

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REPATHA™ 140 mg/mL SC Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır kalem 1 mL çözeltide 140 mg evolokumab içerir (140 mg/mL).

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

Evolokumab, 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 çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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.

REPATHA™'nın kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi belirlenmemiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi'li (HeFH) hastalarda veya belirlenmiş klinik aterosklerotik kardiyovasküler bozukluğu (KVB) olan primer hiperlipidemili hastalarda REPATHA™'nın önerilen subkütanöz 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 hiperkolesterelomi'li (HoFH) hastalarda REPATHA™'nın önerilen sübkütanöz dozu ayda bir kez 420 mg'dır. Tedaviye verilen yanıt LDL-reseptör fonksiyonunun düzeyine bağlı olduğundan, HoFH'lu hastalardaki LDL-K düzeyleri REPATHA™'ya başladıktan sonra 4 ila 8 hafta içinde ölçülür.

2 haftada bir veya aylık olarak uygulanan doz atlanırsa, hasta:

- Planlanan bir sonraki doza 7 günden fazla zaman varsa REPATHA™'nın en kısa sürede uygulanması veya,
- Kaçırılan dozun atlanarak asıl programa göre bir sonraki dozu uygulaması konusunda bilgilendirilir.

Uygulama şekli:

- 420 mg'lık doz uygulamak için 30 dakika içinde arka arkaya 3 REPATHA™ enjeksiyonu yapılır.
- Kullanım Talimatları'na göre, aseptik teknik dahil, REPATHA™'nın 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 kalem kullanarak sübkütanöz 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. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara yönelik veri mevcut değildir (Bölüm 5.2'ye bakın).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (Child-Pugh A veya B). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara yönelik veri mevcut değildir (Bölüm 5.2'ye bakın).

Pediyatrik popülasyon:

REPATHA™ 18 yaş altı hastalarda endike değildir.

Geriatrik popülasyon:

REPATHA™ ile kontrollü çalışmalarda, 65 yaşın üzerinde 1420 hasta, 75 yaşın üzerinde 171 hasta tedavi edilmiştir. Bu hastalar ile daha genç hastalar arasında güvenlik ve etkililik açısından farklılık gözlemlenmemiştir. Raporlanan diğer klinik deneyimde yaşlılar ile daha genç hastalar arasında verilen yanıtlarda farklılık saptanmamıştır; ancak, bazı yaşlı bireylerde duyarlılığın daha fazla olduğu göz ardı edilmemelidir.

Yaşlı hastalarda (≥ 65) doz ayarlaması gerekmemektedir.

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/1.73m² olarak tanımlanır) olan hastalar incelenmemiştir (bkz. bölüm 5.2). REPATHA™, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, toplam evolokumab 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 C) olan hastalar incelenmemiştir (bkz. bölüm 5.2). REPATHA™, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kuru doğal kauçuk

Kullanıma hazır kalemin iğne kapağı kuru doğal kauçuktan yapılır (bir lateks türevi) ve bu da alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Alerjik Reaksiyonlar

REPATHA™ ile tedavi edilen hastalarda, aralarında tedaviyi sonlandırmaya neden olan bazı reaksiyonlar da bulunan aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin, döküntü, ürtiker) rapor edilmiştir. Ciddi alerjik reaksiyonlara yönelik bulgular veya semptomlar meydana gelirse, REPATHA™ ile tedavi kesilip, standart bakıma göre tedavi edilerek bulgular ve semptomlar ortadan kalkana dek izlenir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her mL’inde 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 resmi bir ilaç-ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Statinler ile evolokumab arasındaki farmakokinetik etkileşim REPATHA™ klinik çalışmalarında değerlendirilmiştir. Statinlerle birlikte uygulandığı hastalarda evolokumab klerensinde yaklaşık %20'lik bir artış gözlemlenmiştir. Bu artan klerens kısmen, evolokumabın lipidler üzerindeki farmakodinamik etkisini olumsuz yönde (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)

Evolokumab çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılabilir.

Gebelik dönemi

Evolokumabın 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

Evolokumabın 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/ Fertilite

Evolokumabın insan fertilitesi üzerindeki etkilerine dair hiçbir veri yoktur. Hayvan çalışmaları, ayda bir kez 420 mg evolokumab alan hastalarda olduğundan çok daha yüksek konsantrasyon zaman eğrisi altındaki alan (EAA) maruziyet düzeylerinde fertilite 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.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Önerilen dozlarda, primer hiperkolesterolemi ve karma dislipidemi pivotal çalışmalarında en yaygın olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları nazofarenjit (%4.8), üst solunum yolu enfeksiyonu (%3.2), sırt ağrısı (%3.1), artralji (%2.2), influenza (%2.3) ve bulantı (%2.1) olmuştur. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi popülasyonundaki güvenlik profili, primer hiperkolesterolemi ve karma dislipidemi popülasyonunda gösterilenle tutarlı olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Primer hiperkolesterolemisi, karma dislipidemisi ve homozigot ailevi hiperkolesterolemisi olan hastalarda yapılan pivotal, kontrollü çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar, 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 $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü	Yaygın
	Ürtiker	Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Sırt ağrısı	Yaygın
	Artralji	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yeri reaksiyonları ¹	Yaygın

¹ Seçilmiş advers reaksiyonların açıklamaları" bölümüne bakınız.

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklamaları

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

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

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 güvenilirlikte hiçbir fark gözlemlenmemiştir.

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

Yaşlı popülasyon

Her ne kadar 75 yaş üzeri hastalarda hiçbir güvenlik sorunu gözlemlenmemişse de, bu yaş alt grubunda veriler sınırlıdır.

REPATHA™ klinik çalışmalarına katılan toplam 6026 hastadan 1779'unun (%30) yaşı ≥ 65 , 223'ünün (%4) yaşı ≥ 75 'tir. Bu hastalar ile daha genç hastalar arasında, güvenlik ve etkililik bakımından genel farklar gözlemlenmemiştir.

İmmünojenesite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite potansiyeli vardır. REPATHA™'nın immünojenisitesi, bağlayıcı anti-ilac antikorlarının saptanması için elektrokemilüminesan köprüleme tarama immünolojik tayini kullanılarak değerlendirilmiştir. Serumları, tarama immünolojik tayininde pozitif çıkan hastalar için, nötralize edici antikorların saptanması amacıyla bir in vitro biyolojik tayin yapılmıştır.

Klinik çalışmalarda, en az bir doz REPATHA™ alan hastaların %0,1'i (primer hiperlipidemi ve karma dislipidemi olan 4846 hastadan 7'si ve homozigot ailevi hiperkolesterolemi'li 80 hastadan 0'ı) antikor bağlama gelişimi açısından pozitif bulunmuştur (bu hastaların dördünde geçici antikorlar görülmüştür). Antikor bağlama açısından serum pozitif olan hastalar nötralize edici antikorların belirlenmesi amacıyla daha ayrıntılı değerlendirilmiş ve bu hastaların hiçbirisi nötralize edici antikorlar açısından pozitif bulunmamıştır.

Anti-ilac antikorlarının varlığının, REPATHA™'nın farmakokinetik profilini, klinik yanıtını veya güvenliliğini etkilediğini gösteren bir kanıt bulunmamıştır; fakat anti-ilac antikorlarının varlığında REPATHA™ tedavisine devam etmenin uzun süreli sonuçları da bilinmemektedir.

Antikor oluşumunun saptanması, tayin metodunun hassasiyetine ve özelliğine son derece bağlıdır. Ayrıca, bir tayinde, gözlemlenen antikor pozitifliği sıklığını, aralarında tayin metodolojisi, numune işleme, numune alma zamanlaması, eşzamanlı ilaçlar ve altta yatan hastalıkta bulunan birtakım faktörler etkileyebilir. Bu sebeplerden dolayı, REPATHA™'ya karşı gelişen antikorların sıklığını başka ürünlere karşı gelişen antikorların sıklığı ile karşılaştırmak yanıltıcı olabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilac 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: anti-Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9 (anti-PCSK9) monoklonal antikoru, Diğer Lipid Modifiye Eden ilaçlar

ATC kodu: C10AX13

Etki mekanizması

Evolokumab, insan proprotein konvertaz subtilisin keksin tip 9 (PCSK9)'a karşı gelişen bir insan monoklonal IgG2'dir. Evolokumab, PCSK9'a bağlanarak dolaşımdaki PCSK9'un düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDLR)'ne bağlanmasını inhibe eder, böylece LDLR'ü PCSK9'a bağlanarak degrade olmaktan korunur ve karaciğer hücre düzeyine geri döner. PCSK9'un LDLR'ne bağlanmasının inhibisyonu ile evolokumab kandan LDL'yi temizleyen LDLR'lerinin sayısını artırır ve LDL-K seviyelerini düşürür.

Farmakodinamik etkiler

140 ve 420 mg tek subkütan uygulamayı takiben, 4 saate kadar, dolaşımdaki serbest PCSK9'un maksimum supresyonu meydana gelir. Evolokumab konsantrasyonu sınırın altına indiğinde, serbest PCSK9 seviyeleri başlangıç düzeyine döner.

Klinik veriler:

Klinik Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalığı Olan Hastalarda Primer Hiperlipidemi

Çalışma 1, hastaların lipid stabilizasyonu için başlangıçta açık etiketli randomizasyon ile 4 haftalık statin tedavisinin takibinde, 12 hafta boyunca 2 haftada bir 140 mg ve ayda bir 420 mg REPATHA™'nin subkütan enjeksiyonu ile ve plaseboya randomize edildiği, çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü çalışmadır.

Çalışma, günlük dozları 80 mg atorvastatin, 40 mg rosuvastatin ve 40 mg simvastatin olan tedaviye ek olarak, REPATHA™ veya plasebo alan 296 aterosklerotik kardiyovasküler hastayı içermektedir. Bu hastaların ortalama başlangıç yaşı 63 (aralık: 32 -80), %45'i 65 yaşın üzerinde, %33'ü kadın, %98'i beyaz, %2'si siyah, %1'in altı Asyalı ve %5'i Hispanik veya Latindir. Dört haftalık statin tedavis sonrasında, ortalama başlangıç LDL-K'ü 108 mg/dL idi.

Maksimum doz statin ile tedavi edilen, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan bu hastalarda, plasebo ve REPATHA™ alanlarda başlangıç ile 12. haftada LDL-K'daki ortalama yüzde değişimleri, 2 haftada 140 mg dozu için - %71 (%95 GA: -%81, -%61; p < 0.0001), ayda

420 mg dozu için - %63 (%95GA: -%76, -%50; p < 0.0001). Ek sonuçlar için Tablo 2 ve Şekil1'e bakın.

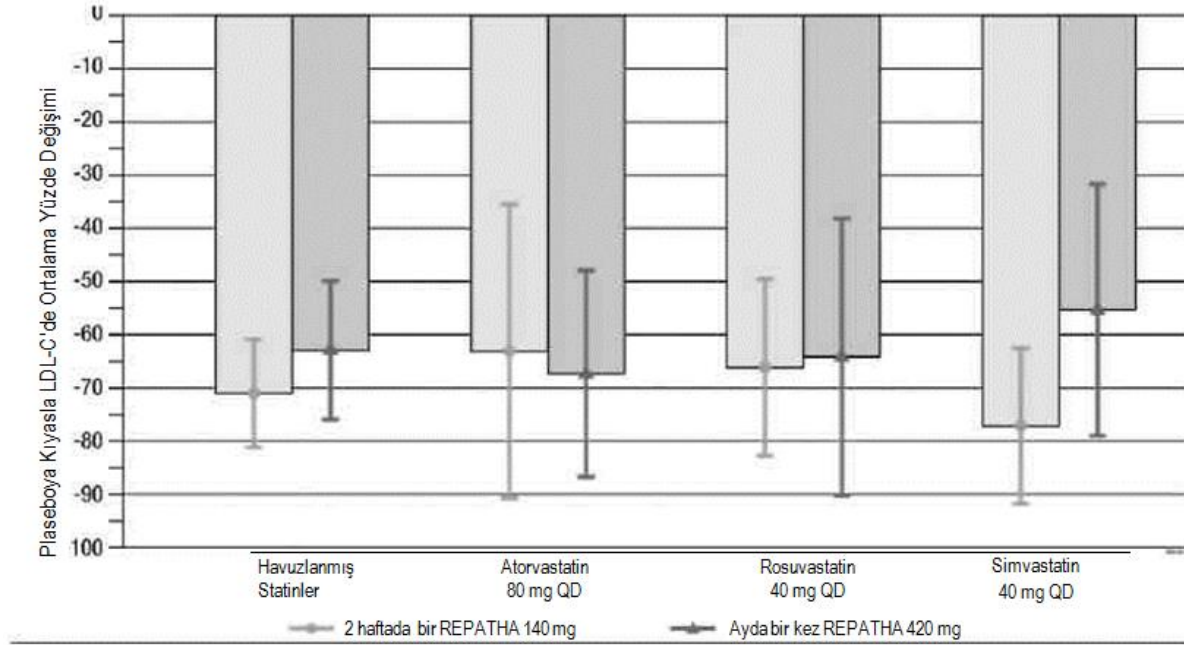
Tablo 2. Günde 80 mg Atorvastatin , 40 mg Rosuvastatin , veya 40 mg Simvastatin Alan Aterosklerotik KVB'li Hastalarda REPATHA™'nın Lipid Parametreleri Üzerindeki Etkisi (Çalışma 1'de Başlangıçtan 12. Haftaya Ortalama % Değişimi)

Tedavi Grubu	LDL-K	Non-HDL-K	Apo B	Total Kolesterol
2 Haftada bir Plasebo (n = 42)	7	2	5	4
2 Haftada [†] bir REPATHA™ 140 mg (n = 105)	-64	-56	-49	-38
Plasebodan ortalama fark (95% CI)	-71 (-81, -61)	-58 (-67, -49)	-55 (-62, -47)	-42 (-48, -36)
Ayda bir kez Plasebo (n = 44)	5	5	3	3
Ayda [†] bir REPATHA™ 420 mg (n = 105)	-58	-47	-46	-32
Plasebodan ortalama fark (95% CI)	-63 (-76, -50)	-52 (-63, -41)	-49 (-58, -39)	-36 (-43, -28)

Tedavi uyumuna tekabül eden çoklu isnat modeline dayalı tahminler

[†] 2 haftada bir 140 mg veya ayda bir kez 420 mg, LDL-K'de benzer azalmalar gösterir

Şekil 1. Aterosklerotik KVB'li Hastalarda Statinlerle Birleştirildiğinde REPATHA™'nın LDL-K Üzerindeki Etkisi (Çalışma 1'de Başlangıçtan 12. Haftaya Ortalama % Değişimi)



Tedavi uyumuna tekabül eden çoklu isnat modeline dayalı tahminler
Hata çubukları %95 güven aralıklarını gösterir

Çalışma 2, protokolle belirlenen şekilde, günde 10 mg ezetimib ile birlikte veya tek olarak günde 80 mg atorvastatinle arka plan lipid düşürücü tedavi alan aterosklerotik KVB'li 139 hastanın yer aldığı çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, 52 haftalık bir çalışmadır. Arka plan tedavide stabilizasyonun ardından, hastalar ayda bir kez subkütan olarak uygulanan plasebo veya 420 mg REPATHA™'nın uygulamasına rastgele seçilmişlerdir. Bu hastalar arasında, başlangıçtaki ortalama yaş 59'dur (aralık: 35 ila 75); %25'i ≥ 65 yaşında, %40'ı kadın, %80'i beyaz, %3'ü siyah, %5'i Asyalı ve < %1'i Hispanik ya da Latin'dir. Belirlenen arka plan tedavisinde stabilizasyonun ardından, ortalama başlangıç LDL-K değeri 105 mg/dL olarak ölçülmüştür.

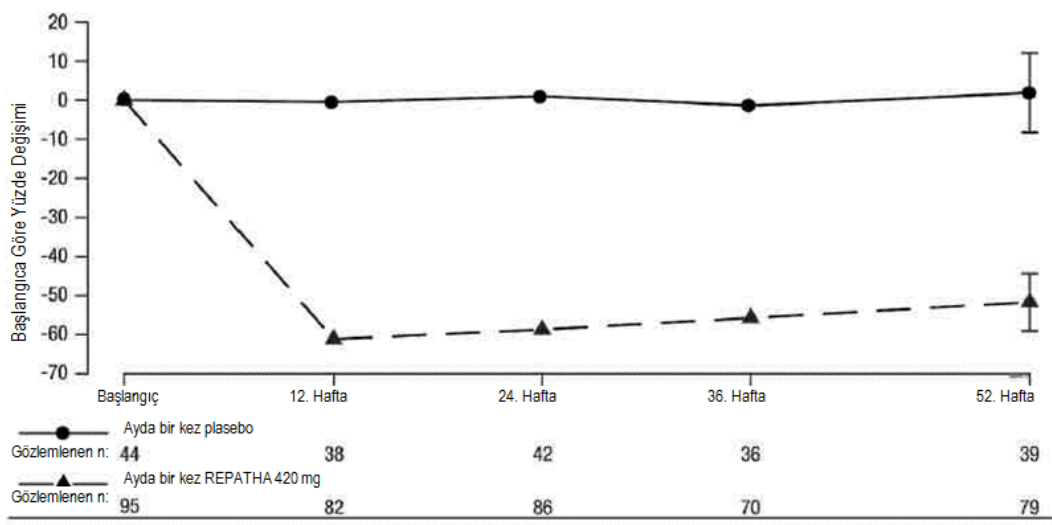
Ezetimib ile veya tek olarak maksimum dozda atorvastatin tedavisi alan aterosklerotik kardiyovasküler bozukluğu (KVB) olan bu hastalarda, ayda bir kez 420 mg REPATHA™ ile plasebo arasında başlangıçtan 52. Haftaya LDL-K'deki ortalama yüzde değişimi -%54 olmuştur (%95 CI: -%65, -%42; $p < 0.0001$) (Tablo 3 ve Şekil 2). Ek sonuçlar için Tablo 3'e bakınız.

Tablo 3. Günde 10 mg Ezetimib ile veya Tek Olarak 80 mg Atorvastatin Alan Aterosklerotik KVB'li Hastalarda REPATHA™'nın Lipid Parametreleri Üzerindeki Etkisi (Çalışma 2'de Başlangıçtan 52. Haftaya Ortalama % Değişimi)

Tedavi Grubu	LDL-K	Non-HDL-K	Apo B	Total Kolesterol
Ayda bir kez plasebo (n = 44)	2	3	0	3
Ayda bir kez REPATHA™ 420 mg (n = 95)	-52	-41	-40	-28
Plasebodan ortalama fark (%95 CI)	-54 (-65, -42)	-44 (-56, -32)	-40 (-50, -30)	-31 (-39, -24)

Tedavi uyumuna tekabül eden çoklu isnat modeline dayalı tahminler

Şekil 2. Günde 10 mg Ezetimib ile veya Tek Olarak 80 mg Atorvastatin Alan Aterosklerotik KVB'li Hastalarda Ayda Bir Kez 420 mg REPATHA™'nın LDL-K Üzerindeki Etkisi



Tedavi uyumuna tekabül eden çoklu isnat modeline dayalı tahminler
Hata çubukları %95 güven aralıklarını gösterir

Heterozigot Ailevi Hiperkolesterolemi (HeFH)

Çalışma 3, başka lipid düşürücü tedaviler ile veya tek olarak statinler alan heterozigot ailevi hiperkolesterolemili (HeFH) 329 hastanın yer aldığı çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, 12 haftalık bir çalışmadır. Hastalar, iki haftada bir 140 mg, ayda bir kez 420 mg REPATHA™ veya plaseboyu subkütan enjeksiyonla alacak şekilde randomize edilmişlerdir. HeFH, Simon Broome kriterleriyle (1991) tanılanmıştır. Çalışma 3'te, hastaların %38'inde klinik aterosklerotik kardiyovasküler hastalık vardır. Başlangıçtaki ortalama yaş 51'dir (aralık: 19 ila 79); hastaların %15'i ≥ 65 yaşında, %42'si kadın, %90'ı beyaz, %5'i Asyalı ve %1'i

siyahtır. Başlangıçta ortalama LDL-K değeri 156 mg/dL olmuştur ve hastaların %76'sı yüksek yoğunluklu statin tedavi almıştır.

Lipid düşürücü tedavilerle veya tek olarak statin alan HeFH'li bu hastalarda, REPATHA™ ile plasebo arasında başlangıçtan 12. Haftaya LDL-K'deki ortalama yüzde değişimi 2 haftada bir 140 mg ve ayda bir kez 420 mg dozajları için sırasıyla -%61 (%95 CI: -%67, -%55; $p < 0.0001$) ve -%60 (%95 CI: -%68, -%52; $p < 0.0001$) olmuştur. Ek sonuçlar için Tablo 4'e bakın.

Tablo 4. HeFH'li Hastalarda REPATHA™'nın Lipid Parametreleri Üzerindeki Etkisi (Çalışma 3'te Başlangıçtan 12. Haftaya Ortalama % Değişimi)

Tedavi Grubu	LDL-K	Non-HDL-K	Apo B	Total Kolesterol
2 haftada bir plasebo (n = 54)	-1	-1	-1	-2
2 Haftada [†] bir REPATHA™ 140 mg (n = 110)	-62	-56	-49	-42
Plasebodan ortalama fark %95 CI	-61 (-67, -55)	-54 (-60, -49)	-49 (-54, -43)	-40 (-45, -36)
Ayda bir kez plasebo (n = 55)	4	4	4	2
Ayda [†] bir kez REPATHA™ 420 mg (n = 110)	-56	-49	-44	-37
Plasebodan ortalama fark %95 CI	-60 (-68, -52)	-53 (-60, -46)	-48 (-55, -41)	-39 (-45, -33)

Tedavi uyumuna tekabül eden çoklu isnat modeline dayalı tahminler

[†] 2 haftada bir 140 mg veya ayda bir kez 420 mg, LDL-K'de benzer azalmalarla sonuçlanır

Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi (HoFH)

Çalışma 4, heterozigot ailevi hiperkolesterolemili (HoFH) 49 hastanın (lipid-aferez tedavisinde olmayan) yer aldığı çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, 12 haftalık bir çalışmadır. Bu çalışmada, diğer lipid düşürücü tedavilere (örn. statinler, ezetimib) ek olarak 33 hasta ayda bir kez 420 mg REPATHA™'yı subkütan enjeksiyonlarla alırken 16 hasta plasebo almıştır. Başlangıçtaki ortalama yaş 31'di; %49 kadın, %90 beyaz, %4 Asyalı ve %6 diğer olarak saptanmıştır. Çalışmaya 10 adolesan (13 ila 17 yaş) katılmış, 7'si REPATHA™ almıştır. Başlangıçta ortalama LDL-K değeri, statin (atorvastatin veya rosuvastatin) alan hastaların tümünde ve ezetimib alanların %92'sinde 349 mg/dL olmuştur. Genetik doğrulama veya 10 yaş öncesi ksantom ya da iki ebeveynde de HeFH bulgusu ile birlikte geçmişteki klinik tanıda tedavi edilmediğinde LDL-K konsantrasyonunun 500 mg/dL'nin üzerinde olması halinde HoFH tanısı konulur.

HoFH'li bu hastalarda, REPATHA™ ile plasebo arasında başlangıçtan 12. Haftaya LDL-K'deki ortalama yüzde değişimi -%31 olmuştur (%95 CI: -%44, -%18; $p < 0.0001$). Ek sonuçlar için Tablo 5'e bakın.

İki LDL-reseptörü negatif alleli olduğu (kalıntı fonksiyon ya çok az ya da hiç yok) bilinen hastalar REPATHA™'ya yanıt vermemiştir.

Tablo 5. HoFH'li Hastalarda REPATHA™'nın Lipid Parametreleri Üzerindeki Etkisi (Çalışma 4'te Başlangıçtan 12. Haftaya Ortalama % Değişimi)

Tedavi Grubu	LDL-K	Non-HDL-K	Apo B	Total Kolesterol
Ayda bir kez plasebo (n = 16)	9	8	4	8
Ayda bir kez REPATHA™420 mg (n = 33)	-22	-20	-17	-17
Plasebodan ortalama fark %95 CI	-31 (-44, -18)	-28 (-41, -16)	-21 (-33, -9)	-25 (-36, -14)

Tedavi uyumuna tekabül eden çoklu isnat modeline dayalı tahminler

5.2 Farmakokinetik özellikler

Evolokumab, PCSK9'ya bağlanmanın sonucu olarak doğrusal olmayan kinetik sergiler. Sağlıklı gönüllülerde 140 mg'lık dozun uygulanması 18.6 (7.3) mikrogram/mL'lik C_{maks} ortalaması (standart sapma [SD]) ve 188 (98.6) gün•mikrogram/mL'lik EAA_{son} ortalaması (SD) ile sonuçlanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde 420 mg'lık dozun uygulanması 59.0 (17.2) mikrogram/mL'lik C_{maks} ortalaması (SD) ve 924 (346) gün•mikrogram/mL'lik EAA_{son} ortalaması (SD) ile sonuçlanmıştır. Tek bir 420 mg'lık intravenöz dozun ardından, ortalama (SD) sistemik klirensin 12 (2) mL/s olacağı tahmin edilmiştir. 2 haftada bir subkütan olarak uygulanan 140 mg'lık dozların ardından ya da ayda bir kez subkütan olarak 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 2 ila 3 kat birikme gözlenmiştir ve en düşük serum konsantrasyonları 12. dozlama haftasına gelindiğinde kararlı duruma yaklaşmıştır.

Emilim:

Sağlıklı yetişkinlere 140 mg veya 420 mg'lık tek subkütan evolokumab dozu uygulanmasının ardından, medyan pik serum konsantrasyonlarına 3 ila 4 günde ulaşılmış ve mutlak biyoyararlanım %72 olmuştur.

Dağılım:

Tek bir 420 mg'lık intravenöz dozun ardından, ortalama (SD) kararlı durum dağılım hacminin 3.3 (0.5) L olacağı tahmin edilmiştir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

REPATHA™ için iki eliminasyon fazı gözlenmiştir. Düşük konsantrasyonlarda, eliminasyon ağırlıklı olarak hedefe (PCSK9) doyurulabilir bağlanmayla olmaktadır, daha yüksek konsantrasyonlarda REPATHA™'nın eliminasyonu büyük ölçüde doyurulabilir olmayan proteolitik yolla olur. REPATHA™'nın etkin yarı ömrünün 11 ila 17 gün olduğu tahmin edilmiştir.

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.

Spesifik Popülasyonlar:

Evolokumabın farmakokinetiği onaylanan popülasyonlarda yaş, cinsiyet, ırk veya kreatinin klerensinden etkilenmez (bkz. Bölüm 4.6).

Evolokumabın maruziyeti vücut ağırlığının artmasıyla birlikte artmıştır. Bu farklar klinik olarak anlamlı değildir.

Böbrek Yetmezliği

Monoklonal antikorların böbrek yoluyla elimine edildiği bilinmediğinden, böbrek fonksiyonunun evolokumabın farmakokinetiğini etkilemesi beklenmez. Şiddetli böbrek yetmezliği (< 30 mL/dak/1.73m² tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR]) olan hastalar incelenmemiştir.

Karaciğer Yetmezliği

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda tek bir 140 mg subkütan evolokumabın dozunun ardından, sağlıklı hastalara kıyasla %20-30 daha düşük ortalama C_{maks} ve %40-50 daha düşük ortalama EAA değerleri gözlenmiştir; ancak bu hastalarda hiçbir doz ayarlaması gerekli değildir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar incelenmemiştir.

Gebelik

Gebeliğin evolokumab farmakokinetiği üzerindeki etkisi çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.6).

İlaç Etkileşim Çalışmaları:

Yüksek yoğunluklu statin rejimiyle birlikte uygulanan hastalarda, evolokumabın C_{maks} ve EAA değerlerinde yaklaşık %20 azalma gözlenmiştir. Bu fark klinik olarak anlamlı değildir ve dozlama önerilerini etkilemez.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenez, mutajenez, fertilitede azalma

2 haftada bir uygulanan 10, 30 ve 100 mg/kg doz düzeylerinde hamsterlerde yürütülen bir ömür boyu çalışmada evolokumabın karsinogenik potansiyeli değerlendirilmiştir. Plazma EAA değerine göre, 2 haftada bir 140 mg ve ayda bir 420 mg'lık önerilen insan dozlarının sırasıyla 38 ve 15 katına kadar sistemik maruziyetlerde en yüksek dozda evolokumab ile ilgili tümör olmamıştır. Evolokumabın mutajenik potansiyeli değerlendirilmemiştir; ancak monoklonal antikorların DNA veya kromozomları değiştirmesi beklenmez.

Hamsterlerle yürütülen bir fertilite ve erken embriyonik gelişimsel toksikoloji çalışmasında evolokumab 2 haftada bir 10, 30 ve 100 mg/kg dozlarında subkütan olarak uygulandığında, en yüksek dozda fertilite üzerinde hiçbir advers olay olmamıştır (östrus döngüsü, sperm analizi, çiftleşme performansı ve embriyonik gelişim dahil). Test edilen en yüksek doz, plazma EAA değerine göre, 2 haftada bir 140 mg ve ayda bir 420 mg'lık önerilen insan dozlarının sırasıyla 30 ve 12 katına kadar sistemik maruziyetlere tekabül eder. Ayrıca haftada bir 3, 30 ve 300 mg/kg dozlarda subkütan olarak evolokumab uygulanan cinsel olgunluğa erişmiş maymunlarda yürütülen 6 aylık bir kronik toksikoloji çalışmasında, fertilitenin ikame markerleri üzerinde evolokumab ile ilgili advers etkiler olmamıştır (üreme organı histopatolojisi, adet döngüsü veya sperm parametreleri). Test edilen en yüksek doz, plazma EAA değerine göre, 2 haftada bir 140 mg ve ayda bir 420 mg'lık önerilen insan dozlarının sırasıyla 744 ve 300 katına kadar sistemik maruziyetlere tekabül eder.

Hayvan toksikolojisi

Yetişkin maymunlarda günde bir kez 5 mg/kg rosuvastatin ile kombinasyon halinde 2 haftada bir 10 ve 100 mg/kg'lık evolokumab uygulanan 3 aylık bir toksikoloji çalışmasında, 1 ila 2 aylık maruziyetten sonra evolokumabın keyhole limpet hemosiyanine (KLH) humoral bağışıklık yanıtı üzerinde etkisi olmamıştır. Test edilen en yüksek doz, plazma EAA değerine göre, 2 haftada bir 140 mg ve ayda bir 420 mg'lık önerilen insan dozlarının sırasıyla 54 ve 21 katı sistemik maruziyetlere tekabül eder. Benzer şekilde, plazma EAA değerine göre, 2 haftada bir 140 mg ve ayda bir 420 mg'lık önerilen insan dozlarının sırasıyla 744 ve 300 katına kadar sistemik maruziyetlere tekabül eden haftada bir 300 mg/kg evolokumab doz düzeylerinde sinomolgus maymunlarıyla yürütülen 6 aylık bir çalışmada evolokumabın KLH'ye humoral bağışıklık yanıtı üzerinde etkisi olmamıştır (3 ila 4 aylık maruziyetten sonra).

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

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

- 2 ila 8°C’de buzdolabında orijinal ambalajında saklayınız.
- Buzdolabından çıkartılması durumunda, REPATHA™ orijinal ambalajında kontrollü oda sıcaklığında (25°C’ye kadar) tutulmalıdır 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 kalemde bir mL çözelti (140 mg/mL evolokumab). (140 mg/mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem); 1, 2 ve 3 adet kullanıma hazır kalem içeren ambalajlarda bulunur.

Kullanıma hazır kalem 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, kızarıklık ya da sert alanlara yapılmamalıdır.
- Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine" 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

2016/503

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.06.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ