirlenemeyen inme üzerinde herhangi bir etki yoktur.

^e Stabil olmayan anjin sebebiyle hastaneye yatışa kadar geçen süre *ad-hoc* olarak değerlendirilmiştir.

Şekil 1. MACE olayına kadar geçen süre (KV ölüm, MI veya inme bileşimi); 3 yıllık Kaplan-Meier



FOURIER-OLE (çalışma 1 ve çalışma 2), belirlenmiş kardiyovasküler hastalığı olan ve FOURIER çalışmasını tamamlayan hastalarda REPATHA®'nın uzun dönem güvenilirliğini, tolere edilebilirliğini ve etkililiğini değerlendirmeye yönelik iki adet açık etiketli, tek kollu, çok merkezli uzatma çalışmasından oluşmuştur. Kaydedilen hastalar yaklaşık 5 yıl boyunca 2 haftada bir 140 mg veya ayda bir 420 mg REPATHA® almış ve orta (%22,2) veya yüksek (%74,8) yoğunluklu arka plan statin tedavilerine devam etmişlerdir. Çalışma 1'de en az bir

doz REPATHA® alan 5.031 hasta arasından 2.499'u FOURIER çalışmasında REPATHA® ve 2.532'si plasebo almıştır. Çalışma 2'de en az bir doz REPATHA® alan 1.599 hasta arasından 854'ü FOURIER çalışmasında REPATHA® ve 745'i plasebo almıştır. Çalışma 1 ve çalışma 2 tamamlandığında FOURIER çalışmasında REPATHA® grubuna randomize edilen hastalarda toplam REPATHA® maruziyeti sırasıyla en fazla 8,4 yıl (medyan 85,4 ay) ve 8,0 yıl (medyan 80,2 ay), plaseboya randomize edilen hastalarda ise toplam REPATHA® maruziyeti sırasıyla en fazla 5,25 yıl (medyan 60,0 ay) ve 4,9 yıl (medyan 55,1 ay) olmuştur.

Çalışma 1 ve 2'nin toplamında hastaların %72,4'ü (n = 4.802) başlangıç sonrası en düşük LDL-K < 25 mg/dL (0,65 mmol/L) değerine, %87,0'ı (n = 5.765) LDL-K < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) değerine ulaşırken hastaların %11,9'u (n = 792) için tüm başlangıç sonrası LDL-K değeri \geq 40 mg/dL (1,03 mmol/L) olmuştur. Başlangıç sonrası düşük LDL-K (< 25 mg/dL veya < 40 mg/dL) değerine ulaşan hastalar arasında tedaviyle ortaya çıkan advers olayların genel gönüllü insidansı, LDL-K \geq 40 mg/dL olan hastalarda %85,0'a kıyasla LDL-K < 25 mg/dL sağlanan hastalarda %80,0 ve LDL-K < 40 mg/dL sağlanan hastalarda %82,7 olmuştur. Tedaviyle ortaya çıkan ciddi advers olayların genel gönüllü insidansı, LDL-K \geq 40 mg/dL olan hastalarda %41,5'e kıyasla LDL-K < 25 mg/dL sağlanan hastalarda %37,7 ve LDL-K < 40 mg/dL sağlanan hastalarda %40,0 olmuştur.

LDL-K için başlangıçtan itibaren ortalama yüzde azaltımı, OLE çalışma dönemi boyunca stabil olmuş ve hastanın FOURIER çalışmasında randomize edildiği orijinal tedavi grubundan bağımsız şekilde çalışma 1 için %53,4 ile %59,1 arasında ve çalışma 2 için %62,5 ile %67,2 arasında değişmiştir. Bunun, FOURIER çalışmasında plasebo ve FOURIER-OLE çalışmalarında Repatha alan hastalara kıyasla hem FOURIER hem de FOURIER-OLE çalışmalarında Repatha alan hastalarda KV ölüm, MI ve inme bileşiminden oluşan kararlaştırılmış keşfedici KV sonlanım noktası için sayısal olarak daha az gönüllü insidans oranını ifade ettiği görülmektedir.

Genel olarak bu çalışmalarda yeni güvenlilik bulguları tanımlanmamıştır.

Akut Koroner Sendromların (AKS) akut fazı sırasında LDL-K üzerindeki etki

EVOPACS, hastaneye başvuruları sonrası 24 ila 72 saat içerisinde evolocumab başlanan 308 AKS hastasıyla tek ülkede yapılan çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü 8 haftalık bir çalışmadır.

Hastalar tarama öncesinde herhangi bir statin kullanmıyorsa veya atorvastatin 40 mg dışında başka bir statin tedavisi alıyorsa bu tedavi durdurulmuş ve günde bir kez atorvastatin 40 mg başlanmıştır. Randomizasyon, çalışma merkezine ve kayıttan önceki \geq 4 hafta içerisinde stabil statin tedavisinin varlığına göre sınıflandırılmıştır. Çoğu gönüllü (241 [%78]) taramadan önceki \geq 4 hafta boyunca stabil statin tedavisi almıyordu ve çoğu (235 [%76]) başlangıçta statin kullanmıyordu. Dördüncü hafta itibarıyla 281 (%97) gönüllü yüksek yoğunluklu statin tedavisi alıyordu. Ayda bir kez 420 mg evolocumab, plaseboya kıyasla 8 haftada başlangıçtaki LDL-K değerini anlamlı ölçüde azaltmıştır (p < 0,001). Başlangıçta hesaplanan LDL-K için 8. haftadaki ortalama (SD) azalma evolocumab grubunda %77,1 (%15,8) ve plasebo grubunda %35,4 (%26,6) olmuş, en düşük kareler (LS) ortalama farkı (%95 GA) %40,7 (%36,2, %45,2) olarak belirlenmiştir. Başlangıç LDL-K değerleri evolocumab grubunda 3,61 mmol/L (139,5 mg/dL) ve plasebo grubunda 3,42 mmol/L (132,2 mg/dL) olmuştur. Bu çalışmadaki LDL-K azaltımları, evolocumabın stabil lipid düşürücü tedaviye eklendiği önceki çalışmalarla tutarlıdır ve bu çalışmada, evolocumab artı

atorvastatin ve plasebo artı atorvastatin grupları için sırasıyla 0,79 mmol/L (30,5 mg/dL) ve 2,06 mmol/L (79,7 mg/dL) olan 8. haftada tedavi sırasındaki LDL-K seviyeleriyle (her iki tedavi kolunda da yüksek yoğunluklu statinin kararlı durum etkisini yansıtır) gösterilmiştir.

Evolocumabın bu hasta popülasyonundaki etkileri, evolocumab klinik geliştirme programındaki önceki çalışmalarda gözlenen etkilerle tutarlı olmuştur ve yeni güvenlik endişeleri belirlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

REPATHA®'nın pediyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin mevcut veriler sınırlıdır. Klinik çalışmalara, ≥ 12 ile < 18 arası yaşlarda, homozigot ailesel hiperkolesterolemili on dört adolesan hasta dahil edilmiştir. Homozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan adolesan ve yetişkin hastalar arasında güvenlilikte veya etkililikte genel olarak hiçbir fark gözlemlenmemiştir.

Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgi için bkz. bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllülere uygulanan tek bir subkütan 140 mg ya da 420 mg evolocumab dozunun ardından, medyan pik serum konsantrasyonlarına 3 ila 4 gün içinde ulaşılmıştır. Tek bir subkütan 140 mg dozun uygulanması, 13,0 (10,4) $\mu\text{g/mL}$ C_{maks} ortalaması (SD) ve 96,5 (78,7) $\text{gün}\cdot\mu\text{g/mL}$ EAA_{son} ortalaması sonucunu vermiştir. Tek bir subkütan 420 mg dozun uygulanması, 46,0 (17,2) $\mu\text{g/mL}$ C_{maks} ortalaması (SD) ve 842 (333) $\text{gün}\cdot\mu\text{g/mL}$ EAA_{son} ortalaması sonucunu vermiştir. Üç subkütan 140 mg doz, tek bir subkütan 420 mg doza biyoeşdeğer olmuştur. Farmakokinetik modellerine göre, SC doz uygulanmasının ardından mutlak biyoyararlanımın %72 olduğu belirlenmiştir.

Dağılım:

Tek bir 420 mg'lik evolocumab intravenöz dozun ardından, ortalama (SD) kararlı durum dağılım hacminin 3,3 (0,5) L olacağı tahmin edilmiştir, bu durum, evolocumabın sınırlı doku dağılımı olduğunu düşündürmektedir.

Biyotransformasyon:

Evolocumab yalnızca amino asitlerden ve doğal immüoglobülin halinde karbonhidratlardan oluşmuştur ve hepatik metabolik mekanizmalar yoluyla elimine edilmesi olasılık dışıdır. Metabolizması ve eliminasyonunun immüoglobülin klerensi yolaklarını izlemesi ve bozularak küçük peptidler ve tekil amino asitler haline gelmesi beklenir.

Eliminasyon:

Evolocumabın 11 ila 17 gün etkili yarılanma ömrüne sahip olduğu tahminine ulaşılmıştır.

Yüksek doz statinde karma dislipidemi veya primer hiperkolesterolemi olan hastalarda sistemik evolocumab maruziyeti, düşük ila orta doz statin alan gönüllülerde hafif oranda daha düşük olmuştur (EAA_{son} oranı 0,74 [%90 GA 0,29; 1,9]). Klirensteki yaklaşık %20'lik artış, kısmen PCSK9 konsantrasyonunu artıran statinlerin aracılığıyla meydana gelmiştir; bu

durum, evolocumabın lipidler üzerindeki farmakodinamik etkisini olumsuz etkilememiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi, eş zamanlı statin alan hiperkolesterolemik hastalarda (ailesel olmayan hiperkolesterolemi veya ailesel hiperkolesterolemi) evolocumab serum konsantrasyonlarında önemli farklılıklara işaret etmemiştir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Tek bir 420 mg'lık intravenöz dozun ardından, ortalama (SD) sistemik klerensin 12 (2) mL/s olacağı tahmin edilmiştir. 12 hafta boyunca tekrarlanan subkütan dozlamalı klinik çalışmalarda, 140 mg ve daha yüksek doz rejimlerinde, maruziyette dozla orantılı artışlar gözlemlenmiştir. 2 haftada bir kez uygulanan 140 mg'lık dozların ardından veya ayda bir kez uygulanan 420 mg'lık dozların (C_{min} [SD] 11,2 [10,8]) ardından en düşük serum konsantrasyonlarında (C_{min} [SD] 7,21 [6,6]) yaklaşık iki ile üç kat birikme gözlenmiştir ve en düşük serum konsantrasyonları 12. dozlama haftasına gelindiğinde kararlı duruma yaklaşmıştır.

124 haftalık bir sürede serum konsantrasyonlarında zamana bağlı değişiklikler gözlemlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Diğer özel popülasyonlar

Popülasyon farmakokinetik analizleri; yaş, ırk veya cinsiyet için doz ayarlanmasına gerek olmadığını düşündürmektedir. Evolocumabın farmakokinetik özellikleri, LDL-K azalması üzerinde önemli bir değişiklik olmaksızın vücut ağırlığından etkilenmiştir. Bu nedenle, vücut ağırlığına göre doz ayarlanması gerekli değildir.

Böbrek Yetmezliği

Hafif ila orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir. Evolocumab klinik araştırmalarından edinilen veriler, böbrek yetmezliği olmayan hastalara kıyasla hafif veya orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda, evolocumabın farmakokinetik özelliklerinde farklılık göstermemiştir.

Normal böbrek fonksiyonu (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] ≥ 90 mL/dak/1,73 m², n = 6), şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR 15 ila 29 mL/dak/1,73 m², n = 6) veya hemodiyaliz alan son evre böbrek hastalığı (ESRD) bulunan (n = 6) toplam 18 hastayı içeren bir klinik araştırmada, tek bir 140 mg subkütan dozdan sonra C_{maks} değerine göre değerlendirilen bağlanmamış evolocumaba maruziyet, şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda %30 ve hemodiyaliz alan ESRD hastalarında %45'e kadar azalmıştır. EAAsın değerine göre değerlendirilen maruziyet, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda yaklaşık %24 ve hemodiyaliz alan ESRD hastalarında yaklaşık %45'e kadar azalmıştır. FK farklılıklarının tam mekanizması bilinmemektedir; ancak vücut ağırlığındaki farklılıklar bu farklılıkları açıklayamaz. Küçük örneklem boyutu ve büyük gönüllüler arası farklılık gibi bazı faktörler, sonuçlar yorumlanırken göz önünde bulundurulmalıdır. Evolocumabın şiddetli böbrek yetmezliği ve ESRD'li hastalarda farmakodinamik özellikleri ve güvenliliği, normal böbrek fonksiyonu olan hastalara benzer olmuştur ve LDL-K azalmasında klinik açıdan anlamlı farklılık olmamıştır. Bu nedenle, şiddetli böbrek yetmezliği ya da hemodiyaliz alan ESRD hastalarında doz ayarlanması gerekli değildir.

Karaciğer Yetmezliği

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (Child-Pugh sınıf A). Tek bir 140 mg subkütan evolocumab dozu, hafif karaciğer yetmezliği bulunan 8 hastada, orta düzeyde karaciğer yetmezliği bulunan 8 hastada ve 8 sağlıklı gönüllüde incelenmiştir. Evolocumab maruziyetinin sağlıklı gönüllülere kıyasla yaklaşık %40-50 daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak başlangıç PCSK9 düzeyleri ve PCSK9 nötralizasyonunun derecesi ve süresinin hafif veya orta düzeyde karaciğer yetmezliği bulunan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında benzer olduğu bulunmuştur. Bu durum, mutlak LDL-K azalmasının kapsamı ve süresi bakımından benzer sonuç vermiştir. Evolocumab, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda incelenmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

Vücut ağırlığı

Vücut ağırlığı, popülasyon farmakokinetik (FK) analizinde evolocumab en düşük konsantrasyonlarını etkileyen anlamlı bir eşdeğişken olmuştur; ancak LDL-K azaltımı üzerinde etkisi olmamıştır. 2 haftada bir kez 140 mg tekrarlı subkütan uygulamanın ardından, 12 haftalık en düşük konsantrasyonlar, tipik 81 kg hastaya kıyasla 69 kg ve 93 kg hastalarda sırasıyla %147 daha yüksek ve %70 daha düşük olmuştur. Aylık 420 mg dozlarla tekrarlı subkütan evolocumab uygulanması ile daha az vücut ağırlığı etkisi görülmüştür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Evolocumab, ayda bir kez 420 mg dozda evolocumab alan hastalardan çok daha yüksek maruziyetlerde hamsterlerde karsinojenik olmamıştır. Evolocumabın mutajenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Ayda bir kez 420 mg dozda evolocumab alan hastalardan çok daha yüksek maruziyetlerde hamsterler ve sinomolgus maymunlarında, erkek veya dişi fertilesinde hiçbir etki gözlenmemiştir.

Ayda bir kez 420 mg dozda evolocumab alan hastalardan çok daha yüksek maruziyetlerde sinomolgus maymunlarında, embriyo-fetal ya da postnatal (6 aylık olana kadar) gelişimde hiçbir etki gözlenmemiştir.

Evolocumab ile 3 aylık tedaviden sonra anahtar deliği limpet hemosiyanin (KLH) ile bağışıklanan sinomolgus maymunlarında azalan T hücresi Bağımlı Antikor Yanıtı dışında, ayda bir kez 420 mg dozda evolocumab alan hastalardan çok daha yüksek maruziyetlerde hamsterlerde (3 aya kadar) ve sinomolgus maymunlarında (6 aya kadar) hiçbir advers etki gözlenmemiştir. Azalan serum LDL-K ve total kolesterolün amaçlanan farmakolojik etkisi bu çalışmalarda gözlemlenmiş ve tedavi durdurulduğunda geri dönüşlü olmuştur.

3 ay boyunca rosuvastatin ile kombinasyonda, ayda bir kez 420 mg dozda evolocumab alan hastalardan çok daha yüksek maruziyetlerde sinomolgus maymunlarında hiçbir advers etki gözlenmemiştir. Serum LDL-K ve total kolesteroldeki azalmalar, daha önce tek başına evolocumab ile gözlemlenenenden daha belirgin olmuş ve tedavi durdurulduğunda geri dönüşlü olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Prolin
Glasiyel asetik asit
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su (hedef hacime kadar)
Sodyum hidroksit (pH 5,0'e kadar)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik bulunmamaktadır. Geçimsizlik çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle diğer ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

- 2-8°C arasında buzdolabında orijinal ambalajında saklayınız.
- Buzdolabından çıkartılması durumunda, REPATHA® orijinal ambalajında kontrollü oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) saklanabilir ve 30 gün içerisinde kullanılmalıdır.
- REPATHA®'yı doğrudan ışıktan koruyunuz ve 25°C üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakmayınız.
- Dondurmayınız.
- Çalkalamayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I camdan yapılan ve paslanmaz çelik iğne içeren tek kullanımlık kullanıma hazır enjektörde bir mL çözelti (140 mg/mL evolocumab) (140 mg/mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör); 1 adet kullanıma hazır enjektör içeren ambalajlarda bulunur. Kullanıma hazır cam enjektörün iğne kapağı kuru doğal kauçuktan (bir lateks türevi) yapılmıştır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

- Subkütan uygulama öncesinde, REPATHA® en az 30 dakika oda sıcaklığında bekletilmelidir. Başka bir şekilde ısıtılmamalıdır.
- Kuvvetli sallamadan kaçınılmalıdır.
- Partiküller ve renk değişimi için çözelti gözle incelenmelidir. Renkte bozunma, bulanıklık, tane ya da renkli partiküller varsa kullanılmamalıdır.

- Dozlar üst kol, kalça ya da karın bölgesinden uygulanabilir. Enjeksiyon bölgeleri dairesel olmalıdır ve enjeksiyonlar derideki hassas, yaralı, kızamık ya da sert alanlara yapılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mahallesi, Meltem Sok.
No: 10, Kule: 2, Kat: 25
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul
Tel: 0 212 386 34 34

8. RUHSAT NUMARASI

2016/502

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.06.2016
Ruhsat yenileme tarihi: 08.07.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ