

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen
 Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen
 Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone
 Jede Patrone enthält 420 mg Evolocumab in 3,5 ml Lösung (120 mg/ml).

Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion) (SureClick).
 Injektionslösung (Injektion) (automatischer Minidosierer).

Die Lösung ist klar bis opaleszent, farblos bis gelblich und praktisch partikelfrei.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
 Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschluss-

krankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:

- in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bevor mit der Anwendung von Repatha begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der gemischten Dyslipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreoidismus) ausgeschlossen werden.

Dosierung

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie bei Erwachsenen
 Die empfohlene Dosis von Repatha ist entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter
 Die empfohlene Anfangsdosis ist 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apherese-Patienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis von Repatha ist entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
 Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), siehe Abschnitt 4.4.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
 Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung, siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
 Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
 Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind im Anwendungsgebiet der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren sind im Anwendungsgebiet der homozygo-

ten familiären Hypercholesterinämie nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Repatha ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich bestimmt. Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen nicht in Bereichen mit empfindlicher, verletzter, geröteter oder verhärteter Haut erfolgen. Repatha darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen

Die Verabreichung der 140 mg-Dosis erfolgt durch Anwendung eines Fertigpens. Die Verabreichung der 420 mg-Dosis erfolgt durch drei Fertigpens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen.

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone

Die Verabreichung der 420 mg-Dosis erfolgt durch Anwendung einer einzelnen Patrone mit dem automatischen Minidosierer.

Repatha ist zur Selbstinjektion durch den Patienten nach angemessener Schulung vorgesehen. Die Anwendung von Repatha kann auch durch eine Person erfolgen, die in der Anwendung des Arzneimittels geschult wurde.

Nur zum Einmalgebrauch.

Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die der Packung beigefügte „Gebrauchsanleitung“.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionsstörung

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitt 5.2). Repatha sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Repatha sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Getrockneter Naturkautschuk

Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen

Die Nadelschutzkappe des Fertigpens ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat) hergestellt, der Allergien verursachen kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Anwendung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Repatha durchgeführt.

Die pharmakokinetische Interaktion zwischen Statinen und Evolocumab wurde in den klinischen Studien mit Repatha beurteilt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Statinen behandelt wurden, wurde ein Anstieg der Clearance von Evolocumab von etwa 20 % beobachtet. Diese erhöhte Clearance wird teilweise durch Statine vermittelt, die die Konzentration der Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) erhöhen, was die pharmakodynamische Wirkung von Evolocumab auf Lipide nicht ungünstig beeinflusste. Es sind keine Anpassungen der Statin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Repatha erforderlich.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Repatha und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln als Statinen und Ezetimib durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Repatha bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Repatha darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Evolocumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Repatha verzichtet werden soll/die Behandlung mit Repatha zu unterbrechen ist. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Evolocumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Wirkungen auf Fertilitätsendpunkte bei Expositionsspiegeln (AUC, Fläche unter der Konzentrationszeitkurve), die viel höher lagen als bei Patienten,

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen mit Repatha

Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Influenza	Häufig
	Nasopharyngitis	Häufig
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Hautausschlag	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
	Arthralgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ¹	Häufig

¹ Siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

ten, die 420 mg Evolocumab einmal monatlich erhielten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Repatha hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen in pivotalen Studien waren bei den empfohlenen Dosierungen Nasopharyngitis (7,4 %), Infektion der oberen Atemwege (4,6 %), Rückenschmerzen (4,4 %), Arthralgie (3,9 %), Influenza (3,2 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (2,2 %). Das Sicherheitsprofil in der Population der homozygoten familiären Hypercholesterinämie stimmte mit dem in der Population der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie überein.

Liste der unerwünschten Wirkungen in Tabellenform

Unerwünschte Wirkungen, die in pivotalen kontrollierten klinischen Studien berichtet wurden, werden entsprechend der Systemorganklasse und Häufigkeit in Tabelle 1 nach folgender Konvention dargestellt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die am häufigsten vorkommenden Reaktionen an der Injektionsstelle waren Hämatome an der Injektionsstelle, Erytheme, Hämmorrhagien, Schmerzen an der Injektionsstelle und Schwellungen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Repatha bei Kindern und Jugendlichen vor. Es wurden vierzehn Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre in klinische Studien eingeschlossen. Es wurde kein Unterschied bezüglich der Sicherheit zwischen jugendlichen und erwachsenen Patienten mit ho-

mozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha bei Kindern und Jugendlichen mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie wurden nicht belegt.

Ältere Patienten

Von den 18.546 Patienten, die in doppelblinden klinischen Studien mit Repatha behandelt wurden, waren 7.656 (41,3 %) ≥ 65 Jahre alt, während 1.500 (8,1 %) ≥ 75 Jahre alt waren. Insgesamt wurde kein Unterschied in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet.

Immunogenität

In klinischen Studien wurden 0,3 % der Patienten (48 von 17.992 Patienten, die mit mindestens einer Repatha-Dosis behandelt wurden, mit positivem Befund auf die Bildung von bindenden Antikörpern getestet. Die Patienten, deren Seren mit positivem Befund auf bindende Antikörper getestet wurden, wurden weitergehend auf neutralisierende Antikörper untersucht. Keiner der Patienten wurde mit positivem Befund auf neutralisierende Antikörper getestet. Das Vorhandensein von bindenden Anti-Evolocumab-Antikörpern hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil, das klinische Ansprechen oder die Sicherheit von Repatha.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51-59 63225 Langen Tel: +49 6103 77 0 Fax: +49 6103 77 1234 Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In tierexperimentellen Studien mit Expositionen, die bis zu 300-fach höher waren als bei Patienten, die mit Repatha 420 mg einmal monatlich behandelt wurden, wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Repatha. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und es sollten nach Bedarf Supportivmaßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10AX13

Wirkmechanismus

Evolocumab bindet selektiv an PCSK9 und verhindert die Bindung von zirkulierendem PCSK9 an den Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor (LDLR) auf der Leberzelloberfläche; dadurch unterbindet es den PCSK9-vermittelten Abbau des LDLR. Ansteigende LDLR-Spiegel in der Leber führen zu assoziierten Senkungen des LDL-Cholesterins (LDL-C) im Serum.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien senkte Repatha ungebundenes PCSK9, LDL-C, TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C und ApoA1 bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie.

Eine einzelne subkutane Anwendung von 140 mg oder 420 mg Repatha resultierte in einer maximalen Unterdrückung von zirkulierendem ungebundenem PCSK9 nach 4 Stunden, gefolgt von einer Abnahme von LDL-C, welches als Reaktion einen mittleren Nadir nach 14 bzw. 21 Tagen erreichte. Die Änderungen von ungebundenem PCSK9 und Serum-Lipoproteinen waren nach Absetzen von Repatha reversibel. Während der Auswaschphase von Evolocumab wurde kein Anstieg von ungebundenem PCSK9 oder LDL-C über den Ausgangswert beobachtet, was nahelegt, dass keine kompensierenden Mechanismen zur Erhöhung der Produktion von PCSK9 und LDL-C während der Behandlung auftreten.

Subkutane Behandlungsschemata von 140 mg alle zwei Wochen und 420 mg einmal monatlich waren bezüglich der durchschnittlichen LDL-C-Senkung (Mittelwerte in Wochen 10 und 12) gleichwertig und ergaben -72 bis -57 % des Ausgangswerts im Vergleich mit Placebo. Die Behandlung mit Repatha ergab eine ähnliche Absenkung des LDL-C, wenn es allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet wurde.

Klinische Wirksamkeit bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie

Mit Repatha wurde bereits ab Woche 1 eine LDL-C-Absenkung um etwa 55 % bis 75 % erreicht und während der Langzeit-

therapie aufrechterhalten. In der Regel wurde das maximale Ansprechen innerhalb von ein bis zwei Wochen mit Dosierungen von 140 mg alle zwei Wochen und 420 mg einmal monatlich erreicht. Repatha war bei allen Subgruppen im Vergleich zu Placebo und Ezetimib wirksam, wobei keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen beobachtet wurden, wie Alter, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Region, Body-Mass-Index, „National Cholesterol Education Program“-Risiko, aktueller Raucherstatus, Ausgangs-Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit (CHD), frühes CHD-Risiko in der Familienanamnese, Glucose-toleranz-Status (d. h. Diabetes mellitus Typ 2, metabolisches Syndrom oder keines von beiden), Bluthochdruck, Statindosis und -wirkstärke, Ausgangswert von ungebundenem PCSK9, Ausgangswert von LDL-C und Ausgangswert von Triglyzeriden (TG).

Bei 80–85 % aller Patienten mit primärer Hyperlipidämie, die mit einer von beiden Dosen behandelt wurden, zeigte Repatha eine ≥ 50 %ige LDL-C-Senkung im Mittel in den Wochen 10 bis 12. Bis zu 99 % der Patienten, die mit einer von beiden Repatha-Dosen behandelt wurden, erreichten ein LDL-C von $< 2,6$ mmol/l, und bis zu 95 % erreichten ein LDL-C von $< 1,8$ mmol/l im Mittel in den Wochen 10 bis 12.

Kombination mit einem Statin und einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien

LAPLACE-2 war eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie über 12 Wochen bei 1.896 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die randomisiert wurden, um Repatha in Kombination mit Statinen (Rosuvastatin, Simvastatin oder Atorvastatin) zu erhalten. Repatha wurde in der Rosuvastatin- und der Simvastatin-Gruppe mit Placebo und in der Atorvastatin-Gruppe mit Placebo und Ezetimib verglichen.

Repatha senkte signifikant LDL-C vom Ausgangswert auf die Mittelwerte in Wochen 10 und 12 gegenüber Placebo in den Rosuvastatin- und Simvastatin-Gruppen und gegenüber Placebo und Ezetimib in der Atorvastatin-Gruppe ($p < 0,001$). Repatha senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C vom Ausgangswert auf die Mittelwerte in Wochen 10 und 12 gegenüber Placebo in den Rosuvastatin- und Simvastatin-Gruppen ($p < 0,05$) und senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 und Lp(a) gegenüber Placebo und Ezetimib in der Atorvastatin-Gruppe ($p < 0,001$) (siehe Tabellen 2 und 3 auf Seite 4).

RUTHERFORD-2 war eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 12 Wochen bei 329 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die lipidsenkende Therapien erhielten. Repatha senkte signifikant LDL-C vom Ausgangswert auf die Mittelwerte in Wochen 10 und 12 gegenüber Placebo ($p < 0,001$). Repatha senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C und ApoA1 vom Ausgangs-

wert auf die Mittelwerte in Wochen 10 und 12 gegenüber Placebo ($p < 0,05$) (siehe Tabelle 2 auf Seite 4).

Patienten mit Statintoleranz

GAUSS-2 war eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Ezetimib-kontrollierte Studie über 12 Wochen bei 307 Patienten, die eine Statin-Intoleranz hatten oder eine wirksame Dosis eines Statins nicht vertrugen. Repatha senkte signifikant LDL-C im Vergleich mit Ezetimib ($p < 0,001$). Repatha senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 und Lp(a) vom Ausgangswert auf die Mittelwerte in Wochen 10 und 12 gegenüber Ezetimib ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 3 auf Seite 4).

Behandlung in Abwesenheit eines Statins

MENDEL-2 war eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo- und Ezetimib-kontrollierte Studie mit Repatha über 12 Wochen bei 614 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie. Repatha senkte signifikant LDL-C vom Ausgangswert auf die Mittelwerte in Wochen 10 und 12 gegenüber Placebo und Ezetimib ($p < 0,001$). Repatha senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 und Lp(a) vom Ausgangswert auf die Mittelwerte in Wochen 10 und 12 gegenüber Placebo und Ezetimib ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 3 auf Seite 4).

Langzeitwirksamkeit bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie

DESCARTES war eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 52 Wochen bei 901 Patienten mit Hyperlipidämie, die nur eine diätetische Therapie, Atorvastatin oder eine Kombination von Atorvastatin und Ezetimib erhielten. Repatha 420 mg einmal monatlich senkte signifikant LDL-C vom Ausgangswert bis Woche 52 gegenüber Placebo ($p < 0,001$). Die Wirkungen der Behandlung konnten über 1 Jahr aufrechterhalten werden, was durch Absenkung von LDL-C von Woche 12 bis Woche 52 nachgewiesen wurde. Die Absenkung von LDL-C vom Ausgangswert auf den Wert in Woche 52 war gegenüber Placebo über die lipidsenkenden Basistherapien, die für LDL-C und kardiovaskuläre Risiken optimiert waren, konsistent.

Repatha senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C und ApoA1 in Woche 52 gegenüber Placebo ($p < 0,001$) (Tabelle 4 auf Seite 4).

OSLER und OSLER-2 sind zwei noch andauernde, randomisierte, kontrollierte, offene Verlängerungsstudien zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Repatha bei Patienten, die die Behandlung in einer Vorläuferstudie abgeschlossen haben. In jeder Verlängerungsstudie wurden Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, um im ersten Jahr der Studie entweder Repatha plus Standardtherapie (Evolocumab-Gruppe) oder Standardtherapie allein (Kontrollgruppe) zu erhalten. Am Ende des ersten Jahres (Woche 52 in OSLER und Woche 48 in OSLER-2) war es Patienten erlaubt, in die

Tabelle 2: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu den Mittelwerten in Wochen 10 und 12 (% , 95 % KI)

Studie	Dosierungsschema	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-Verhältnis (%)	ApoB/ApoA1-Verhältnis (%)
LAPLACE-2 (HMD) (Rosuvastatin-, Simvastatin- & Atorvastatin-Gruppen kombiniert)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75, -69)	-60 ^b (-63, -58)	-56 ^b (-58, -53)	-41 ^b (-43, -39)	-30 ^b (-35, -25)	-18 ^b (-23, -14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, -13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, -42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-22 ^b (-29, -16)	8 ^b (4, 12)	-22 ^b (-29, -15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

Legende: Q2W = einmal alle zwei Wochen, QM = einmal monatlich, HMD = primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie; HeFH = heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; ^a p-Wert < 0,05 im Vergleich mit Placebo. ^b p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 3: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich mit Ezetimib bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu den Mittelwerten in Wochen 10 und 12 (% , 95 % KI)

Studie	Dosierungsschema	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-Verhältnis (%)	ApoB/ApoA1-Verhältnis (%)
LAPLACE-2 (HMD) (Atorvastatin-Gruppen kombiniert)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 ^c (-50, -37)	-34 ^c (-39, -30)	-34 ^c (-38, -30)	-23 ^c (-26, -19)	-30 ^c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, -23)	-38 ^c (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (Statin-intolerant)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (Behandlung in Abwesenheit eines Statins)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

Legende: Q2W = einmal alle zwei Wochen, QM = einmal monatlich, HMD = primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie, ^a p-Wert < 0,05 im Vergleich mit Ezetimib, ^b p-Wert < 0,001 im Vergleich mit Ezetimib, ^c nominaler p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Ezetimib.

Tabelle 4: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 52 (% , 95 % KI)

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

Legende: QM = einmal monatlich, ^a nominaler p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Placebo, ^b p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

Repatha-Phase einzutreten, in der alle Patienten Repatha offen für entweder weitere 4 Jahre (OSLER) oder 1 Jahr (OSLER-2) erhielten.

Insgesamt wurden 1.324 Patienten in OSLER eingeschlossen. Im Vergleich zur Kontrolle senkte Repatha 420 mg einmal monatlich signifikant LDL-C in Woche 12 und Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert (nominal $p < 0,001$). Behandlungseffekte wurden über 124 Wochen aufrechterhalten, wie durch die Senkung des LDL-C von Woche 12 in der Vorläuferstudie bis Woche 112 in der offenen Verlängerungsstudie nachgewiesen wurde. Insgesamt wurden 2.928 Patienten in OSLER-2 eingeschlossen. Im Vergleich zur Kontrolle senkte Repatha signifikant LDL-C in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert (nominal $p < 0,001$). Behandlungseffekte wurden aufrechterhalten, wie durch die Senkung des LDL-C von Woche 12 bis Woche 24 in der offenen Verlängerungsstudie nachgewiesen wurde. Repatha senkte im Vergleich zur Kontrolle (nominal $p < 0,001$) signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C und ApoA1 von Studienbeginn bis zur Woche 52 in OSLER bzw. Woche 24 in OSLER-2. LDL-C und andere Lipidparameter kehrten innerhalb von 12 Wochen nach Absetzen von Repatha zu Beginn von OSLER oder OSLER-2 ohne Hinweise auf ein Überschießen auf den Ausgangswert zurück.

TAUSSIG ist eine noch andauernde multizentrische, offene 5-Jahres-Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Repatha, als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie einschließlich homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Insgesamt 102 Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie und 96 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in TAUSSIG eingeschlossen. In der Studie wurden alle Patienten initial mit Repatha 420 mg einmal monatlich behandelt außer jenen, die bei Studieneinschluss eine Apherese erhielten und mit

Repatha 420 mg einmal alle zwei Wochen begannen. Die Dosierungshäufigkeit bei Patienten, die keine Apherese erhielten, konnte, basierend auf dem LDL-C-Ansprechen und den PCSK9-Spiegeln, auf bis zu 420 mg einmal alle zwei Wochen titriert werden. Die Langzeitanwendung von Repatha zeigte einen dauerhaften Behandlungseffekt, der durch die Senkung von LDL-C bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie (Tabelle 5) nachgewiesen wurde.

Änderungen von anderen Lipidparametern (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C und ApoB/ApoA1) zeigten ebenfalls eine dauerhafte Wirkung der Langzeitanwendung von Repatha bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie.

Die Langzeitsicherheit von dauerhaft sehr niedrigen LDL-C-Spiegeln (d. h. $< 0,65$ mmol/l [< 25 mg/dl]) ist noch nicht erwiesen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Sicherheitsprofilen bei Patienten mit LDL-C-Spiegeln $< 0,65$ mmol/l und bei jenen mit höherem LDL-C gibt, siehe Abschnitt 4.8.

Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie

TESLA war eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 12 Wochen bei 49 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 12 bis 65 Jahren. Repatha 420 mg einmal monatlich als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Therapien (z. B. Statine, Gallensäurebinder) senkte signifikant die Werte von LDL-C und ApoB in Woche 12 gegenüber Placebo ($p < 0,001$) (Tabelle 6). Änderungen von anderen Lipidparametern (TC, non-HDL-C, TC/HDL-C und ApoB/ApoA1) zeigten ebenfalls einen Behandlungseffekt der Anwendung von Repatha bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

Langzeitwirksamkeit bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

In TAUSSIG zeigte die Langzeitanwendung von Repatha einen dauerhaften Behandlungseffekt, der mit einer Senkung von

LDL-C um etwa 20 % bis 30 % bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die keine Apherese erhielten, und um etwa 15 % bis 25 % bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die Apherese erhielten (Tabelle 7 auf Seite 6), nachgewiesen wurde. Änderungen von anderen Lipidparametern (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C und ApoB/ApoA1) zeigten ebenfalls eine dauerhafte Wirkung bei der Langzeitanwendung von Repatha bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Senkungen des LDL-C und Änderungen von anderen Lipidparametern bei 13 jugendlichen Patienten (Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie sind mit jenen in der Gesamtpopulation der Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vergleichbar.

Auswirkung auf die atherosklerotische Krankheitslast

Die Auswirkungen von 420 mg Repatha einmal monatlich auf die atherosklerotische Krankheitslast, gemessen durch intravaskulären Ultraschall (*intravascular ultrasound*, IVUS), wurden in einer 78-wöchigen doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei 968 Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit stabiler, optimaler Statintherapie untersucht. Repatha verminderte sowohl den Anteil des Plaquevolumens (*percent atheroma volume*, PAV; 1,01 % [95 % KI 0,64; 1,38], $p < 0,0001$) als auch das Gesamtplaquevolumen (*total atheroma volume*, TAV; 4,89 mm³ [95 % KI 2,53; 7,25], $p < 0,0001$) im Vergleich zu Placebo. Eine atherosklerotische Regression wurde bei 64,3 % (95 % KI 59,6; 68,7) bzw. 47,3 % (95 % KI 42,6; 52,0) der Patienten, die entweder Repatha oder Placebo erhielten, anhand des PAV beobachtet. Anhand des TAV wurde eine atherosklerotische Regression bei 61,5 % (95 % KI 56,7; 66,0) bzw. 48,9 % (95 % KI 44,2; 53,7) der Patienten beobachtet, die entweder Repatha oder Placebo erhielten. Die Studie untersuchte nicht die Korrelation zwischen der Regres-

Tabelle 5: Wirkung von Repatha auf LDL-C bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie – mediane prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 36 der offenen Verlängerungsstudie

Patientenpopulation (N)	OLE Woche 12 (n = 16)	OLE Woche 24 (n = 8)	OLE Woche 36 (n = 5)
Schwere FH (N = 102)	-47	-45	-48

Legende: OLE = offene Verlängerungsstudie (open-label extension), N (n) = Anzahl auswertbarer Patienten (N) und Patienten mit beobachteten LDL-Werten zu bestimmten geplanten Visiten (n) im Interims-Analysensatz der Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie.

Tabelle 6: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich mit Placebo bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 12 (%; 95 % KI)

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

Legende: HoFH = homozygote familiäre Hypercholesterinämie, QM = einmal monatlich, ^a nominaler p-Wert $< 0,001$ im Vergleich zu Placebo, ^b p-Wert $< 0,001$ im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 7: Wirkung von Repatha auf LDL-C bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 36 der offenen Verlängerungsstudie

Patientenpopulation (N)	OLE Woche 12	OLE Woche 24	OLE Woche 36
HoFH (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Non-Apherese (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Apherese (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Legende: OLE = offene Verlängerungsstudie (open-label extension), N (n) = Anzahl auswertbarer Patienten (N) und Patienten mit beobachteten LDL-Werten an bestimmten geplanten Visiten (n) im Interims-Analysensatz homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

Tabelle 8: Wirkung von Repatha auf gravierende kardiovaskuläre Ereignisse

	Placebo (N = 13.780) n (%)	Repatha (N = 13.784) n (%)	Hazard Ratio ^a (95% KI)	p-Wert ^b
MACE+ (Zusammensetzung aus MACE, koronarer Revaskularisierung oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris)	1.563 (11,34)	1.344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
MACE (Zusammensetzung aus CV- Tod, MI oder Schlaganfall)	1.013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Kardiovaskulärer Tod	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Mortalität jeglicher Ursache	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
Myokardinfarkt (tödlich/nicht tödlich)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001 ^c
Schlaganfall (tödlich/nicht tödlich) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101 ^c
Koronare Revaskularisierung	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001 ^c
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

^a Basierend auf einem Cox-Modell, stratifiziert durch die Randomisierungs-Stratifizierungsfaktoren, die mit IVRS gesammelt wurden.

^b 2-seitiger Log-Rank-Test, stratifiziert durch die Randomisierung-Stratifizierung-Faktoren, die mit IVRS gesammelt wurden.

^c Nominale Signifikanz.

^d Der Behandlungseffekt bezüglich eines Schlaganfalls war bedingt durch eine Reduktion des Risikos für einen ischämischen Schlaganfall; es gab keinen Effekt auf hämorrhagischen oder ungeklärten Schlaganfall.

^e Die Einschätzung der Zeit bis zur Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris erfolgte *ad-hoc*.

sion der atherosklerotischen Erkrankung und kardiovaskulären Ereignissen.

Reduktion des Risikos einer kardiovaskulären Erkrankung bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung

Die Outcome-Studie von Repatha (FOURIER) war eine randomisierte, ereignisorientierte, doppelblinde Studie bei 27.564 Patienten im Alter zwischen 40 und 86 Jahren (mittleres Alter 62,5 Jahre) mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer (*cardiovascular*, CV) Erkrankung: 81 % hatten eine Vorgeschichte eines Myokardinfarkts (*myocardial infarction*, MI), 19 % hatten eine Vorgeschichte eines Schlaganfalls und 13 % hatten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Über 99 % der Patienten erhielten eine mäßig- bis hochintensive Statintherapie und mindestens ein weiteres kardiovaskuläres Arzneimittel wie z. B. Thrombozytenaggregationshemmer, Betablocker, ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-Rezeptorblocker; das mediane (Q1; Q3) LDL-C vor Studienbeginn lag bei 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). Das absolute CV-Risiko war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen und alle Patienten hatten zusätzlich zum Indexereignis mindestens 1 Hauptrisikofaktor oder 2 geringere CV-Risikofaktoren: 80 % hatten Hypertonie, 36 % hatten Diabetes mellitus und 28 % waren Raucher mit täglichem Nikotinkonsum. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zur Behandlung mit

entweder Repatha (140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg jeden Monat) oder Placebo randomisiert. Die mittlere Dauer der Patientennachbeobachtung lag bei 26 Monaten.

Eine beträchtliche Senkung des LDL-C wurde im Verlauf der Studie beobachtet, die einen medianen LDL-C-Wertebereich zwischen 0,8 und 0,9 mmol/l bei jeder Untersuchung erreichte; 25 % der Patienten erreichten eine LDL-C-Konzentration, die niedriger als 0,5 mmol/l war. Trotz der sehr niedrigen LDL-C-Level, die erreicht wurden, wurden keine neuen Sicherheitsaspekte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8); die Häufigkeiten einer neu aufgetretenen Diabetes und von kognitiven Ereignissen waren zwischen Patienten, die LDL-C-Werte < 0,65 mmol/l erreichten, und denen mit höherem LDL-C vergleichbar.

Repatha senkte signifikant das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, die als die Zusammensetzung der Zeit bis zum ersten Auftreten von CV-Tod, MI, Schlaganfall, koronarer Revaskularisierung oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris definiert waren (siehe Tabelle 8); die Kaplan-Meier-Kurven der primären und der sekundären zusammengesetzten Hauptendpunkte trennten sich nach ungefähr 5 Monaten (siehe Abbildung 1 auf Seite 7 für die MACE 3-Jahres-Kaplan-Meier-Kurve). Das relative Risiko der MACE-Zusammensetzung (CV-Tod, MI oder Schlaganfall) war signifikant um 20 % gesenkt. Der Be-

handlungseffekt war über alle Subgruppen (einschließlich Alter, Art der Erkrankung, Ausgangswert des LDL-C, Ausgangswert der Statin-Intensität, Ezetimib-Anwendung und Diabetes) gleich und war geprägt durch eine Senkung des Risikos eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls und koronarer Revaskularisierung; kein signifikanter Unterschied wurde bei kardiovaskulärer oder Mortalität jeglicher Ursache beobachtet, allerdings war die Studie nicht konzipiert, solche Unterschiede zu ermitteln.

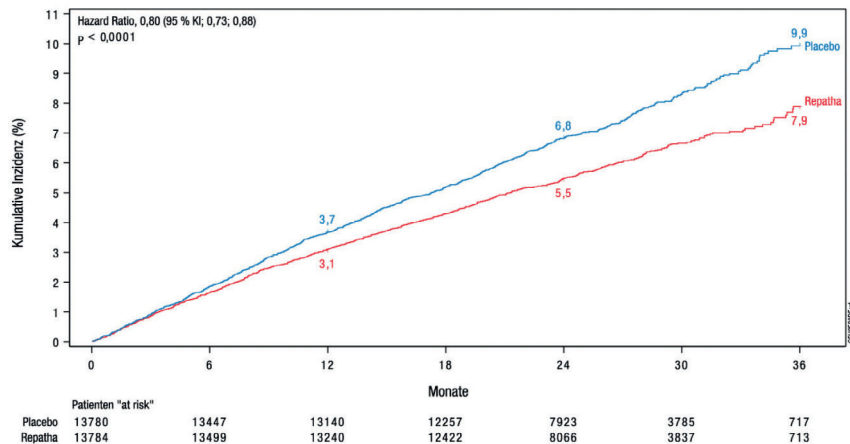
Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Repatha eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von gemischter Dyslipidämie gewährt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Repatha eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von erhöhtem Cholesterin gewährt.

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Repatha bei Kindern und Jugendlichen vor. Vierzehn Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in klinische Studien eingeschlossen. Es wurden insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen ju-

Abbildung 1: Zeit bis zu einem MACE-Ereignis (Zusammensetzung aus CV-Tod, MI oder Schlaganfall); 3-Jahres-Kaplan-Meier-Kurve



gendlichen und erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet.

Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach einer einzelnen subkutanen Dosis von 140 mg oder 420 mg Repatha, die bei gesunden Erwachsenen angewendet wurde, wurden nach 3 bis 4 Tagen im Serum mediane Spitzenkonzentrationen erreicht. Die Anwendung einer einzelnen subkutanen Dosis von 140 mg ergab ein mittleres C_{max} (SD) von 13,0 (10,4) µg/ml und eine mittlere AUC_{last} (SD) von 96,5 (78,7) Tag•µg/ml. Die Anwendung einer einzelnen subkutanen Dosis von 420 mg ergab eine mittlere C_{max} (SD) von 46,0 (17,2) µg/ml und eine mittlere AUC_{last} (SD) von 842 (333) Tag•µg/ml. Drei subkutane Dosen von 140 mg waren bioäquivalent zu einer einzelnen subkutanen Dosis von 420 mg. Die absolute Bioverfügbarkeit nach subkutaner Dosierung von 72% wurde mithilfe von pharmakokinetischen Modellen bestimmt.

Nach einer einzelnen intravenösen Dosis von 420 mg Repatha wurde das mittlere (SD) Steady-State-Verteilungsvolumen auf 3,3 (0,5) l geschätzt, was darauf hinweist, dass Evolocumab eine begrenzte Gewebeverteilung hat.

Biotransformation

Repatha ist als natives Immunglobulin ausschließlich aus Aminosäuren und Kohlenhydraten aufgebaut. Es ist unwahrscheinlich, dass es über den Mechanismus des hepatischen Metabolismus ausgeschieden wird. Es ist zu erwarten, dass die Metabolisierung und Elimination dem Weg des Abbaus von Immunglobulinen folgen und in der Degradierung zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren resultieren.

Elimination

Die effektive Halbwertszeit von Evolocumab wurde auf 11 bis 17 Tage geschätzt.

Bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die hochdosiertes Statin erhielten, war die sys-

temische Evolocumab-Exposition etwas geringer als bei Patienten mit niedrigen bis mittleren Statindosen (Verhältnis der AUC_{last} 0,74 [90% KI 0,29; 1,9]). Ein Anstieg der Clearance um etwa 20% ist teilweise durch eine durch Statine vermittelte Erhöhung der Konzentration von PCSK9 bedingt, was keine unerwünschten Einflüsse auf die pharmakodynamische Wirkung von Evolocumab auf Lipide hatte. Pharmakokinetische Populationsanalysen wiesen nicht auf relevante Unterschiede von Evolocumab-Serumkonzentrationen bei hypercholesterinämischen Patienten (nicht-familiäre Hypercholesterinämie oder familiäre Hypercholesterinämie) hin, die begleitend Statine einnahmen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die mittlere (SD) systemische Clearance nach einer einzelnen intravenösen Dosis von 420 mg wurde auf 12 (2) ml/h geschätzt. In klinischen Studien mit wiederholten subkutanen Dosierungen über 12 Wochen wurden, mit Dosierungsschemata von 140 mg und höher, dosisproportionale Expositionsanstiege beobachtet. Eine etwa zwei- bis dreifache Akkumulation wurde bei Serum-Talkonzentrationen nach Dosierungen von 140 mg alle zwei Wochen (C_{min} [SD] 7,21 [6,6]) oder nach monatlich angewendeten Dosierungen von 420 mg (C_{min} [SD] 11,2 [10,8]) beobachtet und Serum-Talkonzentrationen erreichten ein Steady-State bis 12 Wochen nach der Dosierung.

Es wurden über einen Zeitraum von 124 Wochen keine zeitabhängigen Änderungen der Serumkonzentrationen beobachtet.

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung erforderlich. Pharmakokinetische Populationsanalysen von zusammengeführten Daten aus klinischen Studien mit Repatha zeigten keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Evolocumab bei Patienten mit geringer oder mäßiger Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten, deren Nierenfunktion nicht gestört war. Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Repatha bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) erforderlich. Einzelne subkutane Dosen von 140 mg Repatha wurden bei 8 Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung, 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und 8 gesunden Probanden untersucht. Im Vergleich zu gesunden Probanden erwiesen sich die Evolocumab-Expositionen als um etwa 40–50% niedriger. Ausgangswerte von PCSK9-Spiegeln sowie Ausmaß und Zeitverlauf der PCSK9-Neutralisierung aber waren bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung und gesunden Freiwilligen ähnlich. Dies resultierte in einem ähnlichen Zeitverlauf und einem ähnlichen Ausmaß der absoluten LDL-C-Senkung. Repatha wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Körpergewicht

Körpergewicht war eine signifikante Kovariate bei der PK-Populationsanalyse mit einem Einfluss auf die Talkonzentration von Evolocumab, jedoch gab es keinen Einfluss auf die Senkung des LDL-C. Nach wiederholter subkutaner Anwendung von 140 mg alle 2 Wochen waren die Talkonzentrationen in Woche 12 147% höher bzw. 70% niedriger bei Patienten mit 69 kg bzw. 93 kg als die des typischen 81 kg schweren Patienten. Ein geringerer Einfluss des Körpergewichts wurde bei wiederholten subkutanen Evolocumab-Dosierungen von 420 mg monatlich beobachtet.

Andere besondere Populationen

Pharmakokinetische Populationsanalysen legen nahe, dass keine Dosisanpassungen nach Alter, ethnischer Zugehörigkeit oder Geschlecht erforderlich sind. Die Pharmakokinetik von Evolocumab wurde durch das Körpergewicht ohne relevante Wirkungen auf die LDL-C-Senkung beeinflusst. Daher sind keine Dosisanpassungen im Hinblick auf das Körpergewicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Hamstern war Evolocumab bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten, nicht kanzerogen. Das mutagene Potential von Evolocumab ist nicht untersucht worden.

Bei Hamstern und Javaneraffen wurde bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten, keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet.

Bei Javaneraffen wurden bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten, keine Wirkungen auf die embryofetale oder postnatale Entwicklung (bis zum Alter von 6 Monaten) beobachtet.

Abgesehen von einer verringerten T-Zell-abhängigen Antikörperantwort bei mit Schlitzschnecken-Hämocyanin (keyhole limpet hemocyanin, KLH) immunisierten Javaneraffen nach 3 Monaten Evolocumab-Behandlung, wurden keine unerwünschten Wirkun-

gen bei Hamstern (bis zu 3 Monaten) und Javaneraffen (bis zu 6 Monaten) bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten, beobachtet. Die beabsichtigten pharmakologischen Wirkungen von erniedrigtem Serum-LDL-C und Gesamtcholesterin wurden in diesen Studien beobachtet und waren nach Behandlungsende reversibel.

In Kombination mit Rosuvastatin über 3 Monate wurden keine unerwünschten Wirkungen bei Javaneraffen bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die 420 mg Evolocumab einmal monatlich erhielten, beobachtet. Die Senkung von Serum-LDL-C und Gesamtcholesterin war stärker ausgeprägt als zuvor mit Evolocumab allein beobachtet und war nach Behandlungsende reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Prolin
Essigsäure 99 %
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Repatha 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
3 Jahre.

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone
2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren.

Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann Repatha in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) aufbewahrt werden und muss innerhalb von 1 Monat verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen

1 ml Lösung in einem Fertigpen zum Einmalgebrauch, hergestellt aus Glas Typ I, mit einer 27 Gauge-Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl.

Die Nadelschutzkappe des Fertigpens ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat, siehe Abschnitt 4.4) hergestellt.

Packungsgrößen mit einem, zwei, drei oder einer Multipackung mit sechs (3 × 2) Fertigpen(s).

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone

Eine 3,5 ml Lösung in einer Patrone zum Einmalgebrauch, hergestellt aus einem zyklischen Olefin-Polymer mit Septum und Kolben aus Elastomer als Kontaktmaterial für das Arzneimittel sowie einer Kunststoffkappe. Die vorgefüllte Patrone ist mit einer ausziehbaren Schraubvorrichtung ausgestattet. Das Patronenelement ist zusammen mit einer Anwendungseinheit verpackt. Der Fluidkanal in der Anwendungseinheit ist aus rostfreiem Stahl und DEHP-freiem Polyvinylchlorid hergestellt, mit einer 29 Gauge-Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl. Die Anwendungseinheit enthält Silberoxid-Zink-Batterien und ist mit einer selbstklebenden Folie aus Polyesterband mit einem Acrylatklebstoff ausgestattet. Die Anwendungseinheit ist ausschließlich zur Anwendung mit dem mitgelieferten 3,5 ml-Patronenelement vorgesehen.

Packungsgrößen mit einer Patrone/einem automatischen Minidosierer oder eine Multipackung mit drei (3 × 1) Patronen/automatischen Minidosierern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung muss die Lösung kontrolliert werden. Die Lösung darf nicht injiziert werden, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte das Arzneimittel vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreichen. Den gesamten Inhalt injizieren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/15/1016/002–1 Fertigpen
EU/1/15/1016/003–2 Fertigpens
EU/1/15/1016/004–3 Fertigpens
EU/1/15/1016/005–6 (3 × 2) Fertigpens (Multipackung)

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone

EU/1/15/1016/006–1 Patrone mit beige-packtem automatischen Minidosierer
EU/1/15/1016/007–3 (3 × 1) Patronen mit beige-packten automatischen Minidosierern (Multipackung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Juli 2015

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2018

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Packung mit 2 Fertigpens
Packung mit 6 (3 × 2) Fertigpens
Packung mit 1 Patrone und automatischem Minidosierer.
Packung mit 3 (3 × 1) Patronen und 3 (3 × 1) automatischen Minidosierern

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AMGEN GmbH
Riesstraße 24
80992 München
Tel.: 089 149096 0
Fax: 089 149096 2000
www.amgen.de

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt