

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

РЕПАТА

Регистрационный номер: ЛП-003574

Торговое наименование: Репата

Международное непатентованное наименование: эволокумаб

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

Состав

Каждая предварительно заполненная шприц-ручка (ПЗШР) содержит:

Действующее вещество: эволокумаб – 140 мг.

Вспомогательные вещества: пролин – 25 мг, уксусная кислота ледяная – 1,2 мг, полисорбат 80 – 0,10 мг, натрия гидроксид – q.s. до pH 5,0, вода для инъекций – q.s. до 1 мл.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая жидкость, от бесцветного до желтоватого цвета; свободная от механических включений.

Фармакотерапевтическая группа

Другие препараты, влияющие на липидный обмен. Моноклональные антитела.

Код АТХ: C10AX13

Фармакологические свойства**Фармакодинамика***Механизм действия*

Эволокумаб селективно связывается с PCSK9 и препятствует связыванию циркулирующей PCSK9 с рецепторами липопротеинов низкой плотности (Р-ЛПНП) на поверхности гепатоцитов, тем самым предотвращая PCSK9-опосредованную деградацию Р-ЛПНП. Повышение содержания печеночных Р-ЛПНП приводит к соответствующему

снижению концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в сыворотке крови.

Фармакодинамические эффекты

В ходе клинических исследований у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией эволокумаб снижал концентрации несвязанной PCSK9, ХС-ЛПНП, ХС, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, ХС/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, ТГ и Лп(а), а также повышал концентрации ХС-ЛПВП и АпоА1.

Однократное подкожное введение 140 мг или 420 мг эволокумаба через 4 часа обеспечивало максимальное подавление циркулирующей несвязанной PCSK9 с последующим снижением ХС-ЛПНП, концентрация которого в среднем достигала минимума на 14 и 21 день соответственно. Изменения концентрации несвязанной PCSK9 и сывороточных липопротеинов были обратимы после прекращения терапии эволокумабом. Не отмечено повышения концентраций несвязанной PCSK9 или ХС-ЛПНП выше исходной концентрации в период вымывания эволокумаба. Это позволяет предположить, что во время лечения компенсаторные механизмы по увеличению выработки PCSK9 и ХС-ЛПНП не активируются.

Схемы терапии с подкожным введением 140 мг 1 раз в 2 недели и 420 мг 1 раз в месяц были эквивалентны по среднему снижению ХС-ЛПНП (среднее значение через 10-12 недель), концентрация которого снижалась на 57-72 % от исходного значения по сравнению с плацебо. Лечение эволокумабом привело к аналогичному снижению ХС-ЛПНП при применении в виде монотерапии или в комбинации с другими гиполипидемическими средствами.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность при первичной гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией

В результате терапии эволокумабом на неделе 1 было достигнуто снижение концентрации ХС-ЛПНП приблизительно на 55-75 %, которое сохранялось при долгосрочной терапии. Максимальный ответ достигался, как правило, через 1-2 недели при использовании режима 140 мг 1 раз в 2 недели и 420 мг 1 раз в месяц. Эволокумаб был эффективен во всех подгруппах по сравнению с плацебо и эзетимибом при отсутствии значимых различий между отдельными подгруппами, выделенными в зависимости от возраста, расы, пола, географического региона, индекса массы тела, категории риска по данным Национальной образовательной программы по холестерину, текущего статуса курения, исходных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), наличия ранней ИБС в семейном анамнезе, статуса толерантности к глюкозе (т. е. сахарный диабет 2 типа,

метаболический синдром или отсутствие обоих состояний), артериальной гипертензии, дозы и интенсивности терапии статинами, исходной концентрации несвязанной PCSK9, ХС-ЛПНП и триглицеридов.

У 80-85 % всех пациентов с первичной гиперлипидемией, получавших эволокумаб в любой дозировке, наблюдалось снижение концентрации ХС-ЛПНП на ≥ 50 % в среднем через 10-12 недель терапии. До 99 % пациентов, которые получали эволокумаб в любой дозе, достигали концентрации ХС-ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л, и до 95 % достигали концентрации ХС-ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л в среднем через 10-12 недель терапии.

Применение в комбинации со статином или со статином и другими гиполипидемическими средствами

Исследование LAPLACE-2 являлось исследованием длительностью 12 недель, в которое было включено 1896 пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией.

Препарат Репата обеспечивал достоверное снижение концентрации ХС-ЛПНП до средних значений через 10-12 недель относительно исходного уровня по сравнению с плацебо в группах розувастатина и симвастатина и по сравнению с плацебо и эзетимибом в группе аторвастатина ($p < 0,001$). Препарат Репата обеспечивал достоверное снижение ХС, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, ХС/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, ТГ и Лп(а), а также повышение концентрации ХС-ЛПВП (среднее значение через 10-12 недель относительно исходного уровня) по сравнению с плацебо в группах розувастатина и симвастатина ($p < 0,05$) и достоверно снижал концентрации ХС, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, ХС/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1 и Лп(а) по сравнению с плацебо и эзетимибом в группе аторвастатина ($p < 0,001$).

Исследование RUTHERFORD-2 являлось исследованием длительностью 12 недель, в которое было включено 329 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получавших гиполипидемическую терапию. Препарат Репата достоверно снижал концентрацию ХС-ЛПНП до средних значений через 10-12 недель относительно исходного уровня по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Препарат Репата значительно снижал ХС, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, ХС/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, ТГ и Лп(а), а также повышал концентрации ХС-ЛПВП и АпоА1 до средних значений на 10-12 неделе относительно исходного уровня по сравнению с плацебо ($p < 0,05$).

Пациенты с непереносимостью статинов

Исследование GAUSS-2 являлось исследованием длительностью 12 недель, в которое было включено 307 пациентов с полной непереносимостью статинов или непереносимостью эффективной дозы статинов. Препарат Репата значительно снижал ХС-ЛПНП по сравнению с эзетимибом ($p < 0,001$). Препарат Репата значительно снижал ХС,

АпоВ, ХС-не-ЛПВП, ХС/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1 и Лп(а) до средних значений на 10 и 12 неделе относительно исходного уровня по сравнению с эзетимибом ($p < 0,001$).

Лечение в отсутствии статинов

Исследование MENDEL-2 являлось исследованием препарата Репата длительностью 12 недель, в котором приняли участие 614 пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией. Препарат Репата значительно снижал ХС-ЛПНП до средних значений через 10 и 12 недель относительно исходного уровня по сравнению с плацебо и эзетимибом ($p < 0,001$). Препарат Репата значительно снижал ХС, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, ХС/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1 и Лп(а) до средних значений через 10 и 12 недель относительно исходного уровня по сравнению с плацебо и эзетимибом ($p < 0,001$).

Эффективность длительной терапии при первичной гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемии

Исследование DESCARTES являлось исследованием длительностью 52 недели, в которое было включено 901 пациент с гиперлипидемией, получавшие только диету, аторвастатин или комбинацию аторвастатина и эзетимиба. Применение препарата Репата в дозе 420 мг 1 раз в месяц обеспечивало достоверное снижение концентрации ХС-ЛПНП через 52 недели относительно исходного уровня по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Эффекты лечения сохранялись в течение 1 года, о чем свидетельствует снижение концентрации ХС-ЛПНП с 12 до 52 недели. На фоне гиполипидемической терапии, оптимизированной по концентрации ХС-ЛПНП и сердечно-сосудистому риску, отмечалось постоянное снижение концентрации ХС-ЛПНП в течение 52 недель относительно исходного уровня по сравнению с плацебо.

Препарат Репата значительно снижал ХС, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, ХС/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, ТГ и Лп(а), а также повышал концентрации ХС-ЛПВП и АпоА1 на 52 неделе по сравнению с плацебо ($p < 0,001$).

OSLER и OSLER-2 – два исследования по долгосрочной оценке безопасности и эффективности препарата Репата у пациентов, завершивших лечение в основном исследовании.

Всего в исследование OSLER было включено 1324 пациента. Препарат Репата в дозе 420 мг 1 раз в месяц значительно снижал ХС-ЛПНП через 12 недель и через 52 недели относительно исходного уровня по сравнению с контролем (номинальное $p < 0,001$). Эффекты лечения сохранялись в течение 272 недель, о чем свидетельствует снижение концентрации ХС-ЛПНП с 12-й недели в основном исследовании до 260-й недели в открытом дополнительном исследовании. Всего в исследование OSLER-2 был включен 3 681 пациент. Применение препарата Репата обеспечивало достоверное снижение

концентрации ХС-ЛПНП через 12 недель и через 48 недель относительно исходного уровня по сравнению с контролем (номинальное $p < 0,001$). Эффекты лечения сохранялись, о чем свидетельствует снижение концентрации ХС-ЛПНП с 12-й недели до 104-й недели в открытом дополнительном исследовании. Применение препарата Репата обеспечивало достоверное снижение концентраций ХС, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, ХС/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, ТГ и Лп(а), а также увеличивал ХС-ЛПВП и АпоА1 относительно исходного уровня на 52-й неделе в исследовании OSLER и на 48-й неделе в исследовании OSLER-2 по сравнению с контролем (номинальное $p < 0,001$). ХС-ЛПНП и другие параметры липидного обмена вернулись к исходным значениям в течение 12 недель после отмены препарата Репата в начале исследования OSLER или OSLER-2 без признаков рикошета.

TAUSSIG – продленное исследование длительностью 5 лет для оценки долгосрочной безопасности и эффективности препарата Репата, применяемого в качестве дополнения к другой гиполипидемической терапии у пациентов с тяжелой семейной гиперхолестеринемией (СГХС), включая гомозиготную семейную гиперхолестеринемию. Всего в исследование TAUSSIG были включены 194 пациента с тяжелой семейной гиперхолестеринемией (не-ГоСГХС) и 106 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Все пациенты в исследовании первоначально получали препарат Репата в дозе 420 мг 1 раз в месяц, за исключением тех, кто получал аферез липидов на момент включения в исследование; эти пациенты начинали получать препарат Репата с дозы 420 мг 1 раз в 2 недели. Частота дозирования у пациентов, не получающих аферез, могла повышаться до 420 мг 1 раз в 2 недели в зависимости от ответа концентраций ХС-ЛПНП и PCSK9. Длительное применение препарата Репата обеспечило стойкий терапевтический эффект, о чем свидетельствовало снижение концентрации ХС-ЛПНП у пациентов с тяжелой семейной гиперхолестеринемией (не-ГоСГХС).

Изменение других параметров липидного обмена (ХС, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, ХС/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА1) также указывало на стойкий эффект длительного применения препарата Репата у пациентов с тяжелой семейной гиперхолестеринемией (не-ГоСГХС).

Лечение гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у детей

HAUSER-RCT — это рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, проводившееся в параллельных группах, продолжительностью 24 недели с участием 158 детей в возрасте от 10 лет включительно и младше 18 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Пациенты должны были придерживаться диеты с низким содержанием жиров и получать оптимизированную базовую гиполипидемическую терапию (терапию статинами в оптимальной дозе, не

требующей повышения). Включенные в исследование пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1, и один раз в месяц на протяжении 24 недель им подкожно вводили либо препарат Репата в дозе 420 мг, либо плацебо.

Первичной конечной точкой эффективности в данном исследовании считалось процентное изменение концентрации ХС-ЛПНП через 24 недели относительно исходного уровня. Разница средних значений процентного изменения концентрации ХС-ЛПНП через 24 недели относительно исходного уровня между применением препарата Репата и плацебо составила 38 % (95 % ДИ: 45, 31 %; $p < 0,0001$). Стандартная ошибка (SE) среднего значения концентрации ХС-ЛПНП, рассчитанного методом наименьших квадратов, через 24 недели уменьшилась в группе применения препарата Репата ($p < 0,0001$) на 44 % (2 %) относительно исходного уровня, а в группе применения плацебо — на 6 % (3 %). Среднее абсолютное значение концентрации ХС-ЛПНП через 24 недели составило 2,7 ммоль/л (104 мг/дл) в группе применения препарата Репата и 4,5 ммоль/л (172 мг/дл) в группе применения плацебо. По результатам первой процедуры анализа, проведенной через 12 недель после оценки исходных показателей, наблюдалось снижение концентрации ХС-ЛПНП, которое сохранялось на протяжении всего исследования.

Вторичной конечной точкой в данном исследовании считалось среднее процентное изменение концентрации ХС-ЛПНП через 22 и 24 недели относительно исходного уровня, где концентрация ХС-ЛПНП на 22 неделе отражает пиковое значение, а на 24 неделе — минимальное значение концентрации при подкожном введении препарата один раз в месяц, что дает представление об усредненном по времени действии препарата Репата на протяжении всего периода между его введениями. Разница средних значений процентного изменения концентрации ХС-ЛПНП, рассчитанных методом наименьших квадратов, через 22 и 24 недели относительно исходного уровня при применении препарата Репата и плацебо составила 42 % (95 % ДИ: 48 %, 36 %; $p < 0,0001$). Дополнительную информацию см. в таблице 1.

Таблица 1. Терапевтический эффект препарата Репата по сравнению с плацебо у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией — среднее процентное изменение через 24 недели относительно исходного уровня (%; 95 % ДИ)

Исследование	Режим дозирования	ХС-ЛПНП (%)	ХС-не-ЛПВП (%)	АпоВ (%)	Отношение ХС/ХС-ЛПВП (%)	Отношение АпоВ/АпоА1 (%)
HAUSER-RCT (дети с геСГХС)	420 мг 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 — 1 раз в месяц (подкожно); ДИ — доверительный интервал; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; АпоВ — аполипопротеин В; АпоА1 — аполипопротеин А1; ХС — общий холестерин

Все скорректированные значения $p < 0,0001$

N — количество рандомизированных и получивших дозу препарата пациентов, входящих в выборку для полного анализа

HAUSER-OLE — это открытое неконтролируемое многоцентровое исследование препарата Репата продолжительностью 80 недель с участием 150 детей в возрасте от 10 по 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (геСГХС), перешедших из исследования HAUSER-RCT, а также 13 новых пациентов детского возраста с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (гоСГХС). Пациенты должны были придерживаться диеты с низким содержанием жиров и получать базовую гиполипидемическую терапию. Все пациенты с геСГХС, участвовавшие в данном исследовании, получали препарат Репата подкожно в дозе 420 мг 1 раз в месяц (медиана продолжительности воздействия препарата: 18,4 месяца). Среднее значение (SE) процентного изменения концентрации ХС-ЛПНП относительно исходного уровня составило -44,4 % (1,7 %) через 12 недель, -41,0 % (2,1 %) через 48 недель и -35,2 % (2,5 %) через 80 недель.

Среднее значение (SE) процентного изменения других конечных точек, связанных с липидами, через 80 недель относительно исходного уровня составило -32,1 % (2,3 %) для ХС-не-ЛПВП, -25,1 % (2,3 %) для АпоВ, -28,5 % (2,0 %) для отношения ХС/ХС-ЛПВП, -30,3 % (2,2 %) для отношения АпоВ/АпоА1 и -24,9 % (1,9 %) для ХС.

Лечение гомозиготной семейной гиперхолестеринемии

Исследование TESLA являлось исследованием длительностью 12 недель с участием 49 пациентов, страдавших гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, в возрасте от 12 до 65 лет. Применение препарата Репата в дозе 420 мг 1 раз в месяц в качестве дополнения к другим видам гиполипидемической терапии (например, статинам, секвестрантам желчных кислот) значительно снижало ХС-ЛПНП и АпоВ через 12 недель по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Изменения других параметров липидного обмена (ХС, ХС-не-ЛПВП, ХС/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА1) также указывали на терапевтический эффект применения препарата Репата у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Эффективность длительной терапии при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии

В исследовании TAUSSIG длительное применение препарата Репата обеспечивало стойкий терапевтический эффект, о чем свидетельствует снижение концентрации ХС-ЛПНП приблизительно на 20-30 % у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которые не проходили аферез, и приблизительно на 10-30 % у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией на фоне афереза. Изменения других параметров липидного обмена (ХС, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, ХС/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА1) также указывали на стойкий эффект длительного применения препарата Репата у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Снижение концентрации ХС-ЛПНП и изменения других параметров липидного обмена у 14 подростков (в возрасте от 12 лет включительно и младше 18 лет) с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией сопоставимы с таковыми в общей популяции пациентов с данной патологией.

HAUSER-OLE — это открытое неконтролируемое многоцентровое исследование продолжительностью 80 недель с участием 12 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 лет включительно и младше 18 лет, проводимое с целью оценки безопасности, переносимости и эффективности препарата Репата, применяемого для снижения концентрации ХС-ЛПНП, у детей с гоСГХС. Пациенты должны были придерживаться диеты с низким содержанием жиров и получать базовую гиполипидемическую терапию. Все пациенты, принимавшие участие в данном исследовании, получали препарат Репата подкожно в дозе 420 мг 1 раз в месяц. Медиана (Q1, Q3) концентрации ХС-ЛПНП на момент начала исследования составляла 10,3 (8,9; 12,3) ммоль/л (398 (343, 475) мг/дл). Медиана (Q1, Q3) процентного изменения концентрации ХС-ЛПНП через 80 недель относительно исходного уровня составила минус 14 % (-41, 4). По результатам первой процедуры анализа, проведенной через

12 недель, наблюдалось снижение концентрации ХС-ЛПНП, которое сохранялось на протяжении всего исследования, при этом медиана (Q1, Q3) снижения концентрации варьировалась от 12 % (-3, 32) до 15 % (-4, 39). Дополнительную информацию см. в таблице 2.

Таблица 2. Терапевтический эффект эволокумаба по сравнению с плацебо у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией — медиана (Q1, Q3) процентного изменения через 80 недель относительно исходного уровня

Исследование	Режим дозирования	ХС-ЛПНП (%)	ХС-не-ЛПВП (%)	АпоВ (%)	Отношение ХС/ХС-ЛПВП (%)	Отношение АпоВ/АпоА1 (%)
HAUSER-OLE (дети с гоСГХС)	420 мг 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 — 1 раз в месяц (подкожно); ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; АпоВ — аполипопротеин В; АпоА1 — аполипопротеин А1; ХС — общий холестерин

N — количество рандомизированных и получивших дозу препарата пациентов, входящих в выборку для промежуточного анализа

Эффективность при атеросклеротических заболеваниях

Влияние препарата Репата в дозе 420 мг 1 раз в месяц у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями, измерявшееся с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), оценивалось в рамках 78-недельного исследования с участием 968 пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне стабильной оптимальной терапии статинами. Препарат Репата уменьшал как относительный объем атеромы (PAV; 1,01% [95% ДИ 0,64–1,38], $p < 0,0001$), так и общий объем атеромы (TAV; 4,89 мм³ [95% ДИ 2,53, 7,25], $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо. Регрессия атеросклеротических поражений согласно данным PAV наблюдалась у 64,3 % (95 % ДИ 59,6, 68,7) и 47,3 % (95% ДИ 42,6, 52,0) пациентов, получавших препарат Репата или плацебо соответственно. При измерении TAV регрессия атеросклеротических поражений наблюдалась у 61,5 % (95 % ДИ 56,7, 66,0) и 48,9 % (95 % ДИ 44,2, 53,7) пациентов, получавших препарат Репата или плацебо соответственно. В исследовании не изучалась корреляция между регрессией атеросклеротического заболевания и частотой сердечно-сосудистых событий.

Влияние на морфологию атеросклеротических бляшек в коронарных артериях

Влияние препарата Репата, применяемого в дозе 420 мг 1 раз в месяц на фоне терапии статинами в максимально переносимой дозе, на атеросклеротические бляшки в

коронарных артериях оценивалось с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) в ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, продолжительностью 52 недели с участием взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Препарат Репата вводился в течение 7 дней от ОКСбпST. Среднее значение абсолютного изменения минимальной толщины фиброзной капсулы (ТФК) в соответствующем сегменте артерии относительно исходного уровня, рассчитанное методом наименьших квадратов (95% ДИ) (первичная конечная точка), увеличилось относительно исходного уровня на 42,7 мкм (32,4, 53,1) в группе применения препарата Репата и на 21,5 мкм (10,9, 32,1) в группе применения плацебо, что больше на 21,2 мкм (4,7, 37,7) по сравнению с плацебо ($p = 0,015$; разница 38 % ($p = 0,041$)). Данные, полученные для вторичной конечной точки, свидетельствуют о различиях в значениях для групп лечения, в том числе об изменении средней минимальной ТФК (увеличении на 32,5 мкм (12,7, 52,4); $p = 0,016$) и абсолютном изменении значения максимальной липидной дуги (-26° (-49,6, -2,4); $p = 0,041$).

Снижение риска сердечно-сосудистых событий у взрослых с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом

Исследование результатов терапии препаратом Репата (FOURIER) представляло собой рандомизированное, двойное слепое исследование, основанное на оценке целевых событий, в котором приняли участие 27 564 пациента в возрасте от 40 до 86 лет (средний возраст 62,5 года) с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием; 81 % имели предшествующий инфаркт миокарда (ИМ), 19 % – инсульт и 13 % – заболевания периферических артерий. Более 99 % пациентов получали терапию статинами средней и высокой интенсивности и, по крайней мере, еще одно сердечно-сосудистое лекарственное средство, например антитромбоцитарные препараты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина; медианная (Q1, Q3) исходная концентрация ХС-ЛПНП составляла 2,4 ммоль/л (2,1, 2,8). Абсолютный сердечно-сосудистый риск был сбалансирован между группами лечения: в дополнение к индексному событию у всех пациентов отмечались по крайней мере 1 основной или 2 малозначительных фактора сердечно-сосудистого риска; 80 % имели артериальную гипертензию, 36 % сахарный диабет и 28 % ежедневно курили. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 и получали либо препарат Репата (140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц), либо соответствующее плацебо; средняя продолжительность наблюдения за пациентом составила 26 месяцев.

На протяжении всего исследования наблюдалось значимое снижение концентрации ХС-ЛПНП, при этом медиана диапазона ХС-ЛПНП достигала 0,8-0,9 ммоль/л при каждой оценке; 25 % пациентов достигли концентрации ХС-ЛПНП менее 0,5 ммоль/л. Несмотря на достигнутый очень низкий уровень ХС-ЛПНП, новых проблем с безопасностью не наблюдалось (см. раздел «Побочное действие»); частота новых случаев сахарного диабета и когнитивных нарушений была сопоставимой у пациентов с ХС-ЛПНП < 0,65 ммоль/л и с более высокой концентрацией ХС-ЛПНП.

Препарат Репата значимо снизил риск сердечно-сосудистых событий, которые определялись как комбинированная конечная точка, включавшая время до смерти от ССЗ, первого случая ИМ, инсульта, коронарной реваскуляризации или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии; кривые Каплана – Мейера для первичных и ключевых вторичных комбинированных конечных точек разделились приблизительно через 5 месяцев. Относительный риск комбинированной конечной точки MACE (смерть от ССЗ, ИМ или инсульт) значимо снизился на 20 %. Эффект лечения был сопоставим во всех подгруппах (включая группы по возрасту, типу заболевания, исходной концентрации ХС-ЛПНП, исходной интенсивности терапии статинами, применению эзетимиба и наличию сахарного диабета) и оценивался по снижению риска инфаркта миокарда, инсульта и коронарной реваскуляризации; не отмечались существенные различия в отношении смертности от ССЗ или общей смертности, однако исследование не было предназначено для выявления такого различия.

Исследование FOURIER-OLE (исследование 1 и исследование 2) состояло из двух открытых неконтролируемых многоцентровых дополнительных исследований, проводимых для оценки долгосрочной безопасности, переносимости и эффективности препарата Репата, применяемого у пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием, завершивших участие в исследовании FOURIER. Включенные в исследование пациенты получали препарат Репата в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели или в дозе 420 мг 1 раз в месяц на протяжении приблизительно 5 лет, а также продолжали получать базовую терапию статинами средней (22,2 %) или высокой (74,8 %) интенсивности. Из 5031 пациента, получившего как минимум одну дозу препарата Репата в исследовании 1, 2499 пациентов получали препарат Репата, а 2532 пациента получали плацебо в исследовании FOURIER. Из 1599 пациентов, получивших как минимум одну дозу препарата Репата в исследовании 2, 854 пациента получали препарат Репата, а 745 пациентов получали плацебо в исследовании FOURIER. По завершении исследования 1 и исследования 2 у пациентов, получавших препарат Репата в исследовании FOURIER, общая продолжительность воздействия этого препарата

составила соответственно 8,4 года (медиана 85,4 месяца) и 8,0 лет (медиана 80,2 месяца), а у пациентов, получавших плацебо, — соответственно 5,25 года (медиана 60,0 месяца) и 4,9 года (медиана 55,1 месяца).

В общей сложности в исследованиях 1 и 2 у 72,4 % пациентов ($n = 4802$) был достигнут самый низкий с момента оценки исходных значений уровень концентрации ХС-ЛПНП — < 25 мг/дл (0,65 ммоль/л), у 87,0 % пациентов ($n = 5765$) уровень концентрации ХС-ЛПНП составил < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л), а у 11,9 % пациентов ($n = 792$) уровень концентрации ХС-ЛПНП с момента оценки исходных значений на всем протяжении исследования составлял ≥ 40 мг/дл (1,03 ммоль/л). Среди пациентов, у которых с момента оценки исходных значений был достигнут низкий уровень ХС-ЛПНП (< 25 мг/дл или < 40 мг/дл), в общем нежелательные явления возникали при применении препарата у 80,0 % пациентов с достигнутым уровнем концентрации ХС-ЛПНП < 25 мг/дл и у 82,7 % пациентов с достигнутым уровнем концентрации ХС-ЛПНП < 40 мг/дл; для сравнения нежелательные явления испытывали 85,0 % пациентов с уровнем концентрации ХС-ЛПНП ≥ 40 мг/дл. Общая частота возникновения серьезных нежелательных явлений при применении препарата составила 37,7 % у пациентов с достигнутым уровнем концентрации ХС-ЛПНП < 25 мг/дл и 40,0 % у пациентов с достигнутым уровнем концентрации ХС-ЛПНП < 40 мг/дл; для сравнения у пациентов с уровнем концентрации ХС-ЛПНП ≥ 40 мг/дл она составила 41,5 %.

Средний процентный показатель снижения уровня концентрации ХС-ЛПНП относительно исходного значения оставался стабильным на протяжении открытого продолжающегося исследования OLE и находился в диапазоне от 53,4 % до 59,1 % в случае исследования 1 и от 62,5 % до 67,2 % в случае исследования 2 независимо от группы, в которую были изначально рандомизированы пациенты в исследовании FOURIER. Таким образом, можно судить об уменьшении частоты возникновения установленных поисковых конечных точек в отношении сердечно-сосудистых исходов, включая смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда и инсульт у пациентов, получавших препарат Репата в обоих исследованиях FOURIER и FOURIER-OLE, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в исследовании FOURIER и препарат Репата в исследованиях FOURIER-OLE.

В целом, в этих исследованиях не было выявлено новых данных по безопасности.

Влияние на концентрацию ХС-ЛПНП при остром коронарном синдроме (ОКС) в острой фазе

EVOPACS было 8-недельным многоцентровым двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, проводимым в одной стране с участием

308 пациентов с ОКС, которым в стационарных условиях в течение 24-72 часов с момента развития симптоматики была инициирована терапия эволокумабом.

Если перед скринингом терапия пациентов не включала статины или включала статины за исключением аторвастатина в дозе 40 мг, она прекращалась и им инициировали терапию аторвастатином в дозе 40 мг один раз в сутки. Рандомизация проводилась со стратификацией пациентов по следующим параметрам: центр исследования и получение стабильной терапии статинами в течение ≥ 4 недель перед включением в исследование. Большинство пациентов (241 [78 %]) не получали стабильную терапию статинами в течение ≥ 4 недель перед скринингом, и большинство (235 [76 %]) не получали терапию статинами на момент начала исследования. К 4 неделе 281 (97 %) пациент получал терапию статинами высокой интенсивности. Применение эволокумаба в дозе 420 мг один раз в месяц обеспечило значительное снижение концентрации ХС-ЛПНП через 8 недель с момента начала исследования по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). На 8 неделе снижение концентрации ХС-ЛПНП относительно исходного значения в среднем (SD) составляло 77,1 % (15,8 %) в группе приема эволокумаба и 35,4 % (26,6 %) в группе приема плацебо с разницей (95 % ДИ) средних значений, рассчитанных методом наименьших квадратов (LS) 40,7 % (36,2 %, 45,2 %). Исходные значения концентрации ХС-ЛПНП составляли 3,61 ммоль/л (139,5 мг/дл) в группе приема эволокумаба и 3,42 ммоль/л (132,2 мг/дл) в группе приема плацебо. Значения снижения концентрации ХС-ЛПНП в этом исследовании согласовывались со значениями из предыдущих исследований, в рамках которых эволокумаб применялся в качестве дополнения к стабильной гиполипидемической терапии, что подтверждается значениями концентрации ХС-ЛПНП, достигнутыми в ходе терапии к 8 неделе этого исследования (отражающими эффект терапии статинами высокой интенсивности в равновесном состоянии в обеих группах пациентов), которые составили 0,79 ммоль/л (30,5 мг/дл) в группе приема эволокумаба в комбинации с аторвастатином и 2,06 ммоль/л (79,7 мг/дл) в группе приема плацебо в комбинации с аторвастатином.

Эффекты эволокумаба в данной популяции пациентов соответствовали тому, что наблюдалось в предыдущих исследованиях в рамках программы клинической разработки эволокумаба, и не было замечено никаких дополнительных рисков безопасности.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

После однократного подкожного введения эволокумаба в дозе 140 мг или 420 мг здоровым взрослым добровольцам медиана максимальной концентрации в сыворотке крови достигалась через 3-4 дня. Однократное подкожное введение препарата Репата в

дозе 140 мг обеспечивало среднее значение $C_{\max}$ (SD) 13,0 (10,4) мкг/мл и среднее значение $AUC_{\text{посл}}$ (SD) 96,5 (78,7) сут × мкг/мл. Однократное подкожное введение препарата Репата в дозе 420 мг обеспечивало среднее значение $C_{\max}$ (SD) 46,0 (17,2) мкг/мл и среднее значение $AUC_{\text{посл}}$ (SD) 842 (333) сут × мкг/мл. Три подкожных введения препарата Репата в дозе 140 мг были биоэквивалентны однократному подкожному введению препарата в дозе 420 мг. Установлено, что абсолютная биодоступность после подкожного введения составила 72 % от фармакокинетических моделей.

После однократного внутривенного введения препарата Репата в дозе 420 мг средний (SD) объем распределения в равновесном состоянии был оценен как 3,3 (0,5) л. Такой результат позволяет предположить, что эволокумаб имеет ограниченное распределение в тканях.

Биотрансформация

Эволокумаб представляет собой нативный иммуноглобулин и состоит только из аминокислот и углеводов; выведение с помощью печеночных метаболических механизмов маловероятно. Ожидается, что метаболизм и выведение препарата будут следовать путям клиренса иммуноглобулинов, которые приводят к их деградации до небольших пептидов и отдельных аминокислот.

Выведение

Эффективный период полувыведения эволокумаба составляет от 11 до 17 дней.

У пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией на фоне высоких доз статинов системная экспозиция эволокумаба была несколько ниже, чем у пациентов, получающих низкие и средние дозы статинов (соотношение $AUC_{\text{посл}}$ 0,74 [90% ДИ 0,29; 1,9]). Повышение клиренса приблизительно на 20% частично опосредовано повышением концентрации PCSK9 под действием статинов, что не оказывает отрицательного влияния на фармакодинамический эффект эволокумаба в отношении липидов. Популяционный фармакокинетический анализ не выявил значимых различий в концентрации эволокумаба в сыворотке крови у пациентов с гиперхолестеринемией (несемейной гиперхолестеринемией или семейной гиперхолестеринемией), получающих сопутствующую терапию статинами.

Линейность/нелинейность фармакокинетики

После однократного внутривенного введения препарата в дозе 420 мг средний (SD) системный клиренс оценивался как 12 (2) мл/ч. В клинических исследованиях с повторным подкожным введением препарата в течение 12 недель наблюдалось пропорциональное увеличение экспозиции при применении препарата в дозах 140 мг и более. После введения эволокумаба в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели ($C_{\min}$ (SD) 7,21 (6,6))

или 420 мг 1 раз в месяц ($C_{\min}$ (SD) 11,2 (10,8)) наблюдалось накопление остаточного препарата в сыворотке крови в 2–3 раза, а равновесная остаточная концентрация в сыворотке крови достигалась через 12 недель лечения.

В течение периода 124 недель не наблюдались зависящие от времени изменения концентрации в сыворотке крови.

Нарушение функции почек

Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Анализ данных из клинических исследований эволюкумаба не выявил различий между фармакокинетикой эволюкумаба у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и фармакокинетикой у пациентов с нормальной функцией почек.

В клиническом исследовании с участием 18 пациентов с нормальной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации $[pСКФ] \geq 90$ мл/мин/1,73 м², $n = 6$), тяжелой почечной недостаточностью ($pСКФ$ 15–29 мл/мин/1,73 м², $n = 6$) или терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) на гемодиализе ($n = 6$) в соответствии с показателем $C_{\max}$, измеренным после однократного подкожного введения 140 мг препарата, концентрация свободного эволюкумаба у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью снизилась на 30 %, а у пациентов с ТСПН на гемодиализе — на 45 %. В соответствии с показателем $AUC_{\text{посл}}$ концентрация у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью снизилась приблизительно на 24 %, а у пациентов с ТСПН на гемодиализе — приблизительно на 45 %. Точная причина различий фармакокинетических показателей неизвестна, и их нельзя объяснить различиями в массе тела. При интерпретации результатов следует учитывать некоторые факторы, такие как небольшая выборка пациентов и значительная межиндивидуальная вариабельность показателей. Показатели фармакодинамики и безопасности эволюкумаба у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и ТСПН были сопоставимы с показателями пациентов с нормальной функцией почек; также не было выявлено никаких клинически значимых различий в снижении концентрации ХС-ЛПНП. Таким образом, пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или ТСПН на гемодиализе коррекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

Коррекция дозы у пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью) не требуется. Однократное подкожное введение 140 мг эволюкумаба было изучено с участием 8 пациентов с легкой печеночной недостаточностью, 8 пациентов с умеренной печеночной недостаточностью и 8 здоровых добровольцев. Обнаружено, что степень экспозиции эволюкумаба при печеночной недостаточности была приблизительно на 40–50% ниже по сравнению со здоровыми добровольцами. Тем не менее исходная активность

PCSK9, а также степень и временной профиль нейтрализации PCSK9 были сходными у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью и у здоровых добровольцев. Это обеспечивало сопоставимые сроки и степень абсолютного снижения концентрации ХС-ЛПНП. Исследования эволокумаба с участием пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) не проводились (см. раздел «Особые указания»).

Масса тела

Масса тела служила значимой ковариатой в популяционном фармакокинетическом анализе и влияла на остаточную концентрацию эволокумаба, однако не оказывала влияния на степень снижения концентрации ХС-ЛПНП. После повторного подкожного введения препарата в дозе 140 мг 1 раз в 2 недели в течение 12 недель остаточная концентрация была на 147 % выше и на 70% ниже у пациентов с массой тела 69 кг и 93 кг соответственно по сравнению со среднестатистическим пациентом с массой тела 81 кг. При повторных подкожных инъекциях эволокумаба в дозе 420 мг 1 раз в месяц влияние массы тела было менее выраженным.

Особые группы пациентов

Популяционный фармакокинетический анализ показывает, что корректировка дозы по возрасту, расовой принадлежности или полу не требуется. Фармакокинетика эволокумаба зависит от массы тела, однако эта зависимость не оказывает заметного влияния на снижение ХС-ЛПНП. Следовательно, корректировать дозу в зависимости от массы тела не требуется.

Фармакокинетика препарата Репата оценивалась у 103 детей в возрасте от 10 лет включительно и младше 18 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (HAUSER-RCT). После подкожного введения препарата Репата в дозе 420 мг 1 раз в месяц среднее значение (SD) остаточной концентрации в сыворотке крови составило 22,4 (14,7) мкг/мл, 64,9 (34,4) мкг/мл и 25,8 (19,2) мкг/мл через 12 недель, 22 недели и 24 недели соответственно. Фармакокинетика препарата Репата оценивалась у 12 детей в возрасте от 10 лет включительно и младше 18 лет с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (HAUSER-OLE). После подкожного введения препарата Репата в дозе 420 мг 1 раз в месяц среднее значение (SD) остаточной концентрации в сыворотке крови составило 20,3 (14,6) мкг/мл и 17,6 (28,6) мкг/мл через 12 и 80 недель соответственно.

Показания к применению

Диагностированные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

Препарат Репата назначается взрослым с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом (инфаркт миокарда, инсульт или заболевания артерий нижних конечностей) с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений посредством снижения концентрации ХС-ЛПНП, в дополнение к коррекции других факторов риска:

- В комбинации с максимально переносимой дозой статина или в комбинации с максимально переносимой дозой статина и другой гиполипидемической терапией; или
- В монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов или имеющих противопоказания к их применению.

Данные о влиянии препарата на концентрацию ХС-ЛПНП, риск сердечно-сосудистых событий, а также информация об исследуемых популяциях представлены в разделе «Фармакодинамика».

Гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия

Препарат Репата назначается взрослым пациентам с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) или со смешанной дислипидемией, а также пациентам в возрасте от 10 лет и старше с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к диете:

- в комбинации со статином или в комбинации со статином и другой гиполипидемической терапией у пациентов, не достигающих целевых уровней ХС-ЛПНП при максимально переносимой дозе статина, или
- в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или имеющих противопоказания к их применению.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Препарат Репата назначается взрослым и детям в возрасте 10 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в комбинации с другой гиполипидемической терапией.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе «Состав»;

- Детский возраст до 10 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии и при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, а также дети с другими типами гиперлипидемии (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью) (см. раздел «Особые указания»);
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении препарата Репата у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях на животных не было зарегистрировано прямого или косвенного воздействия в виде репродуктивной токсичности.

Препарат Репата может применяться во время беременности, только если клиническое состояние женщины требует лечение эволокумабом.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли эволокумаб в грудное молоко.

Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев, вскармливаемых грудью.

Решение об отмене препарата Репата или прекращении грудного вскармливания должно приниматься на основании оценки пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для матери.

Влияние на фертильность

Отсутствуют данные о влиянии эволокумаба на фертильность у человека. Исследования на животных не выявили каких-либо эффектов на конечные точки по фертильности при значениях площади под кривой концентрация-время (AUC), значительно превышающих таковые у пациентов, получающих эволокумаб в дозе 420 мг один раз в месяц.

Способ применения и дозы

Перед началом терапии эволокумабом следует исключить вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, нефротический синдром, гипотиреоз).

Режим дозирования

Первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия (в том числе гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия)

Взрослые и дети (в возрасте 10 лет и старше)

Рекомендуемая доза эволокумаба составляет 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц. Обе дозы являются клинически эквивалентными.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у взрослых и детей в возрасте 10 лет и старше

Начальная рекомендуемая доза составляет 420 мг 1 раз в месяц. Через 12 недель терапии при отсутствии клинически значимого ответа частота дозирования может быть увеличена до 420 мг 1 раз в 2 недели. Пациентам, которым проводят аферез, терапию можно начинать с дозы 420 мг 1 раз в 2 недели в соответствии с графиком афереза.

Диагностированное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание у взрослых

Рекомендуемая доза эволокумаба составляет 140 мг 1 раз в 2 недели или 420 мг 1 раз в месяц. Обе дозы являются клинически эквивалентными.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести не требуется. Рекомендации по лечению печеночной недостаточности средней или тяжелой степени тяжести см. в разделе «Особые указания».

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Репата, применяемого для лечения детей в возрасте до 10 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (геСГХС) и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (гоСГХС), а также детей с другими типами гиперлипидемии, не установлены.

Способ введения

Для подкожного введения.

Эволокумаб предназначен для подкожных инъекций в область живота, бедра или плеча. Места инъекций следует чередовать. Не следует вводить препарат в участки с

чувствительной, поврежденной, покрасневшей или уплотненной кожей. Эволокумаб не должен вводиться внутривенно или внутримышечно.

Доза 140 мг должна вводиться с использованием одной предварительно заполненной шприц-ручки. Доза 420 мг должна вводиться с помощью трех предварительно заполненных шприц-ручек, которые используются последовательно в течение 30 минут.

Препарат Репата предназначен для самостоятельного введения пациентами после соответствующего обучения. Эволокумаб также может вводить другой человек, который был обучен технике выполнения инъекции.

Только для однократного применения.

Инструкция по применению

Перед введением следует оценить раствор препарата. Раствор не следует вводить при наличии включений, помутнении или изменении цвета. Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует довести препарат до комнатной температуры (до 25°C) перед инъекцией. Следует вводить все содержимое.

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата в рекомендуемых дозах являются назофарингит (7,4 %), инфекция верхних дыхательных путей (4,6 %), боль в спине (4,4 %), артралгия (3,9 %), грипп (3,2 %) и реакции в месте инъекции (2,2 %). Профиль безопасности в популяции пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией соответствовал продемонстрированному в популяции пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией.

Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в базовых контролируемых клинических исследованиях и полученные в виде спонтанных сообщений, представлены ниже в таблице 3 по системно-органным классам и по частоте встречаемости с использованием следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$).

Таблица 3. Нежелательные реакции

Системно-органный класс (согласно MedDRA)	Нежелательные реакции	Категория частоты
Инфекции и инвазии	Грипп	Часто
	Назофарингит	Часто
	Инфекции верхних дыхательных путей	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Часто
	Сыпь	Часто
	Крапивница	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Ангioneвротический отек	Редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине	Часто
	Артралгия	Часто
	Миалгия	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакции в месте инъекции ¹	Часто
	Гриппоподобное состояние	Нечасто

¹ См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

Профиль безопасности был сопоставимым у пациентов, у которых после оценки исходных значений уровень концентрации ХС-ЛПНП составил < 25 мг/дл (0,65 ммоль/л) или < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л), и у пациентов с более высоким уровнем концентрации ХС-ЛПНП, измеренным после оценки исходных значений (≥ 40 мг/дл [1,03 ммоль/л]), при медиане (Q1, Q3) продолжительности воздействия препарата Репата 84,2 (78,1; 89,8) месяца у пациентов, продолжавших получать препарат Репата, и 59,8 (52,8; 60,3) месяца у пациентов, которые изначально получали плацебо и начали применять препарат Репата уже в открытом дополнительном исследовании.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции в месте инъекции

Наиболее частыми реакциями в месте инъекции были кровоподтеки, эритема, кровотечение, боль и отек.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Репата, применяемого для лечения детей с гетерозиготной и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, были установлены. Влияние препарата Репата оценивалось в ходе клинического исследования с участием 158 детей в возрасте от 10 лет включительно и младше 18 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Новых проблем, связанных с безопасностью, обнаружено не было, а данные по безопасности, полученные для детей, были сопоставимы с известным профилем безопасности данного препарата в случае взрослых пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. В рамках клинических исследований препарат Репата получили 26 пациентов в возрасте от 10 лет включительно и младше 18 лет с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Различий в безопасности между детьми и взрослыми с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией не наблюдалось.

Пожилые пациенты

Из 18 546 пациентов, получавших эволокумаб в рамках двойных слепых клинических исследований, 7656 (41,3 %) были в возрасте ≥ 65 лет, тогда как 1500 (8,1 %) были в возрасте ≥ 75 лет. Различия в отношении безопасности или эффективности между данными пациентами и пациентами более молодого возраста не выявлены.

Иммуногенность

В клинических исследованиях у 0,3 % пациентов (48 из 17 992 пациентов), получивших по меньшей мере одну дозу эволокумаба, наблюдался положительный результат анализа на связывающие антитела. Пациенты, у которых были выявлены связывающие антитела в сыворотке крови, проходили дополнительную оценку на наличие нейтрализующих антител. Ни у одного из пациентов нейтрализующие антитела обнаружены не были.

Наличие связывающих эволокумаб антител не влияло на фармакокинетический профиль, клинический ответ или безопасность эволокумаба.

В ходе клинических исследований с участием детей, получавших препарат Репата, не обнаружена выработка антител к эволокумабу.

Передозировка

В исследованиях на животных не отмечалось нежелательных эффектов при уровне экспозиции, в 300 раз превышающем уровень экспозиции у пациентов, которые получали эволокумаб в дозе 420 мг 1 раз в месяц.

Специфическое лечение при передозировке эволокумабом отсутствует. В случае передозировки пациенту следует проводить симптоматическое лечение и обеспечивать поддерживающую терапию по мере необходимости.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования по оценке лекарственного взаимодействия не проводились.

В клинических исследованиях была проведена оценка фармакокинетического взаимодействия статинов с эволокумабом. У пациентов, принимавших препарат одновременно со статинами, наблюдалось приблизительно 20 % увеличение клиренса эволокумаба. Такое повышение клиренса частично опосредовано повышением концентрации PCSK9 под действием статинов, что не оказывает отрицательного влияния на фармакодинамический эффект эволокумаба в отношении липидов. Коррекция дозы статинов при применении в комбинации с эволокумабом не требуется.

Исследования по оценке фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия эволокумаба и других липидснижающих лекарственных препаратов, кроме статинов и эзетимиба, не проводились.

Фармацевтическая несовместимость

Поскольку исследований совместимости не проводилось, лекарственный препарат не следует принимать одновременно с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует точно документировать наименование и номер серии применяемого препарата.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести наблюдалось снижение общей экспозиции эволюкумаба, что может уменьшить эффективность препарата в отношении снижения ХС-ЛПНП. Таким образом, у этих пациентов необходим тщательный мониторинг.

Исследования с участием пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью) не проводились (см. раздел «Фармакокинетика»). Эволюкумаб следует с осторожностью назначать пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Сухой натуральный каучук

Колпачок иглы предварительно заполненной шприц-ручки содержит сухой натуральный каучук (производное латекса), который может вызывать тяжелые аллергические реакции.

Содержание натрия

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной дозе и поэтому может считаться как практически не содержащий натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Репата не оказывает влияния либо оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством и работу с механизмами.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 140 мг/мл.

Предварительно заполненная шприц-ручка (ПЗШР) состоит из предварительно заполненного шприца (ПЗШ) вместимостью 1 мл из стекла I гидролитического класса со встроенной иглой из нержавеющей стали, эластомерным колпачком и бромбутиловым эластомерным плунжером, ламинированным фторполимером. Колпачок иглы изготовлен из сухого натурального каучука.

Одну или две ПЗШР вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную, снабженную картонным фиксатором.

Одну прозрачную защитную этикетку для контроля первого вскрытия наклеивают на пачку.

В случае вторичной упаковки на ООО «Добролек», Россия

Одну ПЗШР вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную, снабженную картонным фиксатором.

Одну прозрачную защитную этикетку для контроля первого вскрытия наклеивают на пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре 2–8°C в оригинальной упаковке для защиты от действия света.

Не замораживать.

При использовании пациентом в пределах срока годности возможно однократное хранение препарата в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C не более 1 месяца. Не встряхивать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанной на картонной пачке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы / фасовщик (первичная упаковка)

Амджен Мэньюфэкчуринг Лимитед, Роуд 31, Км 24.6, Джанкос, Пуэрто-Рико, 00777, США

или

Амджен Технолоджи (Айрлэнд) Анлимитед Компани, Поттери Роуд, Дан Лэйри, Графство Дублин, Ирландия.

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

Амджен Европа Б.В., Минервум 7061, 4817 ZK Бреда, Нидерланды или

Общество с ограниченной ответственностью «Добролек» (ООО «Добролек»), Россия, 115446, г. Москва, Коломенский проезд, 13А.

Выпускающий контроль качества

Амджен Технолоджи (Айрлэнд) Анлимитед Компани, Поттери Роуд, Дан Лэйри, Графство Дублин, Ирландия или

Амджен Европа Б.В., Минервум 7061, 4817 ZK Бреда, Нидерланды или

Общество с ограниченной ответственностью «Добролек» (ООО «Добролек»), Россия, 115446, г. Москва, Коломенский проезд, 13А.

Держатель регистрационного удостоверения

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

4817 ZK Бреда

Нидерланды

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Амджен»,

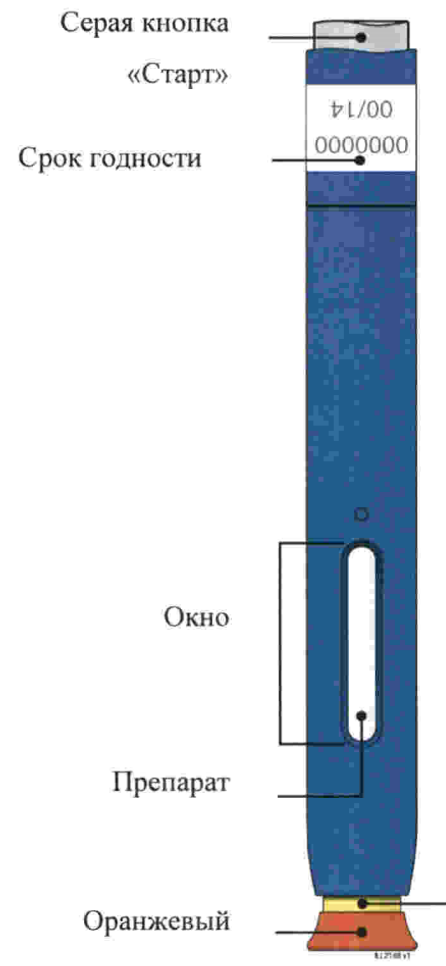
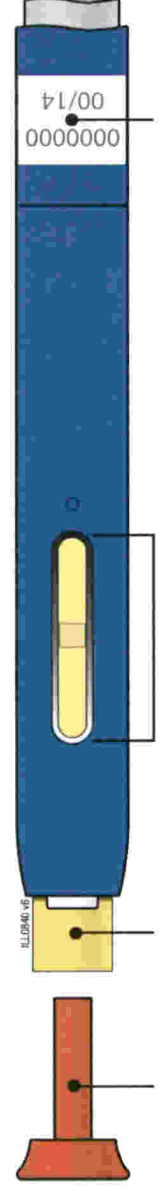
123112, Москва, Пресненская набережная. д. 8, строение 1; этаж 7

Телефон: +7 495 745 04 78

Факс: +7 499 995 19 65

Инструкция по применению:

Препарат **Репата** предварительно заполненная шприц-ручка (ПЗШР) однократного использования SureClick

Описание	
Перед использованием  Серая кнопка «Старт» Срок годности Окно Препарат Оранжевый колпачок Желтое защитное устройство (внутри игла)	После использования  Срок годности Желтое окно (завершение инъекции) Желтое защитное устройство (внутри игла) Оранжевый колпачок снят
Важно: Игла находится внутри желтого защитного устройства.	

ВАЖНО

Перед применением ПЗШР Репата внимательно прочитайте следующую важную информацию:

- **Не замораживайте** ПЗШР Репата и не используйте препарат, подвергавшийся заморозке.
- **Не снимайте** оранжевый колпачок с ПЗШР Репата, пока Вы не подготовились к инъекции.
- **Не используйте** ПЗШР Репата, если Вы уронили ее на твердую поверхность. Части ПЗШР Репата могут быть повреждены, даже если Вы не видите повреждений.

Этап 1: Подготовка

А Выньте одну ПЗШР Репата из упаковки.

1. Осторожно выньте одну ПЗШР из упаковки.
 2. Положите упаковку с неиспользованными ПЗШР обратно в холодильник.
 3. Подождите по крайней мере 30 минут, пока ПЗШР не достигнет комнатной температуры для безопасного проведения инъекции.
- **Не пытайтесь** согреть ПЗШР, используя любые источники тепла, такие как горячая вода или микроволновая печь.
 - **Не оставляйте** ПЗШР на прямом солнечном свете.
 - **Не встряхивайте** ПЗШР.
 - **Не снимайте** оранжевый колпачок с ПЗШР преждевременно.

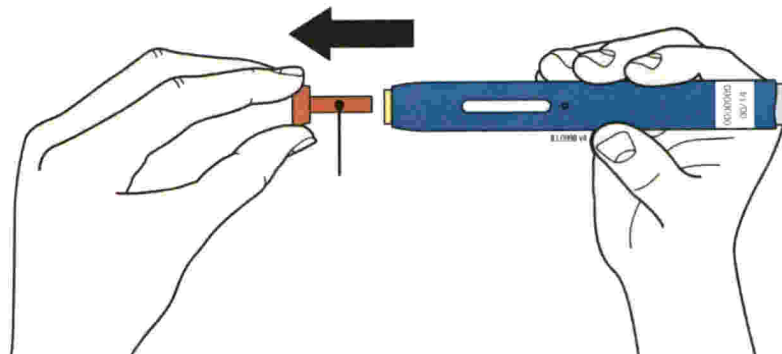
В	Осмотрите ПЗШР Репата.
Желтое защитное устройство (внутри игла)  Оранжевый колпачок на месте Окно Препарат Убедитесь, что препарат, видимый в окне, прозрачный, от бесцветного до желтоватого цвета. Проверьте дату окончания срока годности. ● Не используйте ПЗШР, если препарат мутный или цвет его изменен, или он содержит крупные комочки, хлопья или частицы. ● Не используйте ПЗШР, если любая из частей устройства выглядит поврежденной или разбитой. ● Не используйте ПЗШР, если Вы уронили устройство. ● Не используйте ПЗШР, если оранжевый колпачок отсутствует или неплотно закрыт. ● Не используйте ПЗШР после даты окончания срока годности. Во всех перечисленных случаях используйте новую предварительно заполненную ручку.	

С	Подготовьте все необходимое для инъекции.
Тщательно вымойте руки с мылом. Поместите на чистую, хорошо освещенную поверхность: ● Новую ПЗШР. ● Спиртовые салфетки. ● Ватный тампон или марлевую салфетку. ● Пластырь. ● Контейнер для утилизации колющих предметов. 	

D	Подготовьте и продезинфицируйте место инъекции.
 Препарат можно вводить только в следующие части тела: • Бедро. • Живот, за исключением пятисантиметровой (двухдюймовой) области вокруг пупка. • Внешнюю сторону плеча (только если инъекцию делает кто-то другой). Продезинфицируйте место инъекции с помощью спиртовой салфетки. Дайте коже высохнуть. • Не трогайте место инъекции. • Каждый раз вводите инъекцию в разные участки. Если Вы вводите инъекцию в тот же участок, убедитесь, что Вы вводите препарат в другую точку. • Не вводите препарат в участки кожи с уплотнением, гематомой, воспалением или покраснением. Избегайте инъекций в рубцы или растяжки.	

Этап 2: Введение

- А** Снимите оранжевый колпачок непосредственно перед инъекцией. **Не оставляйте** шприц-ручку со снятым оранжевым колпачком дольше, чем на **5 минут**. Это может привести к высыханию препарата.

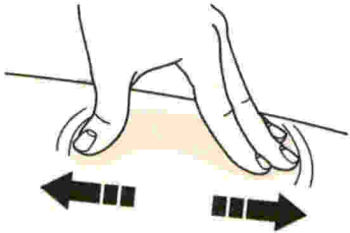
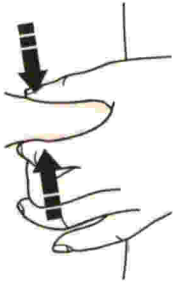


Оранжевый колпачок

Наличие капли раствора на кончике иглы или желтого защитного устройства является нормальным.

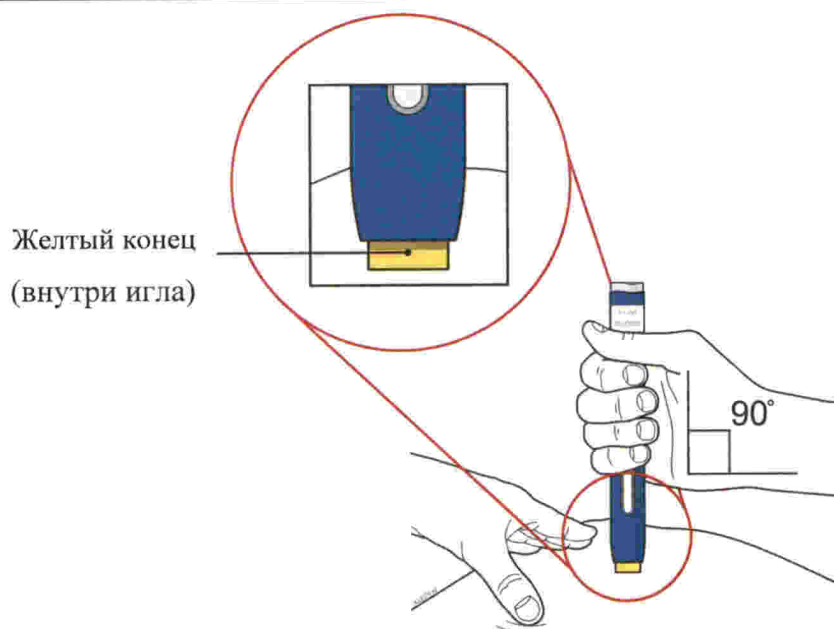
- **Не следует** скручивать, отвинчивать или сгибать оранжевый колпачок.
- **Не следует** повторно закрывать ПЗШР оранжевым колпачком.
- **Не следует** вставлять пальцы внутрь желтого защитного устройства.

Важно: **Не снимайте** оранжевый колпачок с ПЗШР, пока Вы не приготовились к инъекции. Если Вы не можете выполнить инъекцию, свяжитесь со своим лечащим врачом.

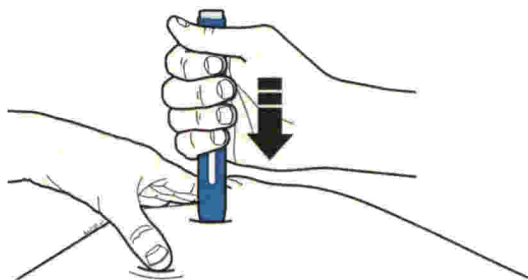
В	Создайте твердую поверхность в выбранном месте для инъекции (бедро, живот или внешняя сторона плеча), растянув или сжав его.
Метод растяжения  С усилием растяните кожу пальцами, двигая большим и остальными пальцами руки в противоположные стороны и создавая область шириной примерно в 5 см (2 дюйма). ИЛИ Метод сжатия  Сильно сожмите кожу между большим и остальными пальцами, создавая твердую поверхность шириной примерно в 5 см (2 дюйма). Важно: важно сохранять кожу растянутой или сжатой во время инъекции.	

Этап 3: Выполнение инъекции

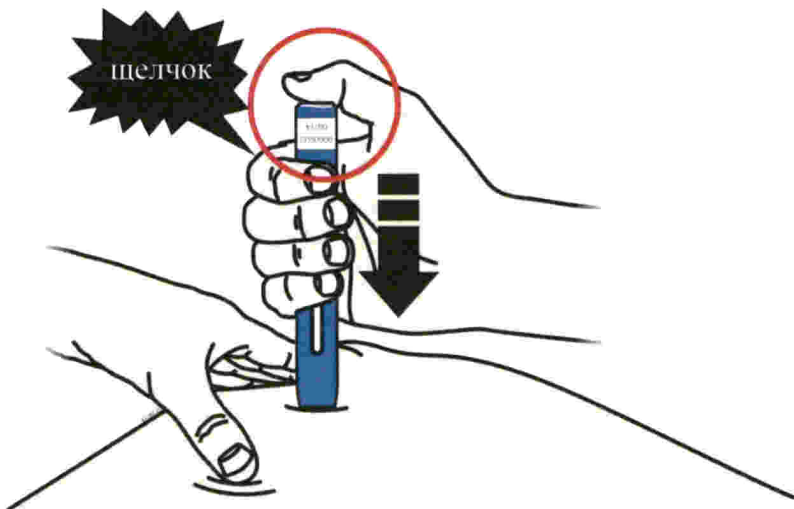
- А** Удерживайте кожу растянутой или сжатой. Сняв оранжевый колпачок, **приложите** к коже желтое защитное устройство под углом 90 градусов. **Внутри** желтого защитного устройства **находится игла**.
Пока **не нажимайте** на серую кнопку «Старт».

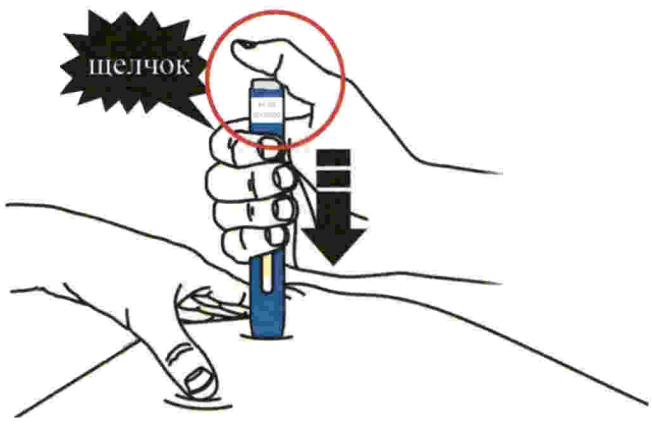
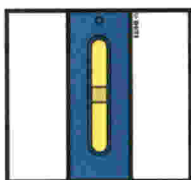


- В** Плотнo **вдавите** ПЗШР в кожу до упора.



Важно: необходимо до упора вдавить ПЗШР в кожу, но **не нажимать** серую кнопку «Старт», пока Вы не готовы к инъекции.

С	Когда Вы готовы к инъекции, нажмите серую кнопку «Старт». Вы услышите щелчок .
	

D	Продолжайте вдавливать ПЗШР в кожу. Затем поднимите большой палец, продолжая прижимать ПЗШР к коже. Инъекция может занять около 15 секунд.	
  15 секунд  После окончания инъекции цвет окна изменится с прозрачного на желтый. Может прозвучать второй щелчок.  ПРИМЕЧАНИЕ: После того как Вы удалите ПЗШР, игла автоматически закроется.		

Этап 4: Завершение

А Выбросьте использованные ПЗШР и оранжевый колпачок.



Выбросьте использованные ПЗШР и оранжевый колпачок в контейнер для утилизации острых предметов.

Уточните у своего врача как утилизировать ПЗШР. Могут действовать специальные требования по утилизации.

Храните ПЗШР и контейнер для утилизации острых предметов в недоступном для детей месте, вне их поля зрения.

- **Не пытайтесь** повторно использовать ПЗШР.
- **Не пытайтесь** повторно закрывать колпачком ПЗШР или вставлять пальцы внутрь желтого защитного устройства.
- **Не выбрасывайте** ПЗШР или контейнер для утилизации острых предметов в бытовой мусор.

В Осмотрите место инъекции.

При появлении крови, прижмите ватный тампон или марлевую салфетку к месту инъекции. **Не растирайте** место инъекции. При необходимости заклейте пластырем.