



瑞百安注射液

Repatha® Solution for Injection (evolocumab)

衛部菌疫輸字第 001033 號

限由醫師使用

版本日期 2022-10-26

1 性狀

Evolocumab 為人類免疫球蛋白 G2 (immunoglobulin G2 ; IgG2) 的單株抗體，可結合至人類 proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9)。Evolocumab 的分子量 (MW) 約為 144 kDa，是由基因工程哺乳類動物 (中國倉鼠卵巢) 細胞製造。

1.1 有效成分及含量

每 1 mL 單劑量預充填針筒與單劑量預充填 SureClick® 注射筆含有 140 mg evolocumab。

1.2 賦形劑

醋酸 (1.2 mg)、聚山梨醇酯 80 (0.1 mg)、脯胺酸 (25 mg)，以及符合美國藥典的注射用水。可能使用氫氧化鈉調整 pH 值至 5.0。

1.3 劑型

注射液。

1.4 藥品外觀

REPATHA 是無菌、無防腐劑、澄清至乳白狀、無色至淡黃色的皮下注射溶液。

2 適應症

REPATHA 可用於：

- 對於已確診心血管疾病的成年病人，可降低心肌梗塞、中風及冠狀動脈血管重建術的風險
- 可單獨使用或併用其他降低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 藥物，作為飲食外的輔助治療以降低原發性高脂血症 (包含異合子家族性高膽固醇血症 [HeFH]) 成人病人之 LDL-C
- 作為飲食及併用其他降低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 藥物的輔助治療，以降低 10 歲以上異合子家族性高膽固醇血症 (HeFH) 兒童及青少年病人之 LDL-C

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 建議劑量

- 對於已確診心血管疾病或原發性高脂血症的成年病人：
 - REPATHA 的建議劑量為每 2 週一次 140 mg 或每月一次 420 mg 皮下注射 [請見用法及用量 (3.1.3)]。
 - 改變用法用量時，應在原先排定的下一次回診治療日，使用新治療時程的第一劑。
- 對於 10 歲以上的 HeFH 兒童及青少年病人：
 - REPATHA 的建議劑量為每 2 週一次 140 mg 或每月一次 420 mg 皮下注射 [請



見用法及用量 (3.1.3)]。

- 改變用法用量時，應在原先排定的下一次回診治療日，使用新治療時程的第一劑。

- 視臨床需要評估 LDL-C。REPATHA 降 LDL 的效果最早可在開始使用後 4 週內測得。
- 在監測使用每月一次 420 mg REPATHA 病人的 LDL-C 時，必須注意在兩次給藥期間 LDL-C 可能出現差異；建議在下一次用藥時間之前測量 LDL-C [請見臨床試驗資料 (12)]。

3.1.2 錯過劑量

若忘記注射一次劑量：

- 在錯過劑量 7 天內，應指示病人注射 REPATHA，並仍沿用原有的用藥時程。
- 在錯過劑量 7 天之後：
 - 若為兩週一次的劑量，應指示病人等到原訂的下一次用藥時間再注射。
 - 若為每月一次的劑量，應指示病人盡快施打藥物，並依當次日期開始新的用藥時程。

3.1.3 重要用法說明

- 請告知對乳膠過敏的病人，單劑量玻璃預充填針筒和單劑量預充填注射筆的針頭蓋含有乾燥天然橡膠 (一種乳膠衍生物)，對乳膠過敏者可能產生過敏反應 [請見警語及注意事項 (5.1)]。
- 應依據使用說明訓練病人及/或照護者，教導其如何準備與施打 REPATHA，並指示病人及/或照護者應於每次使用 REPATHA 時閱讀使用說明並確實遵守。
- 若從冰箱中取出 REPATHA，使用前，將 REPATHA 預充填注射筆或針筒放置至少 30 分鐘使其回復至室溫 [請見包裝及儲存 (13.3)]。
- 注射前檢查 REPATHA 是否有微粒或變色。REPATHA 溶液為澄清至乳白狀，無色至淡黃色。如果溶液混濁、變色或有微粒切勿使用。
- 以皮下注射方式將 REPATHA 注射於皮膚沒有觸痛、瘀青、發紅或變硬的腹部、大腿或上臂。請避免注射在有疤痕或妊娠紋的部位。
- 每次注射時，應變更注射部位。
- REPATHA 420 mg 的用法：
 - 以 3 支單劑量預充填注射筆或單劑量預充填針筒，在 30 分鐘內連續注射。

3.2 調製方式

不適用。

4 禁忌

REPATHA 禁用於對 evolocumab 或 REPATHA 其中任何賦形劑有嚴重過敏病史的病人。接受 REPATHA 治療的病人曾發生嚴重過敏反應 (包括血管性水腫) [請見警語及注意事項 (5.1)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

過敏反應

接受 REPATHA 治療的病人曾發生包括血管性水腫等過敏反應。如果出現嚴重過敏反應的症候或症狀，請停止 REPATHA 治療，依據標準照護進行治療，並監測直到症候及症狀緩解。REPATHA 禁用於對 evolocumab 或 REPATHA 其中任何賦形劑有嚴重過敏病史的病人 [請見禁忌 (4)]。

單劑量玻璃預充填針筒和單劑量預充填注射筆的針頭蓋含有乾燥天然橡膠 (一種乳膠衍生物) , 對乳膠過敏者可能產生過敏反應。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險總結

現有懷孕女性使用 REPATHA 的臨床試驗和上市後通報相關資料, 仍不足以評估重大先天性缺陷、流產或其他母親或胎兒不良結果等藥物相關風險。在動物生殖試驗中, 當懷孕母猴在胎兒器官形成至分娩期間皮下注射 evolocumab, 其暴露劑量高達人類最大建議劑量每月一次 420 mg 的 12 倍時, 對於懷孕或新生兒/嬰兒發展未有影響。在另一個同屬 PCSK9 抑制劑抗體藥物的類似試驗中, 當出生前暴露於該藥物所有評估的劑量, 幼猴體內皆觀察到體液免疫抑制現象。幼猴出現免疫抑制現象時的藥物暴露量大於臨床預期的暴露量。尚未評估幼猴受 evolocumab 影響的免疫抑制現象。在幼猴出生時的血清中出現濃度可測得的 evolocumab, 且濃度與母體血清相近, 代表 evolocumab 和其他 IgG 抗體一樣可通過胎盤屏障。單株抗體通過胎盤的量會逐漸增加, 尤其是臨近生產前。因此, evolocumab 可能會由母親傳給發育中的胎兒。

特定族群發生重大先天缺陷和流產的估計背景風險未知。在美國一般族群中, 臨床確認的懷孕發生重大先天缺陷和流產的預估背景風險分別為 2-4% 和 15-20%。

資料

動物資料

懷孕馬來猴在胎兒器官形成至分娩期間接受每 2 週一次皮下注射 evolocumab 50 mg/kg, 依據血漿 AUC 估算相當於人類建議劑量每 2 週一次 140 mg 及每月一次 420 mg 的 30 倍與 12 倍, 並未觀察到對胚胎-胎兒或產後發展 (最多至 6 個月齡) 的影響。Evolocumab 尚未進行幼猴的體液免疫檢測。

6.2 哺乳

風險總結

尚無資料顯示 evolocumab 是否會分泌至人類乳汁中、對接受哺乳嬰兒的影響, 或對母乳分泌的作用。人類 IgG 存在於人類乳汁中, 但已發表的資料顯示母乳抗體並不會大量進入新生兒和嬰兒血液循環。應考量哺乳對於發育和健康的效益、母親對 REPATHA 的臨床需求, 以及 REPATHA 或潛在母體狀況是否對哺乳嬰兒有不良作用。

6.4 小兒

已經確立 REPATHA 用於 10 歲以上 HeFH 兒童及青少年病人作為飲食和其他降 LDL-C 藥物外輔助治療的安全性及療效。REPATHA 用於該適應症的資料來自一項 24 週、隨機分配、安慰劑對照、雙盲試驗, 受試者為 HeFH 兒童及青少年病人。在試驗中, 104 名病人每月一次接受 REPATHA 420 mg 皮下注射, 53 名病人接受安慰劑; 39 名病人 (25%) 年齡為 10 至 11 歲 [請見副作用/不良反應 (8.2) 和臨床試驗資料 (12)]。

目前尚未確立 REPATHA 用於 10 歲以下 HeFH 兒科病人或其他類型高脂血症兒科病人的安全性與療效。

6.5 老年人

在對照試驗中，7656 名 (41%) 接受 REPATHA 治療的病人 ≥ 65 歲，1500 名 (8%) ≥ 75 歲。相較於年輕病人，這些病人的整體療效或安全性沒有差異，而且其他臨床經驗也尚未發現老年病人和年輕病人的治療反應有差異，但不能排除某些較年長的病人較為敏感的可能性。

6.6 肝功能不全

輕度至中度肝功能不全的病人 (Child-Pugh A 或 B) 無需調整劑量。目前尚無重度肝功能不全病人的資料 [請見藥物動力學特性 (11)]。

6.7 腎功能不全

腎功能不全的病人無需調整劑量 [請見藥物動力學特性 (11)]。

7 交互作用

在同時給予高強度 statin 類藥物的成人病人中觀察到 evolocumab 的 C_{max} 與 AUC 減少約 20%。但這些差異不具臨床意義。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在仿單其他章節內也有相關說明：

- 過敏反應 [請見警語及注意事項 (5.1)]

8.2 臨床試驗經驗

由於每個臨床試驗執行時的情況各異，一個藥品於臨床試驗的副作用發生率不能與另一個藥品於臨床試驗的副作用發生率直接比較，臨床試驗的副作用發生率也可能無法反應臨床實務觀察到的發生率。

原發性高脂血症成年病人的不良反應

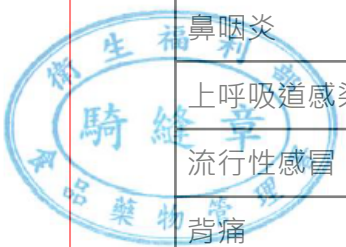
下列敘述中的資料是 REPATHA 使用在 8 項安慰劑對照試驗的情況，共 2651 名病人接受 REPATHA 治療，其中 557 名治療 6 個月，515 名治療 1 年 (治療期間中位數 12 週)。這些病人的平均年齡為 57 歲，其中 49% 為女性，85% 為白種人，6% 為黑人，8% 為亞裔，2% 為其他種族。

52 週對照試驗中的不良反應

在一項為期 52 週、雙盲、隨機分配、安慰劑對照試驗中，599 名病人接受每月一次 REPATHA 420 mg 皮下注射 [請見臨床試驗資料 (12)]。病人平均年齡為 56 歲 (範圍：22 至 75 歲)，23% 為 65 歲以上，52% 為女性，80% 為白種人，8% 為黑人，6% 為亞裔；6% 為西語裔。REPATHA 治療組發生率 3% 以上且高於安慰劑組的不良反應如表 1 所示。因不良反應而停用試驗藥物的病人，在 REPATHA 治療組為 2.2%，安慰劑組為 1%。導致停用 REPATHA 治療，且發生率高於安慰劑組的最常見不良反應為肌痛 (REPATHA 組和安慰劑組分別為 0.3% 和 0%)。

表 1、在 52 週試驗中，REPATHA 治療組發生率 $\geq 3\%$ 且高於安慰劑組的不良反應

安慰劑 (N = 302)	REPATHA (N = 599)
%	%



鼻咽炎	9.6	10.5
上呼吸道感染	6.3	9.3
流行性感冒	6.3	7.5
背痛	5.6	6.2
注射部位反應 [†]	5.0	5.7
咳嗽	3.6	4.5
尿道感染	3.6	4.5
鼻竇炎	3.0	4.2
頭痛	3.6	4.0
肌痛	3.0	4.0
頭暈	2.6	3.7
肌肉骨骼疼痛	3.0	3.3
高血壓	2.3	3.2
腹瀉	2.6	3.0
腸胃炎	2.0	3.0

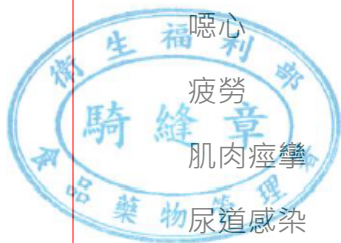
[†] 包括紅斑、疼痛、瘀青

7 項合併分析 12 週對照試驗中的不良反應

在 7 項合併分析、12 週、雙盲、隨機分配、安慰劑對照試驗中，993 名病人接受每 2 週一次 REPATHA 140 mg 皮下注射，1059 名病人接受每月一次 REPATHA 420 mg 皮下注射。病人平均年齡為 57 歲 (範圍：18 至 80 歲)，29% 為 65 歲以上，49% 為女性，85% 為白種人，5% 為黑人，9% 為亞裔；5% 為西語裔。在 REPATHA 治療組發生率 1% 以上且高於安慰劑組的不良反應如表 2 所示。

表 2、在合併分析 12 週試驗中，REPATHA 治療組發生率 $\geq 1\%$ 且高於安慰劑組的不良反應

	安慰劑 (N = 1224) %	REPATHA [†] (N = 2052) %
鼻咽炎	3.9	4.0
背痛	2.2	2.3
上呼吸道感染	2.0	2.1
關節疼痛	1.6	1.8



噁心	1.2	1.8
疲勞	1.0	1.6
肌肉痙攣	1.2	1.3
尿道感染	1.2	1.3
咳嗽	0.7	1.2
流行性感冒	1.1	1.2
挫傷	0.5	1.0

† 合併每 2 週一次 140 mg 與每月一次 420 mg

8 項合併分析對照試驗中的不良反應 (7 項 12 週試驗及 1 項 52 週試驗)

下列不良反應來自 1 項 52 週試驗及 7 項 12 週試驗的合併分析。在 8 項試驗中 REPATHA 暴露期間的平均數及中位數分別為 20 週及 12 週。

局部注射部位反應

REPATHA 治療組與安慰劑組的注射部位反應發生率分別為 3.2% 和 3.0%。最常見的注射部位反應為紅斑、疼痛及瘀青。REPATHA 治療組與安慰劑組的病人因局部注射部位反應而停止治療的比例分別為 0.1% 和 0%。

過敏反應

REPATHA 治療組與安慰劑組病人的過敏反應發生率分別為 5.1% 和 4.7%。最常見的過敏反應為皮疹 (REPATHA 組與安慰劑組分別為 1.0% 及 0.5%)、濕疹 (0.4% 及 0.2%)、紅斑 (0.4% 及 0.2%) 以及蕁麻疹 (0.4% 及 0.1%)。

心血管結果試驗中的不良反應

在一項雙盲、隨機分配、安慰劑對照的心血管結果試驗中，27,525 名病人接受至少一劑 REPATHA 或安慰劑 [請見臨床試驗資料 (12)]。這些病人的平均基期年齡為 62.5 歲 (範圍：40 至 86 歲)，45% 為 65 歲以上，9% 為 75 歲以上，25% 為女性，85% 為白種人，2% 為黑人及 10% 為亞裔；8% 為西語裔。病人接受中位數 24.8 個月的 REPATHA 或安慰劑；91% 的病人治療 ≥ 12 個月，54% 治療 ≥ 24 個月，5% 治療 ≥ 36 個月。

本試驗中 REPATHA 的安全性資料大致與上述原發性高脂血症病人 12 週及 52 週對照試驗的安全性資料相符。常見不良反應 (REPATHA 治療組發生率 > 5% 且頻率高於安慰劑組) 包括糖尿病 (REPATHA 組 8.8%，安慰劑組 8.2%)、鼻咽炎 (REPATHA 組 7.8%，安慰劑組 7.4%) 及上呼吸道感染 (REPATHA 組 5.1%，安慰劑組 4.8%)。

在基期無糖尿病的 16,676 名病人中，本試驗期間新發生糖尿病的比例在 REPATHA 組為 8.1%，安慰劑組為 7.7%。

HeFH 兒童及青少年病人的不良反應

在一項 24 週、隨機分配、安慰劑對照、雙盲試驗中，157 名 HeFH 兒童及青少年病人中有

104 名病人每月一次接受 REPATHA 420 mg 皮下注射 [請見臨床試驗資料 (12)]。平均年齡為 13.7 歲 (範圍：10 至 17 歲)，56% 為女性，85% 為白人，1% 為黑人，1% 為亞裔，13% 為其他；8% 為西語裔。常見不良反應 (REPATHA 治療組發生率 > 5% 且頻率高於安慰劑組) 包括：

- 鼻咽炎 (12% 及 11%)
- 頭痛 (11% 及 2%)
- 口咽疼痛 (7% 及 0%)
- 流行性感冒 (6% 及 4%)
- 上呼吸道感染 (6% 及 2%)

免疫生成性

如同所有的治療性蛋白質，有可能會有免疫生成性。檢測抗體的形成高度取決於測定法的敏感性與專一性。此外，測試中觀察到抗體 (包括中和性抗體) 陽性的發生率可能受數個因素影響，包括測試方法、樣本處理、樣本收集時間、併用藥物以及潛在的疾病。基於這些因素，將下述試驗的抗 REPATHA 抗體的發生率與在其他臨床試驗或抗其他產品抗體的發生率相比，可能會造成誤解。

曾以電化學發光橋接篩檢免疫分析法測定抗藥物結合抗體，由此測定評估 REPATHA 的免疫生成性。若病人血清經由篩檢免疫分析結果為陽性，則進行體外生物檢測是否有中和性抗體。

在安慰劑與活性對照臨床試驗中，接受至少一劑 REPATHA 治療的成人病人有 0.3% (17,992 名病人中有 48 名) 產生結合抗體的檢測結果為陽性。血清檢測結合抗體為陽性的病人進一步評估中和抗體；結果並沒有病人的中和性抗體檢測結果為陽性。

在臨床試驗中以 REPATHA 治療兒童及青少年病人，並未檢測出抗 evolocumab 抗體。

並無任何證據顯示抗藥物結合抗體的存在會影響 REPATHA 的藥物動力學特性、臨床反應或安全性。

8.3 上市後經驗

曾在 REPATHA 核准上市後的使用期間發現下列額外不良反應。由於這些反應是由不特定人數的族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與藥物的因果關係。

- 過敏反應：血管性水腫
- 類流感

9 過量

目前尚無資訊。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Evolocumab 為可結合至人類 PCSK9 的人類 IgG2。PCSK9 可與肝細胞表面的低密度脂蛋白受體 (LDLR) 結合，促使肝臟內的 LDLR 降解。藉由抑制 PCSK9 與 LDLR 的結合，evolocumab 可增加能用於清除血液中 LDL 的 LDLR 數量，進而降低 LDL-C 濃度。

10.2 藥效藥理特性

單次皮下注射給予 evolocumab 140 mg 或 420 mg 可抑制循環中未結合 PCSK9，在 4 小時達到最大抑制。當 evolocumab 濃度低於定量測定的下限時，未結合 PCSK9 的濃度會回到基期。注射單劑 140 mg evolocumab 2 週後和注射單劑 420 mg evolocumab 3 週後，LDL-C 濃度的降幅達到最大。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 臨床致癌性、致突變性、生育力損害

在一項倉鼠的終生試驗中評估 evolocumab 的致癌性，每 2 週給予 10、30、100 mg/kg 劑量。依據血漿 AUC 估算，給予最高劑量的全身暴露量，相當於人類建議劑量每 2 週一次 140 mg 及每月一次 420 mg 的 38 倍與 15 倍，並未出現任何 evolocumab 相關的腫瘤。目前尚未評估 evolocumab 導致突變的可能性。然而，不預期單株抗體會改變 DNA 或染色體。

在倉鼠的生育力和早期胚胎發育毒理學試驗中，每 2 週一次皮下注射 10、30、100 mg/kg evolocumab，在最高劑量下對生育力 (包括發情週期、精子分析、交配表現及胚胎發育) 未出現不良反應。依據血漿 AUC 估算，最高測試劑量的全身暴露量分別相當於人類建議劑量每 2 週一次 140 mg 及每月一次 420 mg 的 30 倍與 12 倍。此外，在為期 6 個月的慢性毒理學試驗中，給予性成熟的猴子每週一次皮下注射 3、30、300 mg/kg evolocumab，生育力的替代指標 (生殖器官組織病理學、月經週期或精子參數) 未出現 evolocumab 相關的不良反應。依據血漿 AUC 估算，最高測試劑量的全身暴露量分別相當於人類建議劑量每 2 週一次 140 mg 及每月一次 420 mg 的 744 倍與 300 倍。

10.3.2 動物毒理/藥理學

在為期 3 個月的毒理試驗中，給予成年猴子每 2 週一次皮下注射 10 和 100 mg/kg evolocumab 併用每日一次 5 mg/kg rosuvastatin，在暴露 1 至 2 個月後並未觀察到 evolocumab 影響體液免疫對 keyhole limpet hemocyanin (KLH) 的反應。依據血漿 AUC 估算，最高測試劑量的全身暴露量分別相當於人類建議劑量每 2 週一次 140 mg 及每月一次 420 mg 的 54 倍與 21 倍。同樣地，在針對馬來猴的 6 個月試驗中，每週一次給予高達 300 mg/kg evolocumab，依據血漿 AUC 估算，分別相當於人類建議劑量每 2 週一次 140 mg 及每月一次 420 mg 的 744 倍與 300 倍，在暴露 3 至 4 個月後並未觀察到 evolocumab 影響體液免疫對 KLH 的反應。

11 藥物動力學特性

Evolocumab 與 PCSK9 結合後表現出非線性動力學。健康成人注射 140 mg 劑量後， C_{max} 平均值為 18.6 $\mu\text{g/mL}$ ， AUC_{last} 平均值為 188 $\text{day}\cdot\mu\text{g/mL}$ 。健康成人注射 420 mg 劑量後， C_{max} 平均值為 59.0 $\mu\text{g/mL}$ ， AUC_{last} 平均值為 924 $\text{day}\cdot\mu\text{g/mL}$ 。單次靜脈注射 420 mg 後，平均全身性清除率估計為 12 mL/hr 。每 2 週一次皮下注射 140 mg 劑量 (C_{min} 7.21) 或每月一次皮下注射 420 mg 劑量 (C_{min} 11.2) 後，谷值血清濃度觀察到約 2 至 3 倍的累積，血清谷值濃度在給藥 12 週時達到穩定狀態。

吸收

健康成人單次皮下注射給予 evolocumab 140 mg 或 420 mg 劑量後，會在 3 至 4 天內達到中位數



最高血清濃度，估計絕對生體可用率為 72%。

分布
單次靜脈注射 420 mg 劑量後，平均穩定狀態分布容積估計為 3.3 L。

排除

在 REPATHA 觀察到兩個排除階段。低濃度時，主要經由與目標 (PCSK9) 的飽和結合進行排除，而較高濃度時，REPATHA 大多經由不飽和的蛋白分解途徑排除。REPATHA 估計有效半衰期為 11 至 17 天。

特殊族群

在所有核准使用的族群中，evolocumab 的藥物動力學並未受年齡、性別、種族或肌酸酐清除率影響 [請見特殊族群注意事項 (6.5)]。

Evolocumab 的暴露量與體重成反比。但這些差異不具臨床意義。

兒童及青少年病人

REPATHA 的藥物動力學於 103 名 10 至 17 歲的 HeFH 兒童及青少年病人中評估 (Study 6) [請見特殊族群注意事項 (6.4)、臨床試驗資料 (12)]。每月一次皮下注射 420 mg REPATHA 後，第 12 週和第 24 週的平均谷值血清濃度分別為 22.4 mcg/mL 和 25.8 mcg/mL。

腎功能不全

由於目前尚不清楚單株抗體是否經由腎臟途徑排除，因此腎功能應不至於影響 evolocumab 的藥物動力學。

一項臨床試驗納入 18 名腎功能正常病人 (估計腎絲球過濾率 [eGFR] ≥ 90 mL/min/1.73 m², n = 6)、重度腎功能不全病人 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m², n = 6) 或末期腎病 (ESRD) 接受血液透析的病人 (n = 6)，在重度腎功能不全或 ESRD 接受血液透析的病人，單次皮下注射 140 mg evolocumab 後的暴露量減少。重度腎功能不全或 ESRD 接受血液透析的病人，其 PCSK9 濃度的降低與腎功能正常的病人相當 [請見特殊族群注意事項 (6.7)]。

肝功能不全

輕度或中度肝功能不全病人在單次皮下注射 140 mg evolocumab 後，相較於健康病人，平均 C_{max} 降低 20-30%，平均 AUC 降低 40-50% [請見特殊族群注意事項 (6.6)]。

12 臨床試驗資料

已確診心血管疾病的成人病人

Study 1 (FOURIER, NCT01764633) 是一項雙盲、隨機分配、安慰劑對照、事件驅動試驗，納入 27,564 名 (REPATHA 組 13,784 名，安慰劑組 13,780 名) 已確診心血管疾病，且雖已接受中高強度 statin 類藥物治療，但 LDL-C 仍 ≥ 70 mg/dL 且/或 non-HDL-C 仍 ≥ 100 mg/dL 的成人病人。病人以 1:1 比例隨機分配接受皮下注射 REPATHA (140 mg 每 2 週一次或 420 mg 每月一次) 或安慰劑；86% 病人於整個試驗期間使用每 2 週一次的療程。追蹤時間的中位數為 26 個月。整體上，99.2% 病人接受追蹤直到試驗結束或死亡。



基期平均年齡 (標準差) 為 63 (9) 歲，其中 45% 為 65 歲以上；25% 為女性。試驗族群包括 85% 白人，2% 黑人，10% 亞裔；8% 為西語裔。在心血管疾病診斷病史方面，81% 曾患心肌梗塞，19% 曾患非出血性中風，13% 有具徵候的周邊動脈疾病。其他選定的基期危險因子包括高血壓 (80%)、糖尿病 (第 1 型 1%；第 2 型 36%)、目前每日吸菸 (28%)、紐約心臟學會分級為第 I 或 II 級鬱血性心衰竭 (23%) 及 eGFR < 60 mL/min/1.73 m² (6%)。大多數病人於基期已接受高強度 (69%) 或中強度 (30%) statin 治療，且 5% 也正在使用 ezetimibe。大多數病人正在使用至少一種其他心血管藥物，包括抗血小板藥物 (93%)、β 阻斷劑 (76%)、血管收縮素轉化酶 (ACE) 抑制劑 (56%) 或血管收縮素受體阻斷劑 (23%)。在穩定的背景降血脂治療下，基期 LDL-C 中位數 [25 百分位, 75 百分位] 為 92 [80, 109] mg/dL；平均值 (標準差) 為 98 (28) mg/dL。

REPATHA 顯著降低發生主要複合評估指標事件 (開始治療至最先發生心血管死亡、心肌梗塞、中風、因不穩定型心絞痛而住院或冠狀動脈血管重建術之一的時間； $p < 0.0001$) 和關鍵次要複合評估指標事件 (開始治療至最先發生心血管死亡、心肌梗塞或中風之一的時間； $p < 0.0001$) 的風險。主要和關鍵次要複合評估指標依時間之 Kaplan-Meier 估計累積發生率顯示於以下圖 1 和圖 2。

主要和次要療效評估指標的結果顯示於以下表 3。

表 3、FOURIER 試驗中 REPATHA 對於已確診心血管疾病病人發生心血管事件的影響

	安慰劑		REPATHA		REPATHA 相較於安 慰劑
	N = 1 3780 n (%)	發生率 (每 100 病人 年)	N = 1 3784 n (%)	發生率 (每 100 病人 年)	危險比 (95 CI)
主要複合評估指標					
開始治療至最先發生心血管死亡、心肌梗塞、中風、冠狀動脈血管重建術、因不穩定型心絞痛而住院之一的時間	1563 (11.3)	5.2	1344 (9.8)	4.5	0.85 (0.79, 0.92)
關鍵次要複合評估指標					
開始治療至最先發生心血管死亡、心肌梗塞、中風之一的時間	1013 (7.4)	3.4	816 (5.9)	2.7	0.80 (0.73, 0.88)
其他次要評估指標					
開始治療至發生至心血管死亡的時間	240 (1.7)	0.8	251 (1.8)	0.8	1.05 (0.88, 1.25)
開始治療至發生任何原因死亡的時間 ^a	426 (	1.4	444 (	1.5	1.04

	3.1)		3.2)		(0.91, 1.19)
開始治療至最先發生致命或非致命心肌梗塞的時間	639 (4.6)	2.1	468 (3.4)	1.6	0.73 (0.65, 0.82)
開始治療至最先發生致命或非致命中風的時間	262 (1.9)	0.9	207 (1.5)	0.7	0.79 (0.66, 0.95)
開始治療至最先發生冠狀動脈血管重建術的時間	965 (7.0)	3.2	759 (5.5)	2.5	0.78 (0.71, 0.86)
開始治療至最先發生因不穩定型心絞痛而住院的時間 ^b	239 (1.7)	0.8	236 (1.7)	0.8	0.99 (0.82, 1.18)

^a開始治療至任何原因死亡的時間不屬於主要或關鍵次要複合評估指標項目。

^b非預設評估指標；進行特別分析以確保主要評估指標的每個組成項目均有結果。

圖 1、FOURIER 試驗中主要複合評估指標 3 年期間的累積發生率估計值

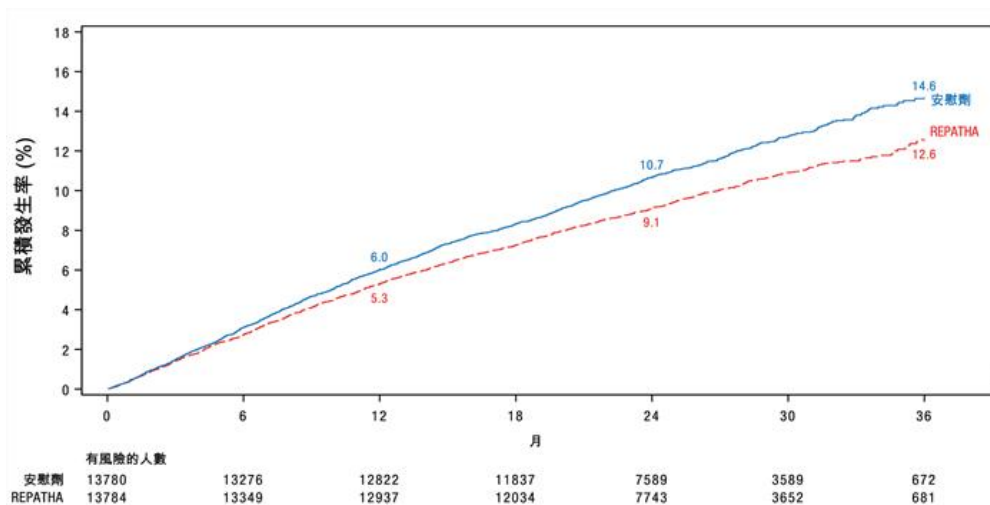
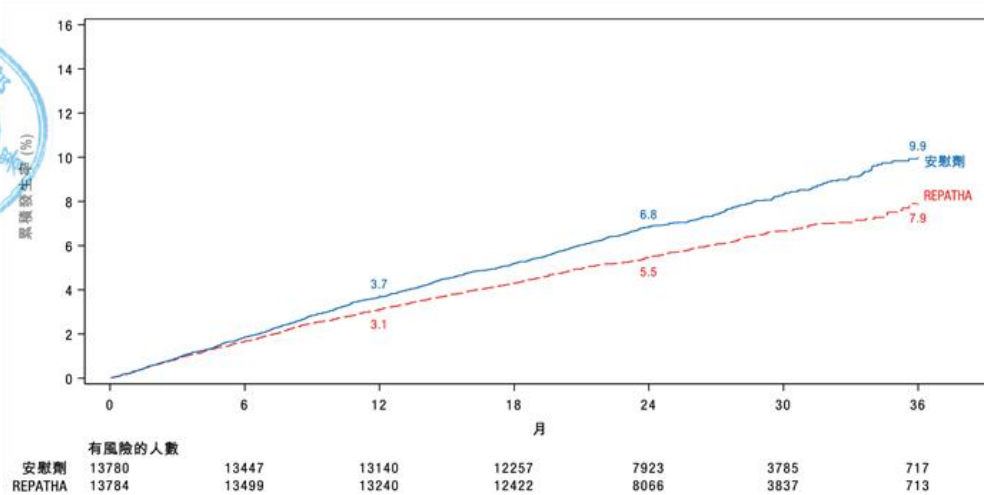


圖 2、FOURIER 試驗中關鍵次要複合評估指標 3 年期間的累積發生率估計值



REPATHA 相較於安慰劑，自基期至第 12 週 LDL-C 改變百分比平均值的差異為 -63% (95% CI：-63%, -62%)，自基期至第 72 週為 -57% (95% CI：-58%, -56%)。第 48 週時，REPATHA 組的 LDL-C 中位數 [25 百分位, 75 百分位] 為 26 [15, 46] mg/dL，47% 病人的 LDL-C < 25 mg/dL。

於 FOURIER 子試驗 EBBINGHAUS (NCT02207634) 中，納入 1974 名參與 FOURIER 的病人，在中位數為 19 個月的追蹤期間，經由神經心理功能的檢測，顯示使用 REPATHA 的受試者在特定認知功能的表現並不劣於安慰劑。

原發型高脂血症

Study 2 (LAPLACE-2, NCT01763866) 是一項多中心、雙盲、隨機分配對照的 12 週試驗，病人最初是隨機分配至開放標記的特定 statin 類藥物進行 4 週的穩定血脂治療，之後隨機分配至皮下注射 REPATHA 每 2 週一次 140 mg、REPATHA 每月一次 420 mg 或安慰劑，共計 12 週。試驗納入 1896 名高脂血症病人，接受 REPATHA、安慰劑或 ezetimibe 做為每日 statin 類藥物 (atorvastatin、rosuvastatin 或 simvastatin) 的附加治療。對於接受 atorvastatin 背景藥物的病人，亦加入 ezetimibe 做活性對照。整體上，病人在基期的平均年齡為 60 歲 (範圍：20 至 80 歲)，35% 為 ≥ 65 歲，46% 為女性，94% 為白種人，4% 為黑人及 1% 為亞裔；5% 為西語裔或拉丁美洲裔。在 4 週背景 statin 治療後，5 個背景治療組的平均基期 LDL-C 介於 77 至 127 mg/dL。

相較於安慰劑，REPATHA 每 2 週一次 140 mg 及每月一次 420 mg 的劑量，自基期至第 12 週的平均 LDL-C 改變百分比的差異分別為 -71% (95% CI：-74%, -67%； $p < 0.0001$) 及 -63% (95% CI：-68%, -57%； $p < 0.0001$)。相較於 ezetimibe，REPATHA 每 2 週一次 140 mg 及每月一次 420 mg 的劑量，自基期至第 12 週的平均 LDL-C 改變百分比的差異分別為 -45% (95% CI：-52%, -39%； $p < 0.0001$) 及 -41% (95% CI：-47%, -35%； $p < 0.0001$)。其他結果請見表 4 和圖 3。

表 4、對於接受背景 statin 類藥物的高脂血症病人，REPATHA 對血脂參數的影響 (LAPLACE-2 試驗中自基期至第 12 週的平均改變百分比 (%))

治療組	LDL-C	Non-HDL-C	ApoB	總膽固醇
每 2 週一次 REPATHA 相較於每 2 週一次安慰劑				

(背景 statin 類藥物：atorvastatin 10 mg 或 80 mg；rosuvastatin 5 mg 或 40 mg；simvastatin 40 mg)

每 2 週一次安慰劑 (n = 281)	8	6	5	4
每 2 週一次 REPATHA 140 mg [†] (n = 55)	-63	-53	-49	-36
相較於安慰劑的平均差異 (95% CI)	-71 (-74, -67)	-59 (-62, -55)	-55 (-58, -52)	-40 (-43, -38)

每月一次 REPATHA 相較於每月一次安慰劑

(背景 statin 類藥物：atorvastatin 10 mg 或 80 mg；rosuvastatin 5 mg 或 40 mg；simvastatin 40 mg)

每月一次安慰劑 (n = 277)	4	5	3	2
每月一次 REPATHA 420 mg (n = 562)	-59	-50	-46	-34
相較於安慰劑的平均差異 (95% CI)	-63 (-68, -57)	-54 (-58, -50)	-50 (-53, -47)	-36 (-39, -33)

每 2 週一次 REPATHA 相較於每日一次 Ezetimibe 10 mg

(背景 statin 類藥物：atorvastatin 10 mg 或 80 mg)

每日一次 Ezetimibe 10 mg (n = 112)	-17	-16	-14	-12
每 2 週一次 REPATHA 140 mg [†] (n = 219)	-63	-52	-49	-36
相較於 Ezetimibe 的平均差異 (95% CI)	-45 (-52, -39)	-36 (-41, -31)	-35 (-40, -31)	-24 (-28, -20)

每月一次 REPATHA 相較於每日一次 Ezetimibe 10 mg

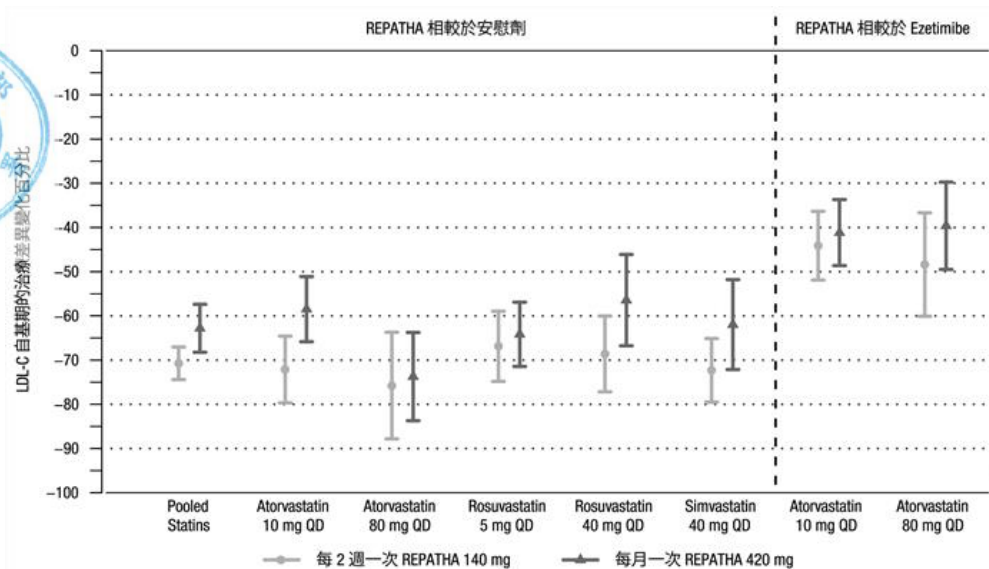
(背景 statin 類藥物：atorvastatin 10 mg 或 80 mg)

每日一次 Ezetimibe 10 mg (n = 109)	-19	-16	-11	-12
每月一次 REPATHA 420 mg (n = 220)	-59	-50	-46	-34
相較於 Ezetimibe 的平均差異 (95% CI)	-41 (-47, -35)	-35 (-40, -29)	-34 (-39, -30)	-22 (-26, -19)

估計值是考量治療依從度根據多重插補法模型計算

[†] 每 2 週一次 140 mg 或每月一次 420 mg 對於 LDL-C 的減少類似

圖 3、REPATHA 併用 statin 類藥物對於高脂血症病人之 LDL-C 的療效 (LAPLACE-2 試驗中自基期至第 12 週的平均改變百分比 (%))



估計值是考量治療依從度根據多重插補法模型計算
誤差線代表 95% 信賴區間

Study 3 (DESCARTES, NCT01516879) 是一項多中心、雙盲、隨機分配、安慰劑對照的 52 週試驗，納入 901 名高脂血症病人，接受依試驗計畫書指定的背景降血脂治療，其治療為僅接受降膽固醇飲食、降膽固醇飲食併用 atorvastatin (每日 10 mg 或 80 mg) 或併用每日 atorvastatin 80 mg 和 ezetimibe。在背景治療穩定之後，病人經隨機分配分別接受安慰劑或 REPATHA 420 mg 每月一次皮下注射給藥。整體上，病人在基期的平均年齡為 56 歲 (範圍：25 至 75 歲)，23% 為 ≥ 65 歲，52% 為女性，80% 為白種人，8% 為黑人，6% 為亞裔；6% 為西語裔或拉丁美洲裔。在指定的背景治療穩定後，4 個背景治療組平均基期 LDL-C 的範圍介於 90 至 117 mg/dL。

試驗結果顯示，在這些接受試驗計畫書指定的背景治療的高脂血症病人中，自基期至第 52 週的平均 LDL-C 改變百分比，每月一次 REPATHA 420 mg 相較於安慰劑的差異為 -55% (95% CI：-60%, -50%； $p < 0.0001$) (表 5 和圖 4)。其他結果請見表 5。

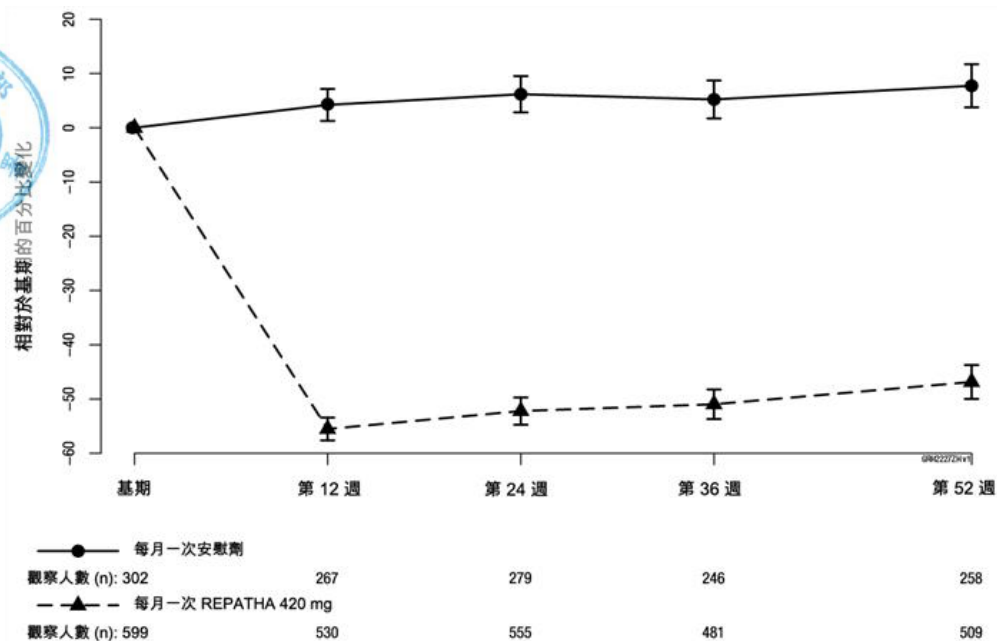
表 5、對於高脂血症病人，REPATHA 在血脂參數方面的療效* (DESCARTES 試驗中自基期至第 52 週的平均改變百分比 (%))

治療組	LDL-C	Non-HDL-C	ApoB	總膽固醇
每月一次安慰劑 (n = 302)	8	8	2	5
每月一次 REPATHA 420 mg (n = 599)	-47	-39	-38	-26
相較於安慰劑的平均差異 (95% CI)	-55 (-60, -50)	-46 (-50, -42)	-40 (-44, -37)	-31 (-34, -28)

估計值是考量治療依從度根據多重插補法模型計算

* 隨機分配前，病人穩定接受背景治療，其治療為僅接受降膽固醇飲食、降膽固醇飲食併用 atorvastatin (每日 10 mg 或 80 mg) 或併用每日 atorvastatin 80 mg 和 ezetimibe。

圖 4、DESCARTES 試驗中，每月一次 REPATHA 420 mg 對於高脂血症病人 LDL-C 的療效



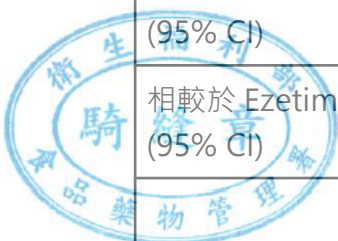
估計值是考量治療依從度根據多重插補法模型計算
誤差線代表 95% 信賴區間

Study 4 (MENDEL-2, NCT01763827) 是一項多中心、雙盲、隨機分配、安慰劑與活性對照的 12 週試驗，納入 614 名在基期末接受降血脂治療的高脂血症病人。病人依隨機分配接受皮下注射 REPATHA 每 2 週一次 140 mg、REPATHA 每月一次 420 mg 或安慰劑，共計 12 週。同時加入 ezetimibe 的盲性給藥作為活性對照。整體上，病人在基期的平均年齡為 53 歲 (範圍：20 至 80 歲)，18% 為 ≥ 65 歲，66% 為女性，83% 為白種人，7% 為黑人，9% 為亞裔；11% 為西語裔或拉丁美洲裔。平均基期 LDL-C 為 143 mg/dL。

自基期至第 12 週的 LDL-C 平均改變百分比，REPATHA 每 2 週一次 140 mg 及每月一次 420 mg 的劑量，相較於安慰劑的差異分別為 -55% (95% CI：-60%, -50%； $p < 0.0001$) 及 -57% (95% CI：-61%, -52%； $p < 0.0001$)。自基期至第 12 週的平均 LDL-C 改變百分比，REPATHA 每 2 週一次 140 mg 及每月一次 420 mg 的劑量，相較於 ezetimibe 的差異分別為 -37% (95% CI：-42%, -32%； $p < 0.0001$) 及 -38% (95% CI：-42%, -34%； $p < 0.0001$)。其他結果請見表 6。

表 6、對於高脂血症病人，REPATHA 在血脂參數方面的療效 (MENDEL-2 試驗中自基期至第 12 週的平均改變百分比 (%))

治療組	LDL-C	Non-HDL-C	ApoB	總膽固醇
每 2 週一次安慰劑 (n = 76)	1	0	1	0
每日一次 Ezetimibe 10 mg (n = 77)	-17	-14	-13	-10
每 2 週一次 REPATHA 140 mg [†] (n = 153)	-54	-47	-44	-34
相較於安慰劑的平均差異	-55	-47	-45	-34



(95% CI)	(-60, -50)	(-52, -43)	(-50, -41)	(-37, -30)
相較於 Ezetimibe 的平均差異 (95% CI)	-37 (-42, -32)	-33 (-37, -29)	-32 (-36, -27)	-23 (-27, -20)
每月一次安慰劑 (n = 78)	1	2	2	0
每日一次 Ezetimibe 10 mg (n = 77)	-18	-16	-13	-12
每月一次 REPATHA 420 mg (n = 153)	-56	-49	-46	-35
相較於安慰劑的平均差異 (95% CI)	-57 (-61, -52)	-51 (-54, -47)	-48 (-52, -44)	-35 (-38, -32)
相較於 Ezetimibe 的平均差異 (95% CI)	-38 (-42, -34)	-32 (-36, -29)	-33 (-36, -29)	-23 (-26, -20)

估計值是考量治療依從度根據多重插補法模型計算

† 每 2 週一次 140 mg 或每月一次 420 mg 對於 LDL-C 的減少類似

Study 5 (RUTHERFORD-2, NCT01763918) 是一項多中心、雙盲、隨機分配、安慰劑對照的 12 週試驗，納入 329 名使用 statin 類藥物且併用或未併用其他降血脂治療的 HeFH 病人。病人依隨機分配接受皮下注射 REPATHA 每 2 週一次 140 mg、每月一次 420 mg 或安慰劑。HeFH 的診斷是依據 Simon Broome 標準 (1991)。在 Study 5 中有 38% 的病人有臨床動脈粥狀硬化心血管疾病。整體上，病人在基期的平均年齡為 51 歲 (範圍：19 至 79 歲)，15% 為 ≥ 65 歲，42% 為女性，90% 為白種人，5% 為亞裔，及 1% 為黑人。基期平均 LDL-C 為 156 mg/dL，有 76% 的病人接受高強度 statin 治療。

自基期至第 12 週的平均 LDL-C 改變百分比，REPATHA 每 2 週一次 140 mg 及每月一次 420 mg 的劑量，相較於安慰劑的差異分別為 -61% (95% CI：-67%, -55%；p < 0.0001) 及 -60% (95% CI：-68%, -52%；p < 0.0001)。其他結果請見表 7 和圖 5。

表 7、對於 HeFH 病人，REPATHA 在血脂參數方面的療效 (RUTHERFORD-2 試驗中自基期至第 12 週的平均改變百分比 (%))

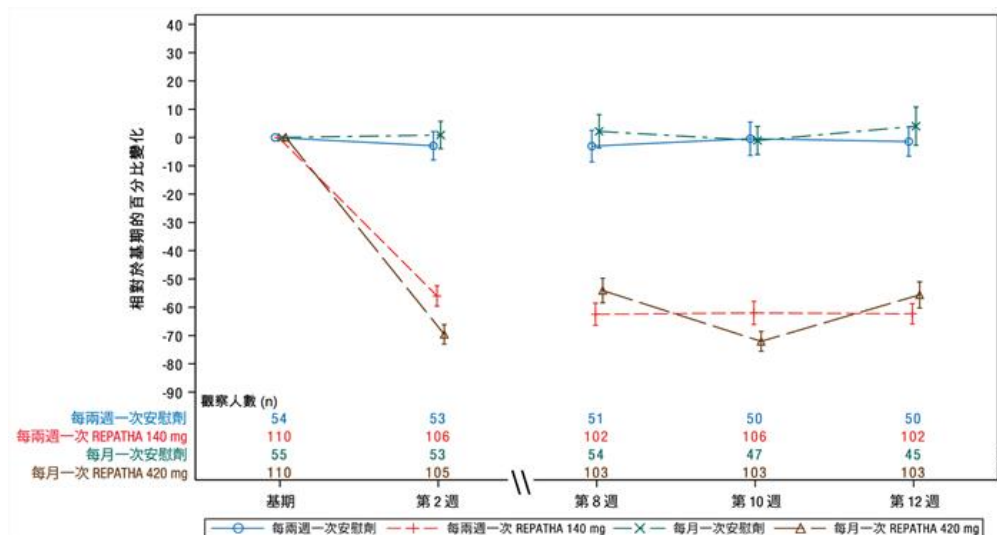
治療組	LDL-C	Non-HDL-C	ApoB	總膽固醇
每 2 週一次安慰劑 (n = 54)	-1	-1	-1	-2
每 2 週一次 REPATHA 140 mg [†] (n = 110)	-62	-56	-49	-42
相較於安慰劑的平均差異 (95% CI)	-61 (-67, -55)	-54 (-60, -49)	-49 (-54, -43)	-40 (-45, -36)
每月一次安慰劑 (n = 55)	4	4	4	2

每月一次 REPATHA 420 mg (n = 110)	-56	-49	-44	-37
相較於安慰劑的平均差異 (95% CI)	-60 (-68, -52)	-53 (-60, -46)	-48 (-55, -41)	-39 (-45, -33)

估計值是考量治療依從度根據多重插補法模型計算

† 每 2 週一次 140 mg 或每月一次 420 mg 對於 LDL-C 的減少類似

圖 5、對於 HeFH 病人，REPATHA 在 LDL-C 方面的療效 (RUTHERFORD-2 試驗中自基期至第 12 週的平均改變百分比 (%))



N = 在整個分析組中隨機分配及給藥的病人人數

估計值是考量治療依從度根據多重插補法模型計算

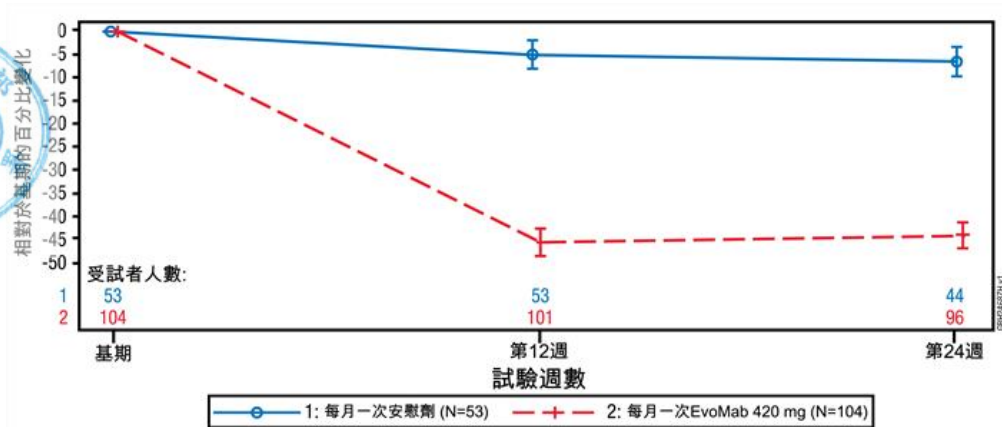
誤差線代表 95% 信賴區間

HeFH 兒童及青少年病人

Study 6 (HAUSER-RCT, NCT02392559) 是一項隨機分配、多中心、安慰劑對照、雙盲的 24 週試驗，收納 157 名年齡介於 10 至 17 歲的 HeFH 兒童及青少年病人 [請見特殊族群注意事項 (6.4)]。依據 HeFH 診斷標準 [Simon Broome Register Group (1991)、the Dutch Lipid Clinic Network (1999)、MEDPED (1993)] 或基因檢測，診斷病人是否罹患 HeFH。病人須攝取低脂飲食，並接受最佳背景降血脂治療。病人以 2:1 的比例隨機分配，接受 24 週每月一次皮下注射 420 mg REPATHA 或安慰劑；104 名病人接受 REPATHA，53 名病人接受安慰劑。平均年齡為 14 歲 (範圍：10 至 17 歲)，56% 為女性，85% 為白人，1% 為黑人，1% 為亞裔，13% 為其他，8% 為西語裔。基期平均 LDL-C 為 184 mg/dL；17% 的病人接受高強度 statin 類藥物治療，62% 的病人接受中強度 statin 類藥物治療，13% 的病人接受 ezetimibe 治療。

REPATHA 治療組和安慰劑組之間，LDL-C 自基期至第 24 週的平均變化百分比差異為 -38% (95% CI: -45%, -31%; $p < 0.0001$)。其他結果請見表 8 和圖 6。

圖 6、REPATHA 對於 HeFH 兒童及青少年病人 LDL-C 的影響 (在 HAUSER-RCT 中自基期的平均變化百分比)



EvoMab = evolocumab ; LDL-C = 低密度脂蛋白膽固醇 ; QM = 每月一次 (皮下注射)

N = 在整個分析組中隨機分配及給藥的病人人數。垂直線代表平均值標準誤差。依據觀察到的資料繪製圖表，缺漏值未做插補。

表 8、REPATHA 對於 HeFH 兒童及青少年病人血脂參數的影響 (在 HAUSER-RCT 中自基期至第 24 週的平均變化百分比)

治療組	LDL-C	Non-HDL-C	ApoB	總膽固醇
每月一次安慰劑 (n = 53)	-6	-6	-2	-5
每月一次 REPATHA 420 mg (n = 104)	-44	-41	-35	-32
相較於安慰劑的平均差異 (95% CI)	-38 (-45, -31)	-35 (-42, -28)	-32 (-39, -26)	-27 (-32, -21)

所有調整後 p 值 < 0.0001。

n = 在整個分析組中隨機分配及給藥的病人人數。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

REPATHA 是無菌、澄清至乳白狀、無色至淡黃色的溶液，供應的包裝如下：

140 mg/mL 單劑量預充填針筒

140 mg/mL 單劑量預充填 SureClick® 注射筆

單劑量玻璃預充填針筒和單劑量預充填注射筆的針頭蓋含有乾燥天然橡膠 (一種乳膠衍生物)。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

保存於原包裝盒內冷藏於 2°C 至 8°C。或者，可將 REPATHA 置於原包裝盒內儲存於 20°C 至 25°C，但在此情況下 REPATHA 必須在 30 天內使用。若未在 30 天內使用，則應將 REPATHA 丟棄。

13.4 儲存注意事項

保存於原包裝盒內冷藏於 2°C 至 8°C，避免光線直射。切勿冷凍。切勿搖晃。

請避免光線直射 REPATHA，也不要暴露於 25°C 以上。

14 病人使用須知

建議病人及/或照護者閱讀本品的仿單及使用說明。

過敏

告知病人曾有接受 REPATHA 治療的病人發生嚴重過敏反應 (例如：血管性水腫)。告知病人過敏反應的症狀並教導病人若這些症狀出現時，應停止使用 REPATHA 並立即尋求醫療照護。

乳膠過敏

請告知對乳膠過敏的病人，單劑量玻璃預充填針筒和單劑量預充填注射筆的針頭蓋含有乾燥天然橡膠 (一種乳膠衍生物)，對乳膠過敏者可能產生過敏反應。

給藥方式

提供病人與照護者適當的皮下注射技術指導以及如何正確使用單劑量預充填注射筆或單劑量預充填針筒。告知病人使用單劑量預充填注射筆或單劑量預充填針筒施打 REPATHA 時最多會需要 15 秒的時間。

15 其他

修訂日期：Oct 2022

版本：TWREPP106

AMGEN®

Repatha® (evolocumab)

製造廠

Amgen Manufacturing, Limited State Road 31, Kilometer 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777-4060

藥商

台灣安進藥品有限公司 臺北市信義區松仁路100號13樓之1、之2