

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Repatha 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.

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 in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).
Injektionslösung (Injektion) im Fertigpen (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 und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 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 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 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 Verschlusskrankheit) 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 andere lipidsenkende 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 Evolocumab begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der gemischten Dyslipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreoidismus) ausgeschlossen werden.

Dosierung

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie (einschließlich heterozygote familiäre Hypercholesterinämie)

Erwachsene und Kinder und Jugendliche (im Alter von 10 Jahren und älter)

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

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 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 Evolocumab ist entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 10 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) oder homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) oder bei Kindern und Jugendlichen mit anderen Formen von Hyperlipidämie sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Evolocumab 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.

Evolocumab darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Repatha 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die Verabreichung der 140 mg-Dosis erfolgt durch Anwendung einer Fertigspritze.

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

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 Evolocumab kann auch durch eine Person erfolgen, die in der Anwendung des Arzneimittels geschult wurde.

Nur zum Einmalgebrauch.

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert 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-Klasse C) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Evolocumab sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Getrockneter Naturkautschuk

Repatha 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze aus Glas ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat) hergestellt, der schwere allergische Reaktionen 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 Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die pharmakokinetische Interaktion zwischen Statinen und Evolocumab wurde in den klinischen Studien 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 Proproteinkonvertase 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 Evolocumab erforderlich.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Evolocumab 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, 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 oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen sind 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 oder über das Spontanmeldewesen berichtet wurden, werden entsprechend der Systemorganklasse und Häufigkeit in Tabelle 1 nach folgender Konvention dargestellt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen

Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Influenza	Häufig
	Nasopharyngitis	Häufig
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
	Hautausschlag	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Angioödem	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
	Arthralgie	Häufig
	Myalgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ¹	Häufig
	Grippeähnliche Erkrankung	Gelegentlich

¹ Siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen.

Das Sicherheitsprofil war bei Patienten mit LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) oder < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) nach Studienbeginn im Vergleich zu Patienten mit höherem LDL-C (≥ 40 mg/dl [1,03 mmol/l]) nach Studienbeginn konsistent. Die mediane (Q1; Q3) Repatha-Exposition lag bei 84,2 (78,1; 89,8) Monaten bei Patienten, welche weiterhin die Repatha-Behandlung erhielten, und 59,8 (52,8; 60,3) Monaten bei Patienten, die Placebo erhielten und in eine offene Verlängerungsstudie mit Repatha wechselten.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha sind bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter oder homozygoter familiärer Hypercholesterinämie erwiesen. Es wurde eine klinische Studie zur Bewertung der Wirkung von Repatha bei 158 Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren durchgeführt. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert, und die Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen stimmten mit dem Sicherheitsprofil des Arzneimittels bei Erwachsenen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie überein. Sechszwanzig Kinder und Jugendliche mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden mit Repatha im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren behandelt. Es wurde kein Unterschied bezüglich der Sicherheit zwischen Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet.

Ältere Patienten

Von den 18.546 Patienten, die in doppelblinden klinischen Studien mit Evolocumab 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 Evolocumab-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 Evolocumab.

Die Bildung von Anti-Evolocumab-Antikörpern wurde im Rahmen klinischer Studien bei Kindern und Jugendlichen, die mit Repatha behandelt wurden, nicht beobachtet.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Evolocumab. 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: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, 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 Evolocumab 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 Evolocumab 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 Evolocumab 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 Evolocumab 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 Evolocumab wurde bereits ab Woche 1 eine LDL-C-Absenkung um etwa 55 % bis 75 % erreicht und während der Langzeittherapie 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. Evolocumab 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, Glucosetoleranz-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 Evolocumab eine ≥ 50 %ige LDL-C-Senkung im Mittel in den Wochen 10 bis 12. Bis zu 99 % der Patienten, die mit einer von beiden Evolocumab-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 Evolocumab in Kombination mit Statinen (Rosuvastatin, Simvastatin oder Atorvastatin) zu erhalten. Evolocumab 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).

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

Tabelle 2: Behandlungseffekte von Evolocumab 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	Dosierungs-schema	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.

Patienten mit Statin-Intoleranz

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).

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).

Tabelle 3: Behandlungseffekte von Evolocumab 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	Dosierungs-schemata	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.

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 ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 4).

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

Studie	Dosierungs-schema	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.

OSLER und OSLER-2 waren zwei 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) traten Patienten in die Repatha-Phase ein, in der alle Patienten Repatha offen für entweder weitere 4 Jahre (OSLER) oder 2 Jahre (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 $p < 0,001$). Die Behandlungseffekte wurden über 272 Wochen aufrechterhalten, wie durch die Senkung des LDL-C von Woche 12 in der Vorläuferstudie bis Woche 260 in der offenen Verlängerungsstudie nachgewiesen wurde. Insgesamt wurden 3.681 Patienten in OSLER-2 eingeschlossen. Im Vergleich zur Kontrolle senkte Repatha signifikant LDL-C in Woche 12 und Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert (nominal $p < 0,001$). Die Behandlungseffekte wurden aufrechterhalten, wie durch die Senkung des LDL-C von Woche 12 bis Woche 104 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 48 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 war eine 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 (FH) einschließlich homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Insgesamt 194 Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie (non-HoFH) und 106 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 Lipidapherese 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 (non-HoFH) (siehe 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 (non-HoFH).

Tabelle 5: Wirkung von Evolocumab auf LDL-C bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie (non-HoFH) – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 216 (und assoziiertem 95 % KI) der offenen Verlängerungsstudie

Patienten- population (N)	OLE Woche 12 (n = 191)	OLE Woche 24 (n = 191)	OLE Woche 36 (n = 187)	OLE Woche 48 (n = 187)	OLE Woche 96 (n = 180)	OLE Woche 144 (n = 180)	OLE Woche 192 (n = 147)	OLE Woche 216 (n = 96)
Schwere FH (non-HoFH) (N = 194)	-54,9 (-57,4; -52,4)	-54,1 (-57,0; -51,3)	-54,7 (-57,4; -52,0)	-56,9 (-59,7; -54,1)	-53,3 (-56,9; -49,7)	-53,5 (-56,7; -50,2)	-48,3 (-52,9; -43,7)	-47,2 (-52,8; -41,5)

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

Behandlung von heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen

HAUSER-RCT war eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, 24-wöchige Parallelgruppenstudie mit 158 Kindern und Jugendlichen von 10 bis < 18 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten mussten sich fettarm ernähren und eine optimierte lipidsenkende Hintergrundtherapie erhalten haben (Statin in optimaler Dosierung, keine Aufdosierung erforderlich). Die eingeschlossenen Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten für 24 Wochen einmal monatlich subkutan 420 mg Repatha oder Placebo.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in dieser Studie war die prozentuale Änderung des LDL-C vom Ausgangswert bis Woche 24. Der Unterschied zwischen Repatha und Placebo in der mittleren prozentualen Änderung des LDL-C vom Ausgangswert bis Woche 24 betrug 38 % (95 % KI: 45 %, 31 %; $p < 0,0001$). Die mit der Methode des kleinsten Quadrates ermittelte mittlere (Standardfehler, [standard error, SE]) Senkung ($p < 0,0001$) des LDL-C vom Ausgangswert lag in Woche 24 bei 44 % (2 %) in der Repatha-Gruppe und bei 6 % (3 %) in der Placebo-Gruppe. Die mittleren absoluten LDL-C-Werte in Woche 24 betrugen 104 mg/dl in der Repatha-Gruppe und 172 mg/dl in der Placebo-Gruppe. Senkungen des LDL-C wurden bei der ersten Untersuchung nach Studienbeginn in Woche 12 beobachtet und wurden während der gesamten Studie aufrechterhalten.

Der sekundäre Endpunkt dieser Studie war die mittlere prozentuale Änderung des LDL-C vom Ausgangswert bis Woche 22 und Woche 24, wobei Woche 22 den höchsten Wert und Woche 24 den niedrigsten Wert des monatlichen Intervalls der subkutanen Dosierung darstellt und Aufschluss über die zeitlich gemittelte Wirkung der Repatha-Therapie über das gesamte Dosierungsintervall gibt. Der mit der Methode des kleinsten Quadrates ermittelte mittlere Unterschied zwischen Repatha und Placebo bei der mittleren prozentualen Änderung des LDL-C vom Ausgangswert zu den Mittelwerten in Woche 22 und Woche 24 betrug 42 % (95 % KI: 48 %, 36 %; $p < 0,0001$). Weitere Ergebnisse siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich mit Placebo bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert bis Woche 24 (%; 95 % KI)

Studie	Dosierungs- schema	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/ HDL-C-Verhältnis (%)	ApoB/ ApoA1-Verhältnis (%)
HAUSER- RCT (HeFH Kinder und Jugendliche)	420 mg 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 = monatlich (subkutan); KI = Konfidenzintervall; LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; ApoB = Apolipoprotein B; ApoA1 = Apolipoprotein A1, TC = Gesamtcholesterin (*total cholesterol*)
Alle angepassten p-Werte < 0,0001
N = Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten im vollständigen Analysensatz.

HAUSER-OLE (*open-label extension*) war eine offene, einarmige, multizentrische, 80-wöchige Studie zu Repatha, in die 150 Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren mit HeFH aus der HAUSER-RCT-Studie überführt sowie 13 Kinder und Jugendliche mit *de novo*-HoFH rekrutiert wurden. Die Patienten mussten sich fettarm ernähren und eine lipidsenkende Hintergrundtherapie erhalten. Alle Patienten mit HeFH in dieser Studie erhielten einmal monatlich subkutan 420 mg Repatha (mediane Expositionsdauer: 18,4 Monate). Die mittleren (SE) prozentualen Änderungen des berechneten LDL-C vom Ausgangswert betrugen: -44,4 % (1,7 %) in Woche 12, -41,0 % (2,1 %) in Woche 48 und -35,2 % (2,5 %) in Woche 80.

Die mittlere (SE) prozentuale Änderung vom Ausgangswert bis Woche 80 bei anderen Lipid-Endpunkten betrug: -32,1 % (2,3 %) non-HDL-C, -25,1 % (2,3 %) ApoB, -28,5 % (2,0%) TC/HDL-C-Verhältnis, -30,3% (2,2%) ApoB/ApoA1-Verhältnis und -24,9 % (1,9 %) TC.

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 ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 7). 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.

Tabelle 7: Behandlungseffekte von Evolocumab im Vergleich mit Placebo bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 12 (% , 95 % KI)

Studie	Dosierungs-schema	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.

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 10 % bis 30 % bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die Apherese erhielten (siehe Tabelle 8), 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 14 jugendlichen Patienten (Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie sind mit jenen in der Gesamtpopulation der Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vergleichbar.

Tabelle 8: Wirkung von Evolocumab auf LDL-C bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 216 (und assoziiertem 95 % KI) der offenen Verlängerungsstudie

Patienten-population (N)	OLE Woche 12	OLE Woche 24	OLE Woche 36	OLE Woche 48	OLE Woche 96	OLE Woche 144	OLE Woche 192	OLE Woche 216
HoFH (N = 106)	-21,2 (-26,0; -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8; -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1; -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4; -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2; -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9; -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9; -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0; -14,0) (n = 68)
Non-Apherese (N = 72)	-22,7 (-28,1; -17,2) (n = 70)	-25,8 (-33,1; -18,5) (n = 69)	-30,5 (-36,4; -24,7) (n = 65)	-27,6 (-35,8; -19,4) (n = 64)	-23,5 (-31,0; -16,0) (n = 62)	-27,1 (-35,9; -18,3) (n = 60)	-30,1 (-37,9; -22,2) (n = 55)	-23,4 (-32,5; -14,2) (n = 50)
Apherese (N = 34)	-18,1 (-28,1; -8,1) (n = 34)	-11,2 (-24,0; 1,7) (n = 30)	-19,1 (-28,9; -9,3) (n = 29)	-18,7 (-29,5; -7,9) (n = 29)	-29,7 (-40,6; -18,8) (n = 20)	-29,6 (-42,1; -17,1) (n = 19)	-19,6 (-51,2; 12,1) (n = 19)	-25,9 (-56,4; 4,6) (n = 18)

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 finalen Analysensatz homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

HAUSER-OLE war eine offene, einarmige, multizentrische, 80-wöchige Studie mit 12 Patienten mit HoFH zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Repatha zur LDL-C-Senkung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten mussten sich fettarm ernähren und eine lipidsenkende Hintergrundtherapie erhalten. Alle Patienten in der Studie erhielten einmal monatlich subkutan 420 mg Repatha. Das mediane (Q1; Q3) LDL-C vor Studienbeginn lag bei 398 (343; 475) mg/dl. Die mediane (Q1; Q3) prozentuale Änderung des LDL-C vom Ausgangswert bis Woche 80 betrug -14 % (-41; 4). Senkungen des LDL-C wurden bei der ersten Untersuchung in Woche 12 beobachtet und wurden während der gesamten Studie aufrechterhalten, die mittleren (Q1; Q3) Senkungen lagen zwischen 12 % (-3; 32) und 15 % (-4; 39). Weitere Ergebnisse siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Behandlungseffekte von Evolocumab im Vergleich mit Placebo bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – mittlere (Q1, Q3) prozentuale Änderung vom Ausgangswert bis Woche 80

Studie	Dosierungs-schema	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/HDL-C-Verhältnis (%)	ApoB/ApoA1-Verhältnis (%)
HAUSER-OLE (HoFH Kinder und Jugendliche)	420 mg 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 = monatlich (subkutan); LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; ApoB = Apolipoprotein B; ApoA1 = Apolipoprotein A1, TC = Gesamtcholesterin (*total cholesterol*)

N = Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten im Interimsanalysensatz.

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 Statin-hintergrundtherapie 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 Regression der atherosklerotischen Erkrankung und kardiovaskulären Ereignissen.

Auswirkungen auf die Morphologie koronaratherosklerotischer Plaques

Die Auswirkungen von 420 mg Repatha einmal monatlich auf die koronaratherosklerotischen Plaques, bestimmt anhand optischer Kohärenztomographie (*optical coherence tomography*, OCT), wurden in einer 52-wöchigen doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie untersucht. Diese schloss erwachsene Patienten, die innerhalb von 7 Tagen nach einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung (*non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*, NSTEACS) mit einer maximal tolerierten Statin-Therapie begonnen hatten, ein. Für den primären Endpunkt der absoluten Änderung der minimalen Dicke der fibrösen Kappe (*fibrous cap thickness*, FCT) in einem entsprechenden Arteriensegment ab Studienbeginn erhöhte sich der mit der Methode der kleinsten Quadrate ermittelte Mittelwert (95 % KI) ab Studienbeginn um 42,7 µm (32,4; 53,1) in der Repatha-Gruppe und um 21,5 µm (10,9; 32,1) in der Placebo-Gruppe, zusätzliche 21,2 µm (4,7; 37,7) im Vergleich zu Placebo ($p = 0,015$; 38 % Unterschied [$p = 0,041$]). Die berichteten sekundären Ergebnisse zeigen Behandlungsunterschiede einschließlich einer Änderung der mittleren minimalen FCT (Zunahme 32,5 µm (12,7; 52,4); $p = 0,016$) und einer absoluten Änderung des maximalen Lipidbogens (-26° [-49,6; -2,4]; $p = 0,041$).

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 Statin-Therapie und mindestens ein weiteres kardiovaskuläres Arzneimittel wie z. B. Thrombozytenaggregationshemmer, Betablocker, Angiotensin-konvertierendes Enzym (*Angiotensin-Converting Enzyme*, 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 eines 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 10); die Kaplan-Meier-Kurven der primären und der sekundären zusammengesetzten Hauptendpunkte trennten sich nach ungefähr 5 Monaten (siehe Abbildung 1 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 Behandlungseffekt 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.

Tabelle 10: Wirkung von Evolocumab auf gravierende kardiovaskuläre Ereignisse

	Placebo (N = 13.780) n (%)	Evolocumab (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 einem interaktiven Sprachantwortsystem (*Interactive Voice Response System*, IVRS) gesammelt wurden.

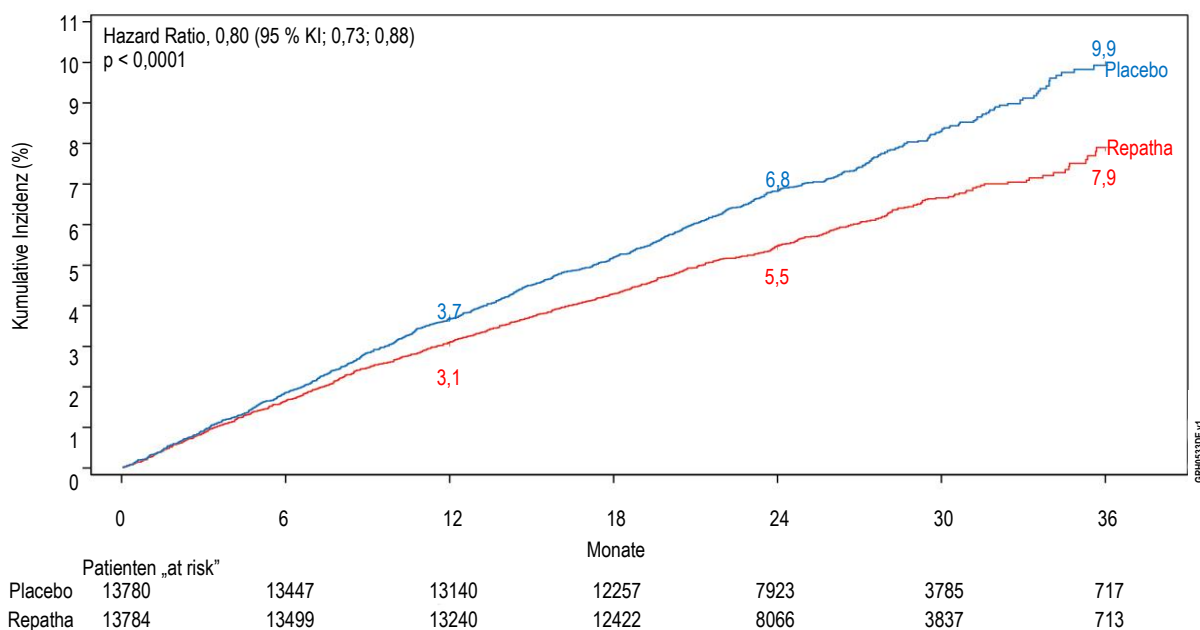
^b 2-seitiger Log-Rank-Test, stratifiziert durch die Randomisierungs-Stratifizierungsfaktoren, die mit IVRS gesammelt wurden.

^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*.

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



FOURIER-OLE (Studie 1 und Studie 2) bestand aus zwei offenen, einarmigen, multizentrischen Verlängerungsstudien zur Bewertung der Langzeitsicherheit, -verträglichkeit und -wirksamkeit von Repatha bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, die die FOURIER-Studie abgeschlossen haben. Die eingeschlossenen Patienten erhielten für etwa 5 Jahre 140 mg Repatha alle 2 Wochen oder 420 mg Repatha einmal monatlich und weiterhin eine mäßig intensive (22,2 %) oder hochintensive (74,8 %) Statin-Hintergrundtherapie. In der FOURIER-Studie erhielten von den 5 031 Patienten, die in der Studie 1 mindestens eine Dosis Repatha erhielten, 2 499 Patienten Repatha und 2 532 Patienten Placebo. In der FOURIER-Studie erhielten von den 1 599 Patienten, die in der Studie 2 mindestens eine Dosis Repatha erhielten, 854 Patienten Repatha und 745 Patienten Placebo. Nach Abschluss von Studie 1 und Studie 2 betrug die Repatha-Gesamtexposition der Patienten, die in der FOURIER-Studie zur Repatha-Behandlung randomisiert wurden, bis zu 8,4 Jahre (Median 85,4 Monate) bzw. 8,0 Jahre (Median 80,2 Monate). Die Repatha-Gesamtexposition der Patienten, die zur Placebo-Gruppe randomisiert wurden, betrug bis zu 5,25 Jahre (Median 60,0 Monate) bzw. 4,9 Jahre (Median 55,1 Monate).

Bei Kombination von Studie 1 und 2 erreichten 72,4 % (n = 4 802) der Patienten ein niedrigstes LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) nach Studienbeginn, 87,0 % (n = 5 765) der Patienten erreichten ein LDL-C < 40 mg/dl (1,03 mmol/l), und 11,9 % (n = 792) der Patienten wiesen ein Gesamt-LDL-C nach Studienbeginn $\geq$ 40 mg/dl (1,03 mmol/l) auf. Für die Patienten, die nach Studienbeginn ein niedriges LDL-C (< 25 mg/dl oder < 40 mg/dl) erreichten, betrug die Gesamtinzidenz behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse 80,0 % bei den Patienten mit LDL-C < 25 mg/dl bzw. 82,7 % bei den Patienten mit LDL-C < 40 mg/dl im Vergleich zu 85,0 % bei den Patienten mit LDL-C $\geq$ 40 mg/dl. Die Gesamtinzidenz schwerwiegender behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse betrug 37,7 % bei Patienten, die LDL-C < 25 mg/dl erreichten, und 40,0 % bei Patienten, die LDL-C < 40 mg/dl erreichten, im Vergleich zu 41,5 % bei Patienten mit LDL-C $\geq$ 40 mg/dl.

Die mittlere prozentuale Reduktion des LDL-C ab Studienbeginn war im OLE-Studienzeitraum stabil und lag im Bereich von 53,4 % bis 59,1 % für Studie 1 und von 62,5 % bis 67,2 % für Studie 2, unabhängig von der ursprünglichen Behandlungsgruppe, in die der Patient in der FOURIER-Studie randomisiert war. Dies scheint sich bei Patienten, die Repatha sowohl in der FOURIER-Studie als auch in den FOURIER-OLE-Studien erhalten hatten, im Vergleich zu Patienten, die Placebo in der FOURIER-Studie und Repatha in den FOURIER-OLE-Studien erhalten hatten, in einer zahlenmäßig niedrigeren Inzidenzrate adjudizierter explorativer CV-Endpunkte, die sich aus CV-Tod, MI und Schlaganfall zusammensetzen, niederzuschlagen.

Insgesamt wurden in diesen Studien keine neuen Ergebnisse bezüglich der Sicherheit identifiziert.

Wirkung auf LDL-C während der akuten Phase eines akuten Koronarsyndroms (*acute coronary syndrome*, ACS)

EVOPACS war eine in einem einzelnen Land durchgeführte, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 8 Wochen bei 308 ACS-Patienten mit Evolocumab, das im Krankenhaus innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach Vorstellung der Patienten initiiert wurde.

Wenn Patienten vor dem Screening keine Statin-Therapie oder eine andere Statin-Therapie als 40 mg Atorvastatin erhielten, wurde diese Behandlung beendet und eine Therapie mit einmal täglich 40 mg Atorvastatin initiiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Studienzentrum und dem Vorhandensein einer stabilen Statin-Therapie innerhalb von $\geq$ 4 Wochen vor Studieneinschluss. Die meisten Patienten (241 [78 %]) erhielten für $\geq$ 4 Wochen vor dem Screening keine stabile Statin-Therapie und die meisten (235 [76 %]) nahmen bei Studienbeginn kein Statin ein. Bis Woche 4 erhielten 281 (97 %) Patienten eine hochintensive Statin-Therapie. Evolocumab 420 mg einmal monatlich senkte signifikant LDL-C vom Ausgangswert bis Woche 8 gegenüber Placebo ($p < 0,001$). Die mittlere (SD) Senkung des berechneten LDL-C vom Ausgangswert bis Woche 8 lag bei 77,1 % (15,8 %) in der Evolocumab-Gruppe und bei 35,4 % (26,6 %) in der Placebo-Gruppe mit einem mit der Methode des kleinsten Quadrates ermittelten mittleren Unterschied (95 % KI) von 40,7 % (36,2 %, 45,2 %). Ausgangswerte von LDL-C lagen bei 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) in der Evolocumab-Gruppe

und bei 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) in der Placebo-Gruppe. LDL-C-Senkungen in dieser Studie stimmten mit früheren Studien überein, bei denen Evolocumab zu einer stabilen lipidsenkenden Therapie hinzugefügt wurde, wie durch die LDL-C-Level von 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) in der Gruppe, die Evolocumab plus Atorvastatin erhielt, bzw. 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) in der Gruppe, die Placebo plus Atorvastatin erhielt, während der Behandlung in Woche 8 in dieser Studie nachgewiesen wurde (dies spiegelt den Steady-State-Effekt der hochintensiven Statin-Therapie in beiden Behandlungsarmen wider).

Die Wirkungen von Evolocumab in dieser Patientengruppe stimmten mit denen überein, die in früheren Studien im klinischen Entwicklungsprogramm von Evolocumab beobachtet wurden, und es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach einer einzelnen subkutanen Dosis von 140 mg oder 420 mg Evolocumab, 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 Evolocumab wurde das mittlere (SD) Steady-State-Verteilungsvolumen auf 3,3 (0,5) l geschätzt, was darauf hinweist, dass Evolocumab eine begrenzte Gewebeverteilung hat.

Biotransformation

Evolocumab 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 systemische 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 2 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 Nierenfunktionsstörung erforderlich. Daten aus klinischen Studien mit Evolocumab zeigten keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Evolocumab bei Patienten mit geringer oder mäßiger Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten, deren Nierenfunktion nicht gestört war.

In einer klinischen Studie bei 18 Patienten mit entweder normaler Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m², n = 6), schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m², n = 6) oder terminaler Nierenerkrankung (ESRD), die sich einer Hämodialyse unterzogen hatten (n = 6), war die Exposition gegenüber ungebundenem Evolocumab, die anhand $C_{\max}$ nach einer subkutanen Einzeldosis von 140 mg bestimmt wurde, bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um 30 % und bei ESRD-Patienten, die sich einer Hämodialyse unterzogen hatten, um 45 % erniedrigt. Die anhand AUC_{last} bestimmte Exposition war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um ungefähr 24 % und bei ESRD-Patienten, die sich einer Hämodialyse unterzogen hatten, um ungefähr 45 % erniedrigt. Der exakte Mechanismus für die pharmakokinetischen (PK-)Abweichungen ist nicht bekannt. Allerdings konnten die Unterschiede im Körpergewicht diese Abweichungen nicht erklären. Manche Faktoren wie die geringe Stichprobengröße und die große interindividuelle Variabilität sollten bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die Pharmakodynamik und die Sicherheit von Evolocumab bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und ESRD waren ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, und es gab keine klinisch relevanten Unterschiede bei der Senkung des LDL-Cs. Daher sind keine Dosisanpassungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder ESRD, die Hämodialyse erhalten, erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) erforderlich. Einzelne subkutane Dosen von 140 mg Evolocumab 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. Evolocumab 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 Patientengruppen

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.

Die Pharmakokinetik von Repatha wurde bei 103 Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bewertet (HAUSER-RCT). Nach der subkutanen Anwendung von 420 mg Repatha einmal monatlich lagen die mittleren (SD) Serum-Talkonzentrationen bei 22,4 (14,7) $\mu\text{g/ml}$, 64,9 (34,4) $\mu\text{g/ml}$ bzw. 25,8 (19,2) $\mu\text{g/ml}$ in Woche 12, Woche 22 bzw. Woche 24. Die Pharmakokinetik von Repatha wurde bei 12 Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie bewertet (HAUSER-OLE). Nach der subkutanen Anwendung von 420 mg Repatha einmal monatlich lagen die mittleren (SD) Serum-Talkonzentrationen bei 20,3 (14,6) $\mu\text{g/ml}$ und 17,6 (28,6) $\mu\text{g/ml}$ in Woche 12 und Woche 80.

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 embryo-fetale 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 Wirkungen 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 einer Fertigspritze

3 Jahre.

Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen

3 Jahre.

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone

2 Jahre.

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Repatha 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Repatha 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

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

Packungsgröße mit einer Fertigspritze.

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.

Packungsgrößen mit einem, zwei oder drei Fertigpens oder Bündelpackungen, die 6 (3 x 2er-Packungen) Fertigpen(s) enthalten.

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 Bündelpackung mit drei (3 x 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. Der gesamte Inhalt muss injiziert werden.

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 in einer Fertigspritze

EU/1/15/1016/001 – 1 Fertigspritze

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 x 2) Fertigpens (Bündelpackung)

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone

EU/1/15/1016/006 – 1 Patrone mit beigeacktem automatischen Minidosierer
EU/1/15/1016/007 – 3 (3 x 1) Patronen mit beigeackten automatischen Minidosierern
(Bündelpackung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juli 2015

Datum der letzten Verlängerung: 14. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Amgen Manufacturing Limited LLC
Road 31 km 24.6
Juncos
Puerto Rico, 00777
USA

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
USA

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON FÜR DIE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Evolocumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.
1 Fertigspritze.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Latex, Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repatha 140 mg Spritze

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Repatha 140 mg Injektionslösung
Evolocumab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR DIE FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Repatha 140 mg Injektion
Evolocumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON FÜR DEN FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen
Evolocumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.

1 SureClick Fertigpen.

2 SureClick Fertigpens.

3 SureClick Fertigpens.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/002

EU/1/15/1016/003

EU/1/15/1016/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Repatha 140 mg Pen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BÜNDELPACKUNG (mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen
Evolocumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.

Bündelpackung: 6 (3 x 2er-Packungen) SureClick Fertigpens.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repatha 140 mg Pen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON EINZELPACKUNG FÜR BÜNDELPACKUNG (ohne Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen
Evolocumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.

2 SureClick Fertigpens. Teil einer Bündelpackung, nicht einzeln verkäuflich.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repatha 140 mg Pen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR DEN FERTIGPEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Repatha 140 mg Injektion
Evolocumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON FÜR DEN AUTOMATISCHEN MINIDOSIERER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone
Evolocumab

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.

1 Patrone und automatischer Minidosierer.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repatha 420 mg Patrone

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BÜNDELPACKUNG (mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone
Evolocumab

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.

Bündelpackung: 3 (3 x 1er-Packungen) Patronen und automatische Minidosierer.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repatha 420 mg Patrone

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON EINZELPACKUNG FÜR BÜNDELPACKUNG (ohne Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone
Evolocumab

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.

1 Patrone und automatischer Minidosierer. Teil einer Bündelpackung, nicht einzeln verkäuflich.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repatha 420 mg Patrone

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR DIE PATRONE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Repatha 420 mg Injektion
Evolocumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Repatha 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Evolocumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Die Warnhinweise und Anweisungen in diesem Dokument sind für die Person bestimmt, die das Arzneimittel anwendet. Wenn Sie als Elternteil oder Pflegeperson für die Anwendung des Arzneimittels an einer anderen Person, zum Beispiel einem Kind, verantwortlich sind, müssen Sie diese Informationen entsprechend beachten.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Repatha und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Repatha beachten?
3. Wie ist Repatha anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Repatha aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Repatha und wofür wird es angewendet?

Was Repatha ist und wie es funktioniert

Repatha ist ein Arzneimittel, das die Spiegel von „schlechtem“ Cholesterin, einer Art Fett, im Blut senkt.

Repatha enthält den Wirkstoff Evolocumab, einen monoklonalen Antikörper (eine Art spezialisiertes Protein, das dazu entwickelt wurde, an eine Zielsubstanz im Körper zu binden). Evolocumab wurde entwickelt, um an eine Substanz namens PCSK9 zu binden, die die Fähigkeit der Leber beeinflusst, Cholesterin aufzunehmen. Durch das Binden und Entfernen von PCSK9 erhöht das Arzneimittel die Menge an Cholesterin, die von der Leber aufgenommen wird, und senkt somit den Cholesterinspiegel im Blut.

Wofür Repatha angewendet wird

Repatha wird zusätzlich zu Ihrer cholesterinsenkenden Diät angewendet, falls Sie:

- ein Erwachsener mit einem hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut sind (primäre Hypercholesterinämie [heterozygot familiär und nicht-familiär] oder gemischte Dyslipidämie). Es wird angewendet:
 - zusammen mit einem Statin oder anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn die Maximaldosis eines Statins den Cholesterinspiegel nicht ausreichend erniedrigt.
 - allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn Statine nicht gut wirken oder nicht angewendet werden können.
- ein Kind im Alter von 10 Jahren oder älter sind und einen hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut aufgrund einer Erkrankung haben, die in Ihrer Familie auftritt (heterozygote familiäre

Hypercholesterinämie bzw. HeFH). Es wird allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Behandlungen angewendet.

- ein Erwachsener oder ein Kind im Alter von 10 Jahren oder älter sind und einen hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut aufgrund einer Erkrankung haben, die in Ihrer Familie auftritt (homozygote familiäre Hypercholesterinämie bzw. HoFH). Es wird zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Behandlungen angewendet.
- ein Erwachsener mit einem hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut und bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ein früherer Herzinfarkt oder Schlaganfall, vorherige Probleme mit den Blutgefäßen) sind. Es wird angewendet:
 - zusammen mit einem Statin oder anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn die Maximaldosis eines Statins den Cholesterinspiegel nicht ausreichend erniedrigt.
 - allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn Statine nicht gut wirken oder nicht angewendet werden können.

Repatha wird bei Patienten angewendet, die ihre Cholesterinspiegel nicht mit einer cholesterinsenkenden Diät allein kontrollieren können. Sie müssen Ihre cholesterinsenkende Diät einhalten, während Sie dieses Arzneimittel anwenden. Repatha kann zur Vorbeugung eines Herzinfarkts und eines Schlaganfalls beitragen und kann bestimmte Abläufe zur Wiederherstellung der Blutzufuhr zum Herzen bei entstandenen Fetteinlagerungen in Ihren Arterien (auch bekannt als atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung) unterstützen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Repatha beachten?

Repatha darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Evolocumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Repatha anwenden, wenn Sie unter einer Lebererkrankung leiden.

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze aus Glas ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latexderivat) hergestellt, der schwere allergische Reaktionen verursachen kann.

Um die Rückverfolgbarkeit dieses Arzneimittels zu verbessern, sollte Ihr Arzt oder Apotheker den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels, das Ihnen gegeben wurde, in Ihre Patientenakte eintragen. Möglicherweise möchten Sie sich diese Angaben auch notieren, falls Sie in der Zukunft nach dieser Information gefragt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Repatha ist bei Kindern im Alter von 10 Jahren oder älter, die aufgrund einer heterozygoten oder homozygoten familiären Hypercholesterinämie behandelt wurden, untersucht worden.

Die Anwendung von Repatha ist bei Kindern im Alter von unter 10 Jahren nicht untersucht worden.

Anwendung von Repatha zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Repatha ist nicht bei schwangeren Frauen untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob Repatha Ihr ungeborenes Kind schädigen kann.

Es ist nicht bekannt, ob Repatha in der Muttermilch vorgefunden wird.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Ihr Arzt wird Ihnen dann helfen zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Repatha verzichtet werden soll. Dabei werden sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Repatha hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Repatha enthält Natrium

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

3. Wie ist Repatha anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis hängt von der zugrunde liegenden Erkrankung ab:

- Bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie beträgt die Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich.
- Bei Kindern im Alter von 10 Jahren oder älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich.
- Bei Erwachsenen oder Kindern im Alter von 10 Jahren oder älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die empfohlene Anfangsdosis 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Wochen entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, die Dosis auf 420 mg alle zwei Wochen zu erhöhen. Falls Sie auch eine Apherese erhalten, ein dialyseähnliches Verfahren, bei dem Cholesterin und andere Fette aus dem Blut entfernt werden, entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, dass Sie mit einer Dosis von 420 mg alle zwei Wochen beginnen, damit diese mit Ihrer Apherese-Behandlung zeitlich zusammenfällt.
- Bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ein früherer Herzinfarkt oder Schlaganfall, vorherige Probleme mit den Blutgefäßen) beträgt die Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich.

Repatha wird als Injektion unter die Haut (subkutan) angewendet.

Falls Ihr Arzt Ihnen eine Dosis von 420 mg verschreibt, müssen Sie drei Fertigspritzen anwenden, da jede Fertigspritze nur 140 mg Arzneimittel enthält. Nachdem Raumtemperatur erreicht wurde, sollten alle Injektionen innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten angewendet werden.

Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Sie oder eine Pflegekraft die Injektionen von Repatha anwenden können, müssen Sie oder Ihre Pflegekraft eine Schulung zur richtigen Vorbereitung und Injektion von Repatha erhalten. Versuchen Sie nicht, Repatha zu injizieren, bevor Ihnen durch Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt wurde, wie dies zu tun ist.

Bitte beachten Sie die ausführliche „Gebrauchsanleitung“ am Ende dieser Packungsbeilage zur Lagerung, Vorbereitung und Anwendung der Repatha-Injektionen zu Hause.

Vor Beginn der Repatha-Behandlung sollten Sie eine cholesterinsenkende Diät einhalten. Sie sollten diese cholesterinsenkende Diät fortsetzen, während Sie Repatha anwenden.

Wenn Ihr Arzt Ihnen Repatha zusammen mit einem weiteren cholesterinsenkenden Arzneimittel verschrieben hat, befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes, wie diese Arzneimittel zusammen anzuwenden sind. Bitte lesen Sie in diesem Fall auch die Dosierungsanweisungen in der Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels.

Wenn Sie eine größere Menge von Repatha angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Repatha vergessen haben

Wenden Sie Repatha so bald wie möglich nach der versäumten Dosis an. Anschließend wenden Sie sich an Ihren Arzt, der Ihnen sagen wird, wann der Zeitpunkt für Ihre nächste Dosis sein wird, und folgen dem neuen Zeitplan genau so, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Grippe (hohe Körpertemperatur, Halsschmerzen, laufende Nase, Husten und Schüttelfrost)
- Erkältung, wie eine laufende Nase, Halsschmerzen oder Nebenhöhleninfektionen (Nasopharyngitis oder Infektionen der oberen Atemwege)
- Übelkeit (Nausea)
- Rückenschmerzen
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Muskelschmerzen
- Reaktionen an der Einstichstelle, wie z. B. Bluterguss, Rötung, Blutung, Schmerzen oder Schwellung
- Allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag
- Kopfschmerzen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Nesselsucht, rote juckende Erhebungen auf Ihrer Haut (Urtikaria)
- Grippeähnliche Symptome

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)

- Schwellung im Bereich von Gesicht, Mund, Zunge oder Rachen (Angioödem)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage

angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Repatha aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

Ihre Fertigspritze darf außerhalb des Kühlschranks gelagert werden, damit sie vor der Injektion Raumtemperatur erreicht (bis zu 25 °C). Dies macht die Injektion angenehmer. Nachdem Repatha aus dem Kühlschrank entnommen wurde, kann es bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) in der Originalverpackung aufbewahrt werden und muss innerhalb von 1 Monat verwendet werden.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass es verfärbt ist oder große Klumpen, Flocken oder farbige Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Repatha enthält

- Der Wirkstoff ist Evolocumab. Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Repatha aussieht und Inhalt der Packung

Repatha ist eine klare bis schillernde, farblose bis gelbliche Lösung, die praktisch partikelfrei ist.

Jede Packung enthält eine Fertigspritze zum Einmalgebrauch.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Hersteller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 06 06

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/FinlandAmgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

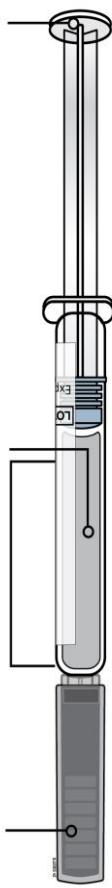
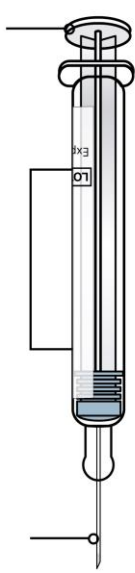
Amgen Limited

Tel: +44 (0)1223 420305

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

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

Darstellung der Einzelteile	
Vor der Anwendung	Nach der Anwendung
Kolben- stange  Arzneimittel Zylinder der Spritze Graue Nadelschutzkappe, aufgesetzt	Kolben nach der Anwendung  Zylinder der Spritze nach der Anwendung Nadel nach der Anwendung  Graue Nadelschutzkappe, abgezogen
	Die Nadel ist im Inneren.

Wichtig

Lesen Sie diese wichtige Information, bevor Sie eine Repatha-Fertigspritze zum Einmalgebrauch anwenden:

- **Niemals** einfrieren oder die Repatha-Fertigspritze anwenden, wenn sie gefroren war.
- **Niemals** die Repatha-Fertigspritze anwenden, wenn die Packung geöffnet oder beschädigt ist.
- **Niemals** die Repatha-Fertigspritze anwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Teile der Spritze könnten zerbrochen sein, selbst wenn Sie den Bruch nicht sehen können. Verwenden Sie eine neue Repatha-Fertigspritze.
- **Niemals** die graue Nadelschutzkappe von der Repatha-Fertigspritze entfernen, bevor Sie für die Injektion bereit sind.

Schritt 1: Vorbereitung

A Nehmen Sie die Packung mit der Repatha-Fertigspritze aus dem Kühlschrank und warten Sie 30 Minuten.

Warten Sie vor der Injektion mindestens 30 Minuten, damit die Fertigspritze in der Verpackung auf natürliche Weise Raumtemperatur erreicht.

Überprüfen Sie, ob der Name Repatha auf dem Etikett der Verpackung steht.

- **Niemals** versuchen, die Repatha-Fertigspritze durch Verwendung einer Wärmequelle wie z. B. heißen Wassers oder einer Mikrowelle zu erwärmen.
- **Niemals** die Repatha-Fertigspritze direktem Sonnenlicht aussetzen.
- **Niemals** die Repatha-Fertigspritze schütteln.

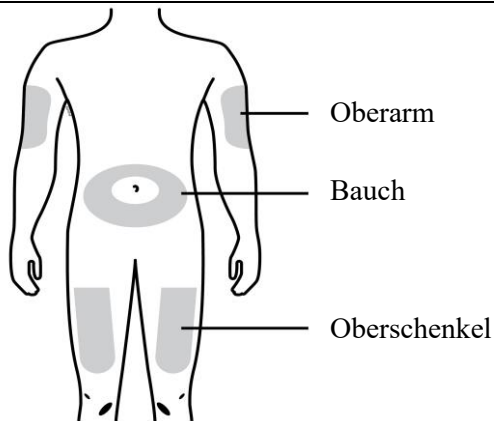
B Stellen Sie alle Gegenstände zusammen, die Sie für die Injektion benötigen.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.

Legen Sie auf eine saubere, gut beleuchtete, ebene Arbeitsfläche:

- eine Repatha-Fertigspritze in ihrem Einsatz.
- Alkoholtupfer.
- Wattebausch oder Verbandmull.
- Pflaster.
- einen durchstichsicheren Behälter.
- **Niemals** anwenden, wenn das Verfalldatum auf der Verpackung der Repatha-Fertigspritze überschritten ist.

C Wählen Sie die Injektionsstelle.



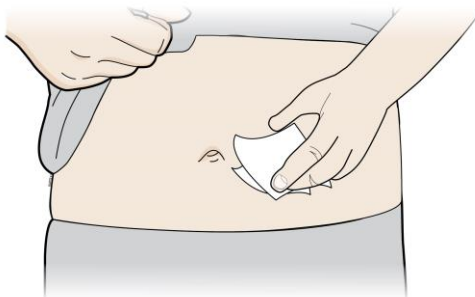
Sie können verwenden:

- den Oberschenkel.
- den Bauch, mit Ausnahme eines Bereiches von 5 cm (2 Zoll) um Ihren Bauchnabel herum.
- die Rückseite des Oberarms (nur, wenn eine andere Person Ihnen die Injektion gibt).
- **Niemals** Bereiche wählen, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist. Vermeiden Sie, in Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen zu injizieren.



Wählen Sie jedes Mal, wenn Sie sich eine Injektion geben, eine andere Injektionsstelle. Wenn Sie dieselbe Injektionsstelle verwenden müssen, stellen Sie zumindest sicher, dass es nicht derselbe Punkt ist, den Sie beim letzten Mal verwendet haben.

D Reinigen Sie die Injektionsstelle.



Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie die Haut vor der Injektion trocknen.

- **Nicht** die Haut vor der Injektion noch einmal berühren.

E Nehmen Sie die Fertigspritze aus dem Einsatz.

Drehen Sie den Einsatz um



Leicht drücken



Für die Entnahme:

- Ziehen Sie das Papier vom Einsatz ab.
- Legen Sie den Einsatz auf Ihre Hand.
- Drehen Sie den Einsatz um und drücken Sie leicht auf die Mitte der Rückseite des Einsatzes, damit die Spritze auf Ihre Hand fällt.
- Falls die Fertigspritze sich nicht aus dem Einsatz löst, drücken Sie leicht auf die Rückseite des Einsatzes.
- **Niemals** die Fertigspritze an der Kolbenstange oder an der grauen Nadelschutzkappe greifen oder daran ziehen. Dies könnte die Spritze beschädigen.
- **Niemals** die graue Nadelschutzkappe von der Fertigspritze abziehen, bevor Sie für die Injektion bereit sind.



Halten Sie die Fertigspritze immer am Zylinder der Spritze.

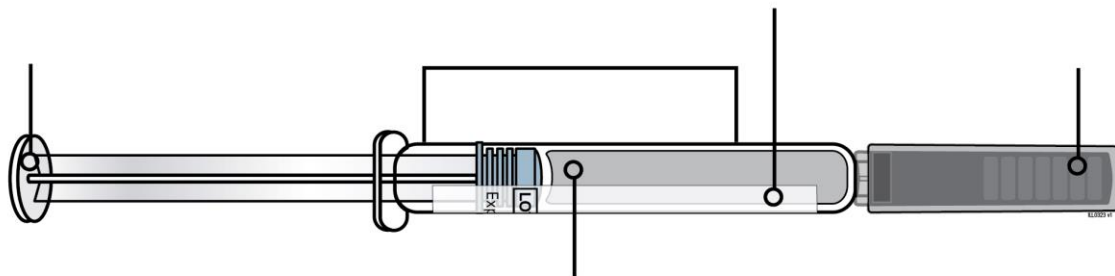
F Überprüfen Sie das Arzneimittel und die Fertigspritze.

Kolbenstange

Zylinder der Spritze

Etikett der Spritze
mit Verfalldatum

Graue
Nadelschutzkappe,
aufgesetzt

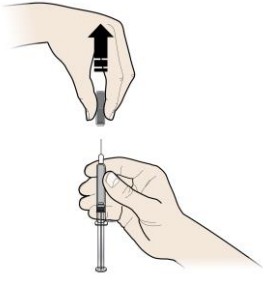


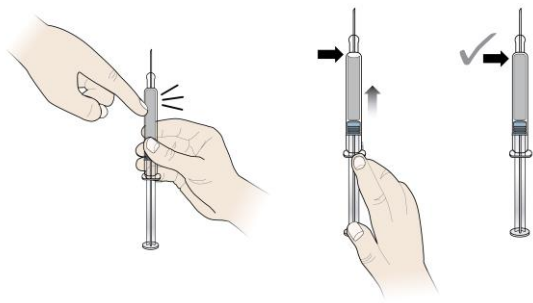
Arzneimittel

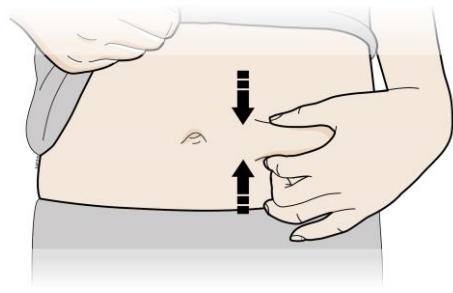
Halten Sie die Fertigspritze immer am Zylinder der Spritze.

Prüfen Sie, ob:

- der Name Repatha auf dem Etikett der Fertigspritze aufgedruckt ist.
- das Arzneimittel in der Fertigspritze klar und farblos bis leicht gelblich ist.
- **Niemals** die Fertigspritze anwenden, wenn irgendein Teil der Fertigspritze gesprungen oder gebrochen zu sein scheint.
- **Niemals** die Fertigspritze anwenden, wenn die graue Nadelschutzkappe fehlt oder nicht fest angebracht ist.
- **Niemals** die Fertigspritze anwenden, wenn das Arzneimittel verfärbt ist oder große Klumpen, Flocken oder farbige Partikel enthält.
- **Niemals** die Fertigspritze anwenden, wenn das Verfalldatum auf der Fertigspritze überschritten ist.

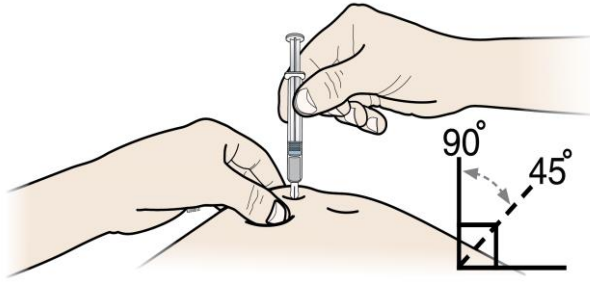
Schritt 2: Machen Sie sich bereit	
A	Ziehen Sie vorsichtig die graue Nadelschutzkappe ab, in gerader Richtung weg von Ihrem Körper. Lassen Sie die graue Nadelschutzkappe nicht länger als 5 Minuten abgezogen. Sonst kann das Arzneimittel austrocknen.
1. 	2. 
Es ist normal, einen Tropfen des Arzneimittels an der Nadelspitze zu sehen.	Werfen Sie die Nadelschutzkappe sofort in den durchstichsicheren Behälter.
• Niemals die graue Nadelschutzkappe drehen oder biegen. Dies kann die Nadel beschädigen. • Niemals die graue Nadelschutzkappe wieder auf die Fertigspritze aufsetzen.	

B	Entfernen Sie die Luftblase/Lücke.
Sie bemerken möglicherweise eine Luftblase/Lücke in der Repatha Fertigspritze. Wenn Sie eine Luftblase/Lücke bemerken: • Halten Sie die Fertigspritze mit der Nadel nach oben. • Klopfen Sie mit Ihren Fingern behutsam an den Zylinder der Spritze, bis die Luftblase/Lücke zum oberen Ende der Spritze aufsteigt. • Schieben Sie die Kolbenstange langsam und behutsam nach oben, um die Luft aus der Fertigspritze zu entfernen. Achten Sie darauf, dass kein Arzneimittel herausgedrückt wird.	
	
• Niemals an die Nadel der Spritze klopfen.	

C	DRÜCKEN Sie die Injektionsstelle ZUSAMMEN, um eine feste Oberfläche zu erzeugen.
	
Drücken Sie die Haut fest zwischen Daumen und Fingern zusammen, um eine etwa 5 Zentimeter (2 Zoll) breite Fläche zu erzeugen.	
 Es ist wichtig, die Haut während der Injektion zusammengedrückt zu halten.	

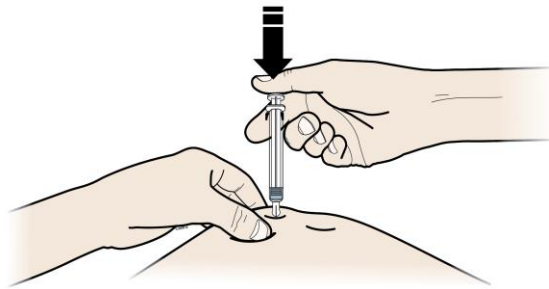
Schritt 3: Injektion

- A** Halten Sie die Haut **ZUSAMMENGEDRÜCKT**. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von **45 bis 90 Grad** in die Haut.

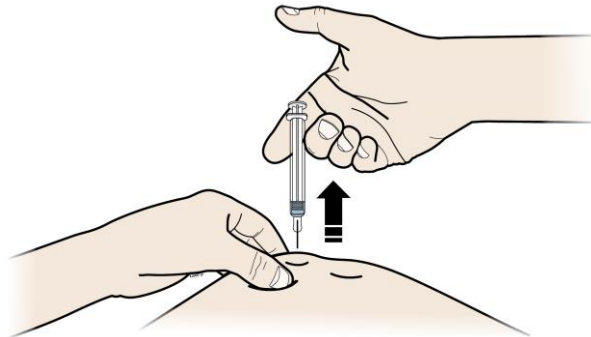


- **Niemals** Ihre Finger auf die Kolbenstange legen, während Sie die Nadel einstechen.

- B** **SCHIEBEN** Sie die Kolbenstange langsam und mit gleichmäßigem Druck ganz nach unten, bis die Spritze leer ist.



- C** Anschließend **LASSEN** Sie Ihren Daumen **LOS** und heben die Spritze behutsam von der Haut ab.



- **Niemals** die graue Nadelschutzkappe zurück auf die gebrauchte Spritze setzen.

Schritt 4: Abschluss

A Werfen Sie die gebrauchte Spritze sofort in einen durchstichsicheren Behälter.



Sprechen Sie mit dem medizinischen Fachpersonal über die ordnungsgemäße Entsorgung. Möglicherweise gibt es nationale Richtlinien für die Entsorgung.

- **Niemals** die gebrauchte Spritze wiederverwenden.
- **Niemals** Arzneimittel verwenden, das in der gebrauchten Spritze zurückbleibt.
- **Niemals** die Spritze oder den durchstichsicheren Behälter wiederverwenden oder in den Haushaltsabfall werfen.



Bewahren Sie die gebrauchte Spritze und den durchstichsicheren Behälter für Kinder unzugänglich auf.

B Untersuchen Sie die Injektionsstelle.

Drücken Sie einen Wattebausch oder Verbandmull auf die Injektionsstelle, wenn dort Blut ist. Kleben Sie bei Bedarf ein Pflaster auf.

- **Niemals** die Injektionsstelle reiben.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Repatha 140 mg Injektionslösung im Fertigpen Evolocumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Die Warnhinweise und Anweisungen in diesem Dokument sind für die Person bestimmt, die das Arzneimittel anwendet. Wenn Sie als Elternteil oder Pflegeperson für die Anwendung des Arzneimittels an einer anderen Person, zum Beispiel einem Kind, verantwortlich sind, müssen Sie diese Informationen entsprechend beachten.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Repatha und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Repatha beachten?
3. Wie ist Repatha anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Repatha aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Repatha und wofür wird es angewendet?

Was Repatha ist und wie es funktioniert

Repatha ist ein Arzneimittel, das die Spiegel von „schlechtem“ Cholesterin, einer Art Fett, im Blut senkt.

Repatha enthält den Wirkstoff Evolocumab, einen monoklonalen Antikörper (eine Art spezialisiertes Protein, das dazu entwickelt wurde, an eine Zielsubstanz im Körper zu binden). Evolocumab wurde entwickelt, um an eine Substanz namens PCSK9 zu binden, die die Fähigkeit der Leber beeinflusst, Cholesterin aufzunehmen. Durch das Binden und Entfernen von PCSK9 erhöht das Arzneimittel die Menge an Cholesterin, die von der Leber aufgenommen wird, und senkt somit den Cholesterinspiegel im Blut.

Wofür Repatha angewendet wird

Repatha wird zusätzlich zu Ihrer cholesterinsenkenden Diät angewendet, falls Sie:

- ein Erwachsener mit einem hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut sind (primäre Hypercholesterinämie [heterozygot familiär und nicht-familiär] oder gemischte Dyslipidämie). Es wird angewendet:
 - zusammen mit einem Statin oder anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn die Maximaldosis eines Statins den Cholesterinspiegel nicht ausreichend erniedrigt.
 - allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn Statine nicht gut wirken oder nicht angewendet werden können.
- ein Kind im Alter von 10 Jahren oder älter sind und einen hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut aufgrund einer Erkrankung haben, die in Ihrer Familie auftritt (heterozygote familiäre

Hypercholesterinämie bzw. HeFH). Es wird allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Behandlungen angewendet.

- ein Erwachsener oder ein Kind im Alter von 10 Jahren oder älter sind und einen hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut aufgrund einer Erkrankung haben, die in Ihrer Familie auftritt (homozygote familiäre Hypercholesterinämie bzw. HoFH). Es wird zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Behandlungen angewendet.
- ein Erwachsener mit einem hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut und bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ein früherer Herzinfarkt oder Schlaganfall, vorherige Probleme mit den Blutgefäßen) sind. Es wird angewendet:
 - zusammen mit einem Statin oder anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn die Maximaldosis eines Statins den Cholesterinspiegel nicht ausreichend erniedrigt.
 - allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn Statine nicht gut wirken oder nicht angewendet werden können.

Repatha wird bei Patienten angewendet, die ihre Cholesterinspiegel nicht mit einer cholesterinsenkenden Diät allein kontrollieren können. Sie müssen Ihre cholesterinsenkende Diät einhalten, während Sie dieses Arzneimittel anwenden. Repatha kann zur Vorbeugung eines Herzinfarkts und eines Schlaganfalls beitragen und kann bestimmte Abläufe zur Wiederherstellung der Blutzufuhr zum Herzen bei entstandenen Fetteinlagerungen in Ihren Arterien (auch bekannt als atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung) unterstützen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Repatha beachten?

Repatha darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Evolocumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Repatha anwenden, wenn Sie unter einer Lebererkrankung leiden.

Um die Rückverfolgbarkeit dieses Arzneimittels zu verbessern, sollte Ihr Arzt oder Apotheker den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels, das Ihnen gegeben wurde, in Ihre Patientenakte eintragen. Möglicherweise möchten Sie sich diese Angaben auch notieren, falls Sie in der Zukunft nach dieser Information gefragt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Repatha ist bei Kindern im Alter von 10 Jahren oder älter, die aufgrund einer heterozygoten oder homozygoten familiären Hypercholesterinämie behandelt wurden, untersucht worden.

Die Anwendung von Repatha ist bei Kindern im Alter von unter 10 Jahren nicht untersucht worden.

Anwendung von Repatha zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Repatha ist nicht bei schwangeren Frauen untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob Repatha Ihr ungeborenes Kind schädigen kann.

Es ist nicht bekannt, ob Repatha in der Muttermilch vorgefunden wird.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Ihr Arzt wird Ihnen dann helfen zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Repatha verzichtet werden soll. Dabei werden sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Repatha hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Repatha enthält Natrium

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

3. Wie ist Repatha anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis hängt von der zugrunde liegenden Erkrankung ab:

- Bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie beträgt die Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich.
- Bei Kindern im Alter von 10 Jahren oder älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich.
- Bei Erwachsenen oder Kindern im Alter von 10 Jahren oder älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die empfohlene Anfangsdosis 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Wochen entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, die Dosis auf 420 mg alle zwei Wochen zu erhöhen. Falls Sie auch eine Apherese erhalten, ein dialyseähnliches Verfahren, bei dem Cholesterin und andere Fette aus dem Blut entfernt werden, entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, dass Sie mit einer Dosis von 420 mg alle zwei Wochen beginnen, damit diese mit Ihrer Apherese-Behandlung zeitlich zusammenfällt.
- Bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ein früherer Herzinfarkt oder Schlaganfall, vorherige Probleme mit den Blutgefäßen) beträgt die Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich.

Repatha wird als Injektion unter die Haut (subkutan) angewendet.

Falls Ihr Arzt Ihnen eine Dosis von 420 mg verschreibt, müssen Sie drei Fertigpens anwenden, da jeder Fertigpen nur 140 mg Arzneimittel enthält. Nachdem Raumtemperatur erreicht wurde, sollten alle Injektionen innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten angewendet werden.

Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Sie oder eine Pflegekraft die Injektionen von Repatha anwenden können, müssen Sie oder Ihre Pflegekraft eine Schulung zur richtigen Vorbereitung und Injektion von Repatha erhalten. Versuchen Sie nicht, Repatha zu injizieren, bevor Ihnen durch Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt wurde, wie dies zu tun ist.

Bitte beachten Sie die ausführliche „Gebrauchsanleitung“ am Ende dieser Packungsbeilage zur Lagerung, Vorbereitung und Anwendung der Repatha-Injektionen zu Hause. Wenn Sie den Fertigpen verwenden, **setzen Sie vor der Injektion das richtige (gelbe) Ende des Pens auf die Haut auf.**

Vor Beginn der Repatha-Behandlung sollten Sie eine cholesterinsenkende Diät einhalten. Sie sollten diese cholesterinsenkende Diät fortsetzen, während Sie Repatha anwenden.

Wenn Ihr Arzt Ihnen Repatha zusammen mit einem weiteren cholesterinsenkenden Arzneimittel verschrieben hat, befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes, wie diese Arzneimittel zusammen anzuwenden sind. Bitte lesen Sie in diesem Fall auch die Dosierungsanweisungen in der Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels.

Wenn Sie eine größere Menge von Repatha angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Repatha vergessen haben

Wenden Sie Repatha so bald wie möglich nach der versäumten Dosis an. Anschließend wenden Sie sich an Ihren Arzt, der Ihnen sagen wird, wann der Zeitpunkt für Ihre nächste Dosis sein wird, und folgen dem neuen Zeitplan genau so, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Grippe (hohe Körpertemperatur, Halsschmerzen, laufende Nase, Husten und Schüttelfrost)
- Erkältung, wie eine laufende Nase, Halsschmerzen oder Nebenhöhleninfektionen (Nasopharyngitis oder Infektionen der oberen Atemwege)
- Übelkeit (Nausea)
- Rückenschmerzen
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Muskelschmerzen
- Reaktionen an der Einstichstelle, wie z. B. Bluterguss, Rötung, Blutung, Schmerzen oder Schwellung
- Allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag
- Kopfschmerzen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Nesselsucht, rote juckende Erhebungen auf Ihrer Haut (Urtikaria)
- Grippeähnliche Symptome

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)

- Schwellung im Bereich von Gesicht, Mund, Zunge oder Rachen (Angioödem)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Repatha aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

Ihr Fertigpen darf außerhalb des Kühlschranks gelagert werden, damit er vor der Injektion Raumtemperatur erreicht (bis zu 25 °C). Dies macht die Injektion angenehmer. Nachdem Repatha aus dem Kühlschrank entnommen wurde, kann es bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) in der Originalverpackung aufbewahrt werden und muss innerhalb von 1 Monat verwendet werden.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass es verfärbt ist oder große Klumpen, Flocken oder farbige Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Repatha enthält

- Der Wirkstoff ist Evolocumab. Jeder SureClick Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Repatha aussieht und Inhalt der Packung

Repatha ist eine klare bis schillernde, farblose bis gelbliche Lösung, die praktisch partikelfrei ist.

Jede Packung enthält einen, zwei, drei oder sechs SureClick Fertigpen(s) zum Einmalgebrauch.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Hersteller
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 06 06

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

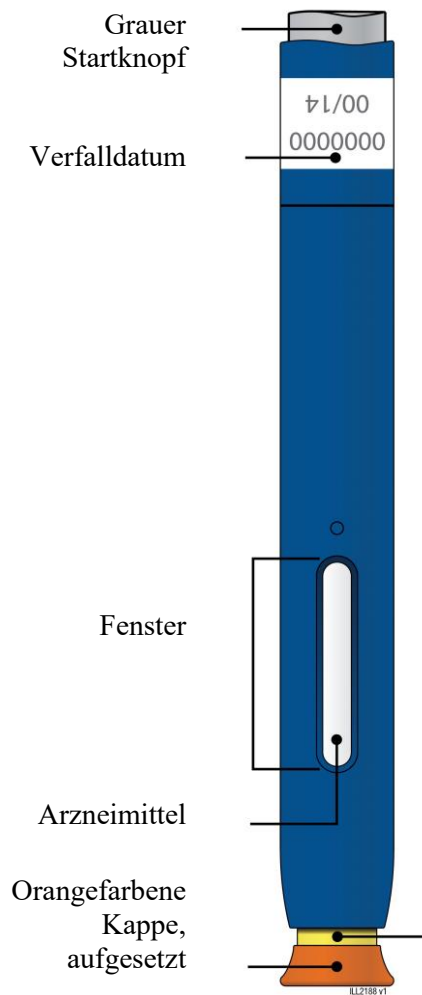
Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

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

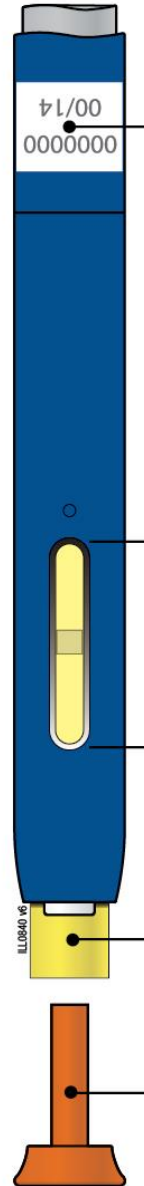
Darstellung der Einzelteile

Vor der Anwendung



Gelbe
Sicherheitshülse
(Injektionsnadel
im Inneren)

Nach der Anwendung



Verfalldatum

Gelbes Fenster
(Injektion
abgeschlossen)

Gelbe
Sicherheitshülse
(Injektionsnadel
im Inneren)

Orangefarbene
Kappe,
abgezogen

Wichtig: Die Injektionsnadel ist im Inneren der gelben Sicherheitshülse.

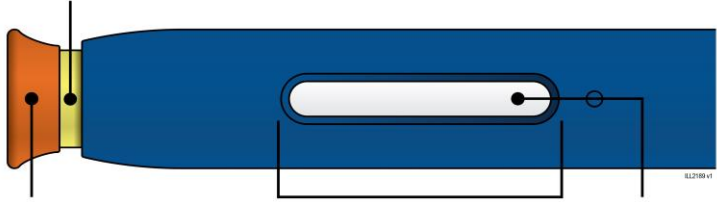
Wichtig

Lesen Sie diese wichtige Information, bevor Sie den Repatha-Fertigpen anwenden:

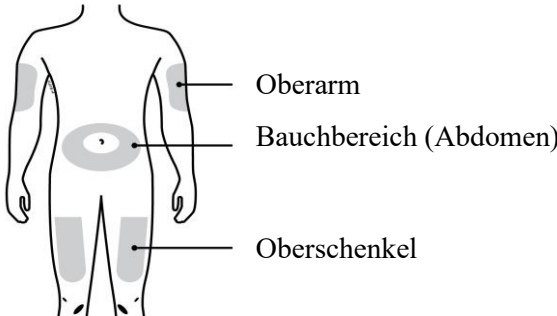
- **Niemals** einfrieren oder einen Repatha-Fertigpen anwenden, wenn er gefroren war.
- **Niemals** die orangefarbene Kappe vom Repatha-Fertigpen abziehen, bevor Sie für die Injektion bereit sind.
- **Niemals** den Repatha-Fertigpen anwenden, wenn er auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Teile des Repatha-Fertigpens könnten zerbrochen sein, selbst wenn Sie den Bruch nicht sehen können.

Schritt 1: Vorbereitung

A	Nehmen Sie einen Repatha-Fertigpen aus der Verpackung.
1. Heben Sie den Fertigpen vorsichtig und gerade aus der Verpackung heraus. 2. Legen Sie die Originalpackung mit nicht gebrauchten Fertigpens zurück in den Kühlschrank. 3. Warten Sie vor der Injektion mindestens 30 Minuten, damit der Fertigpen auf natürliche Weise Raumtemperatur erreicht. • Niemals versuchen, den Repatha-Fertigpen durch Verwendung einer Wärmequelle wie z. B. heißen Wassers oder einer Mikrowelle zu erwärmen. • Niemals den Repatha-Fertigpen direktem Sonnenlicht aussetzen. • Niemals den Repatha-Fertigpen schütteln. • Niemals die orangefarbene Kappe bereits jetzt vom Fertigpen entfernen.	

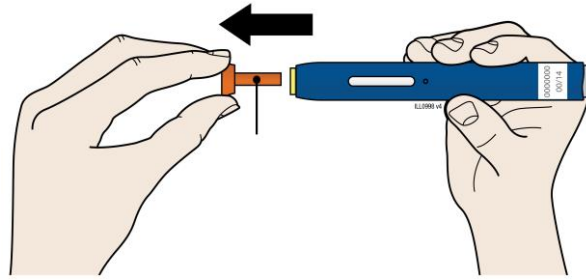
B	Kontrollieren Sie den Repatha-Fertigpen.
Gelbe Sicherheitshülse (Injektionsnadel im Inneren)  Orangefarbene Kappe, aufgesetzt Fenster Arzneimittel Stellen Sie sicher, dass das Arzneimittel im Fenster klar und farblos bis leicht gelblich ist. Überprüfen Sie das Verfalldatum. • Niemals den Fertigpen anwenden, wenn das Arzneimittel trübe oder verfärbt ist oder große Klumpen, Flocken oder Partikel enthält. • Niemals den Fertigpen anwenden, wenn ein Teil gesprungen oder gebrochen zu sein scheint. • Niemals den Fertigpen anwenden, wenn er heruntergefallen ist. • Niemals den Fertigpen anwenden, wenn die orangefarbene Kappe fehlt oder nicht fest angebracht ist. • Niemals den Fertigpen anwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist. In allen Fällen verwenden Sie einen neuen Fertigpen.	

C	Stellen Sie alle Gegenstände zusammen, die Sie für die Injektion benötigen.
Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife. Legen Sie auf eine saubere, gut beleuchtete Arbeitsfläche: • einen neuen Fertipen. • Alkoholtupfer. • Wattebausch oder Verbandmull. • Pflaster. • einen durchstichsicheren Behälter.	
	

D	Bereiten Sie die Injektionsstelle vor und reinigen Sie sie.
	
Verwenden Sie nur diese Injektionsstellen: • den Oberschenkel. • den Bauchbereich (Abdomen), mit Ausnahme eines Bereiches von 5 cm (2 Zoll) um Ihren Bauchnabel herum. • die Rückseite des Oberarms (nur, wenn eine andere Person Ihnen die Injektion gibt). Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie die Haut vor der Injektion trocknen. • Niemals diesen Bereich vor der Injektion noch einmal berühren. • Wählen Sie jedes Mal, wenn Sie sich eine Injektion geben, eine andere Injektionsstelle. Wenn Sie dieselbe Injektionsstelle verwenden müssen, stellen Sie zumindest sicher, dass es nicht derselbe Punkt ist, den Sie beim letzten Mal verwendet haben. • Niemals in Bereiche injizieren, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist. Vermeiden Sie, in Bereiche mit Narben oder Dehnungstreifen zu injizieren.	

Schritt 2: Machen Sie sich bereit

- A** Ziehen Sie die orangefarbene Kappe erst gerade ab, wenn Sie für die Injektion bereit sind. Lassen Sie die orangefarbene Kappe **nicht** länger als **5 Minuten** abgezogen, da sonst das Arzneimittel austrocknen kann.



Orangefarbene Kappe

Es ist normal, einen Tropfen Flüssigkeit an der Nadelspitze oder der gelben Sicherheitshülse zu sehen.

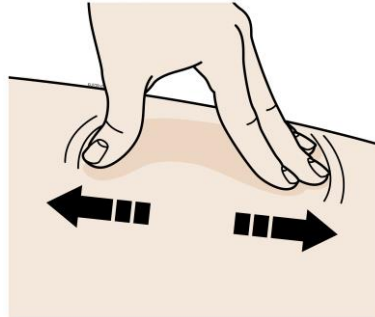
- **Niemals** die orangefarbene Kappe drehen, biegen oder hin- und herbewegen.
- **Niemals** die orangefarbene Kappe wieder auf den Fertigpen aufsetzen.
- **Niemals** Finger in die gelbe Sicherheitshülse stecken.

Wichtig: Niemals die orangefarbene Kappe vom Fertigpen abziehen, bevor Sie für die Injektion bereit sind.

Wenn Sie Schwierigkeiten bei der Injektion haben, wenden Sie sich an Ihr medizinisches Fachpersonal.

B	Erzeugen Sie eine feste Oberfläche an der gewählten Injektionsstelle (Oberschenkel, Bauchbereich oder Rückseite des Oberarms), indem Sie entweder die Dehnmethode oder die Drückmethode verwenden.
----------	--

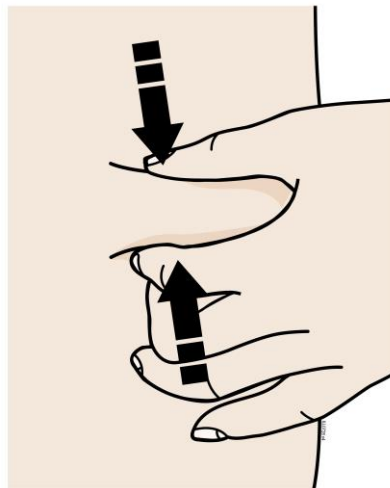
Dehnmethode



Dehnen Sie die Haut straff, indem Sie Ihren Daumen und Ihre Finger fest in einander entgegengesetzter Richtung bewegen, um eine etwa 5 Zentimeter (2 Zoll) breite Fläche zu erzeugen.

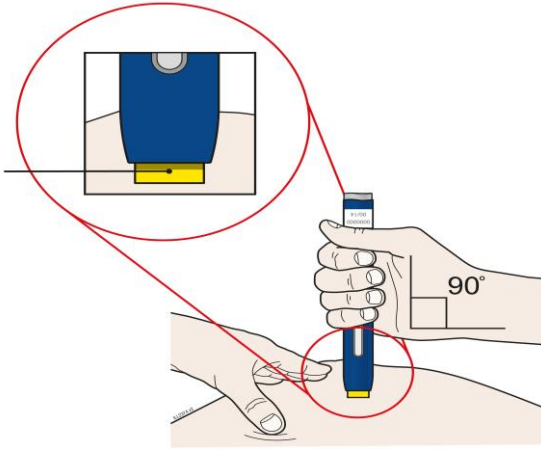
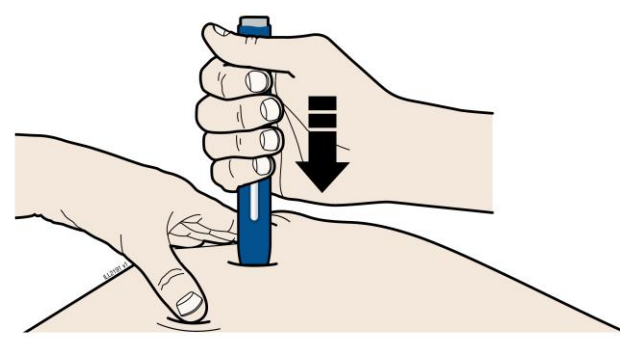
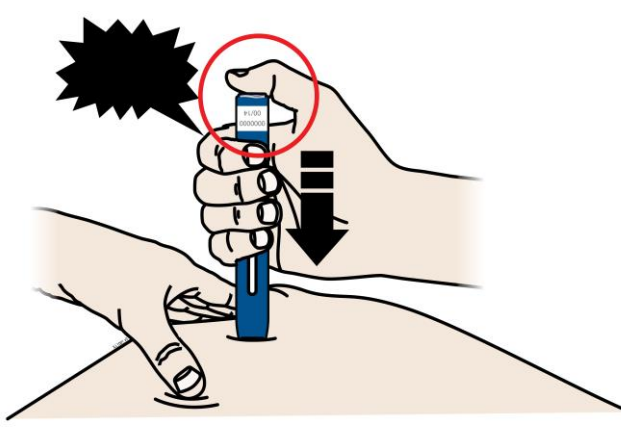
ODER

Drückmethode



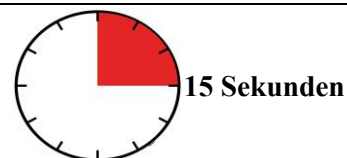
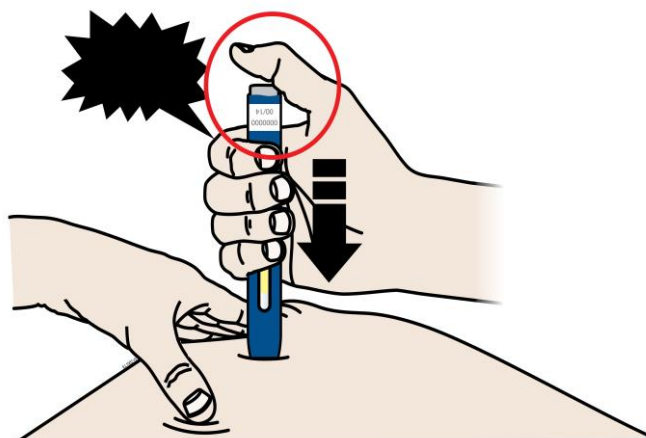
Drücken Sie die Haut fest zwischen Daumen und Fingern zusammen, um eine etwa 5 Zentimeter (2 Zoll) breite Fläche zu erzeugen.

Wichtig: Es ist wichtig, die Haut während der Injektion gedehnt oder zusammengedrückt zu halten.

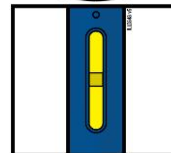
Schritt 3: Injektion	
A	Halten Sie die Haut weiterhin gedehnt oder zusammengedrückt. Setzen Sie die gelbe Sicherheitshülse mit abgezogener orangefarbener Kappe in einem Winkel von 90 Grad auf Ihre Haut auf. Die Injektionsnadel ist im Inneren der gelben Sicherheitshülse. Noch nicht den grauen Startknopf berühren.
Gelbe Sicherheitshülse (Injektionsnadel im Inneren) 	
B	Drücken Sie den Fertigen fest auf die Haut, bis er sich nicht weiter bewegt.
	
Wichtig: Sie müssen ganz herunterdrücken, dürfen aber niemals den grauen Startknopf berühren, bevor Sie für die Injektion bereit sind.	
C	Wenn Sie bereit für die Injektion sind, drücken Sie den grauen Startknopf. Sie werden einen Klick hören.
„Klick“ 	

D Erhalten Sie den **Druck** auf die Haut aufrecht. Dann **heben** Sie den Daumen ab, während Sie den Fertigpen weiter auf Ihre Haut drücken. Ihre Injektion kann etwa 15 Sekunden dauern.

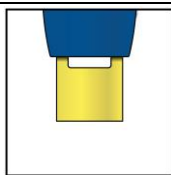
„Klick“



15 Sekunden



Das Fenster wechselt von durchsichtig zu gelb, wenn die Injektion abgeschlossen ist. Möglicherweise hören Sie einen zweiten Klick.



ANMERKUNG: Nachdem Sie den Fertigpen von der Haut entfernt haben, wird die Nadel automatisch abgedeckt.

Schritt 4: Abschluss

A Entsorgen Sie den gebrauchten Fertigpen und die orangefarbene Nadelschutzkappe.



Entsorgen Sie den Fertigpen und die orangefarbene Kappe in einem durchstichsicheren Behälter. Sprechen Sie mit dem medizinischen Fachpersonal über die ordnungsgemäße Entsorgung. Möglicherweise gibt es nationale Richtlinien für die Entsorgung.

Bewahren Sie den Fertigpen und den durchstichsicheren Behälter für Kinder unzugänglich auf.

- **Niemals** den Fertigpen wiederverwenden.
- **Niemals** die Kappe wieder auf den Fertigpen setzen oder Finger in die gelbe Sicherheitshülse stecken.
- **Niemals** den Fertigpen oder den durchstichsicheren Behälter wiederverwenden oder in den Haushaltsabfall werfen.

B Untersuchen Sie die Injektionsstelle.

Drücken Sie einen Wattebausch oder Verbandmull auf die Injektionsstelle, wenn dort Blut ist. **Niemals** die Injektionsstelle reiben. Kleben Sie bei Bedarf ein Pflaster auf.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Repatha 420 mg Injektionslösung in einer Patrone Evolocumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Die Warnhinweise und Anweisungen in diesem Dokument sind für die Person bestimmt, die das Arzneimittel anwendet. Wenn Sie als Elternteil oder Pflegeperson für die Anwendung des Arzneimittels an einer anderen Person, zum Beispiel einem Kind, verantwortlich sind, müssen Sie diese Informationen entsprechend beachten.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Repatha und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Repatha beachten?
3. Wie ist Repatha anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Repatha aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Repatha und wofür wird es angewendet?

Was Repatha ist und wie es funktioniert

Repatha ist ein Arzneimittel, das die Spiegel von „schlechtem“ Cholesterin, einer Art Fett, im Blut senkt.

Repatha enthält den Wirkstoff Evolocumab, einen monoklonalen Antikörper (eine Art spezialisiertes Protein, das dazu entwickelt wurde, an eine Zielsubstanz im Körper zu binden). Evolocumab wurde entwickelt, um an eine Substanz namens PCSK9 zu binden, die die Fähigkeit der Leber beeinflusst, Cholesterin aufzunehmen. Durch das Binden und Entfernen von PCSK9 erhöht das Arzneimittel die Menge an Cholesterin, die von der Leber aufgenommen wird, und senkt somit den Cholesterinspiegel im Blut.

Wofür Repatha angewendet wird

Repatha wird zusätzlich zu Ihrer cholesterinsenkenden Diät angewendet, falls Sie:

- ein Erwachsener mit einem hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut sind (primäre Hypercholesterinämie [heterozygot familiär und nicht-familiär] oder gemischte Dyslipidämie). Es wird angewendet:
 - zusammen mit einem Statin oder anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn die Maximaldosis eines Statins den Cholesterinspiegel nicht ausreichend erniedrigt.
 - allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn Statine nicht gut wirken oder nicht angewendet werden können.
- ein Kind im Alter von 10 Jahren oder älter sind und einen hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut aufgrund einer Erkrankung haben, die in Ihrer Familie auftritt (heterozygote familiäre

Hypercholesterinämie bzw. HeFH). Es wird allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Behandlungen angewendet.

- ein Erwachsener oder ein Kind im Alter von 10 Jahren oder älter sind und einen hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut aufgrund einer Erkrankung haben, die in Ihrer Familie auftritt (homozygote familiäre Hypercholesterinämie bzw. HoFH). Es wird zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Behandlungen angewendet.
- ein Erwachsener mit einem hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut und bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ein früherer Herzinfarkt oder Schlaganfall, vorherige Probleme mit den Blutgefäßen) sind. Es wird angewendet:
 - zusammen mit einem Statin oder anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn die Maximaldosis eines Statins den Cholesterinspiegel nicht ausreichend erniedrigt.
 - allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn Statine nicht gut wirken oder nicht angewendet werden können.

Repatha wird bei Patienten angewendet, die ihre Cholesterinspiegel nicht mit einer cholesterinsenkenden Diät allein kontrollieren können. Sie müssen Ihre cholesterinsenkende Diät einhalten, während Sie dieses Arzneimittel anwenden. Repatha kann zur Vorbeugung eines Herzinfarkts und eines Schlaganfalls beitragen und kann bestimmte Abläufe zur Wiederherstellung der Blutzufuhr zum Herzen bei entstandenen Fetteinlagerungen in Ihren Arterien (auch bekannt als atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung) unterstützen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Repatha beachten?

Repatha darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Evolocumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Repatha anwenden, wenn Sie unter einer Lebererkrankung leiden.

Um die Rückverfolgbarkeit dieses Arzneimittels zu verbessern, sollte Ihr Arzt oder Apotheker den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels, das Ihnen gegeben wurde, in Ihre Patientenakte eintragen. Möglicherweise möchten Sie sich diese Angaben auch notieren, falls Sie in der Zukunft nach dieser Information gefragt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Repatha ist bei Kindern im Alter von 10 Jahren oder älter, die aufgrund einer heterozygoten oder homozygoten familiären Hypercholesterinämie behandelt wurden, untersucht worden.

Die Anwendung von Repatha ist bei Kindern im Alter von unter 10 Jahren nicht untersucht worden.

Anwendung von Repatha zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Repatha ist nicht bei schwangeren Frauen untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob Repatha Ihr ungeborenes Kind schädigen kann.

Es ist nicht bekannt, ob Repatha in der Muttermilch vorgefunden wird.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Ihr Arzt wird Ihnen dann helfen zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Repatha verzichtet werden soll. Dabei werden sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Repatha hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Repatha enthält Natrium

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

3. Wie ist Repatha anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis hängt von der zugrunde liegenden Erkrankung ab:

- Bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie beträgt die Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich.
- Bei Kindern im Alter von 10 Jahren oder älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich.
- Bei Erwachsenen oder Kindern im Alter von 10 Jahren oder älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die empfohlene Anfangsdosis 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Wochen entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, die Dosis auf 420 mg alle zwei Wochen zu erhöhen. Falls Sie auch eine Apherese erhalten, ein dialyseähnliches Verfahren, bei dem Cholesterin und andere Fette aus dem Blut entfernt werden, entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, dass Sie mit einer Dosis von 420 mg alle zwei Wochen beginnen, damit diese mit Ihrer Apherese-Behandlung zeitlich zusammenfällt.
- Bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ein früherer Herzinfarkt oder Schlaganfall, vorherige Probleme mit den Blutgefäßen) beträgt die Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich.

Repatha wird als Injektion unter die Haut (subkutan) angewendet.

Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Sie oder eine Pflegekraft die Injektionen von Repatha mit dem automatischen Minidosierer anwenden können, müssen Sie oder Ihre Pflegekraft eine Schulung zur richtigen Vorbereitung und Injektion von Repatha erhalten. Versuchen Sie nicht, den automatischen Minidosierer zu verwenden, bevor Ihnen durch Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal gezeigt wurde, wie dies zu tun ist. Es wird empfohlen, dass 10- bis 13-Jährige von einem Erwachsenen beaufsichtigt werden, wenn sie den automatischen Minidosierer verwenden.

Bitte beachten Sie die ausführliche „Gebrauchsanleitung“ am Ende dieser Packungsbeilage mit Anweisungen zur Lagerung, Vorbereitung und Verwendung Ihres automatischen Minidosierers mit Repatha zu Hause.

Vor Beginn der Repatha-Behandlung sollten Sie eine cholesterinsenkende Diät einhalten. Sie sollten diese cholesterinsenkende Diät fortsetzen, während Sie Repatha anwenden.

Wenn Ihr Arzt Ihnen Repatha zusammen mit einem weiteren cholesterinsenkenden Arzneimittel verschrieben hat, befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes, wie diese Arzneimittel zusammen anzuwenden sind. Bitte lesen Sie in diesem Fall auch die Dosierungsanweisungen in der Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels.

Wenn Sie eine größere Menge von Repatha angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Repatha vergessen haben

Wenden Sie Repatha so bald wie möglich nach der versäumten Dosis an. Anschließend wenden Sie sich an Ihren Arzt, der Ihnen sagen wird, wann der Zeitpunkt für Ihre nächste Dosis sein wird, und folgen dem neuen Zeitplan genau so, wie es Ihnen Ihr Arzt gesagt hat.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Grippe (hohe Körpertemperatur, Halsschmerzen, laufende Nase, Husten und Schüttelfrost)
- Erkältung, wie eine laufende Nase, Halsschmerzen oder Nebenhöhleninfektionen (Nasopharyngitis oder Infektionen der oberen Atemwege)
- Übelkeit (Nausea)
- Rückenschmerzen
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Muskelschmerzen
- Reaktionen an der Einstichstelle, wie z. B. Bluterguss, Rötung, Blutung, Schmerzen oder Schwellung
- Allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag
- Kopfschmerzen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Nesselsucht, rote juckende Erhebungen auf Ihrer Haut (Urtikaria)
- Grippeähnliche Symptome

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)

- Schwellung im Bereich von Gesicht, Mund, Zunge oder Rachen (Angioödem)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Repatha aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

Ihr Arzneimittel (Patrone und automatischer Minidosierer) darf vor der Injektion außerhalb des Kühlschranks gelagert werden, damit es Raumtemperatur erreicht (bis zu 25 °C). Dies macht die Injektion angenehmer. Nachdem Repatha aus dem Kühlschrank entnommen wurde, kann es bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) in der Originalverpackung aufbewahrt werden und muss innerhalb von 1 Monat verwendet werden.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass es verfärbt ist oder große Klumpen, Flocken oder farbige Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Repatha enthält

- Der Wirkstoff ist Evolocumab. Jede Patrone enthält 420 mg Evolocumab in 3,5 ml Lösung (120 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Repatha aussieht und Inhalt der Packung

Repatha ist eine klare bis schillernde, farblose bis gelbliche Lösung, die praktisch partikelfrei ist.

Jede Packung enthält eine Patrone zum Einmalgebrauch, die zusammen mit einem automatischen Minidosierer zum Einmalgebrauch verpackt ist.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Hersteller
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 0606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

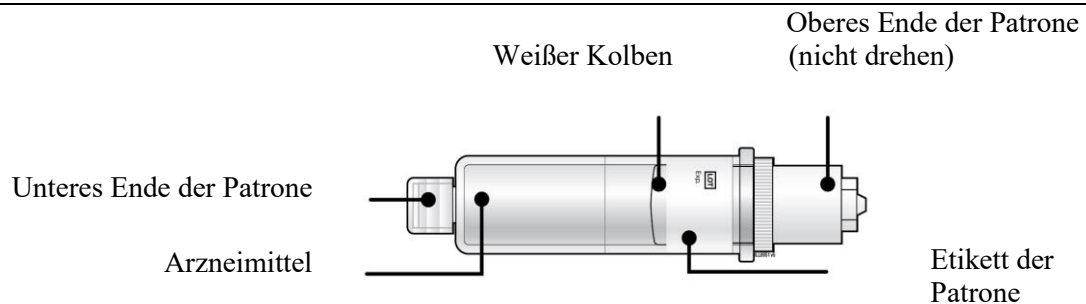
Weitere Informationsquellen

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

Gebrauchsanleitung:
Automatischer Minidosierer und Patrone mit Repatha zum Einmalgebrauch

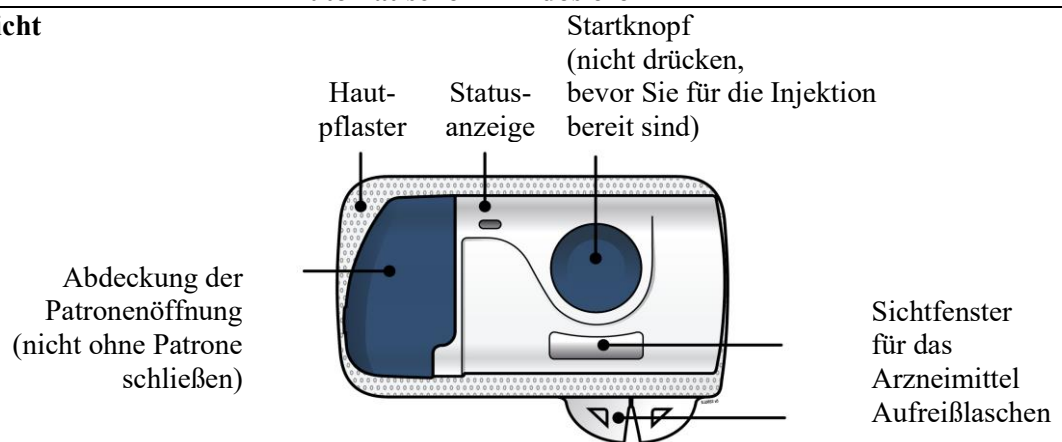
Darstellung der Einzelteile

Patrone

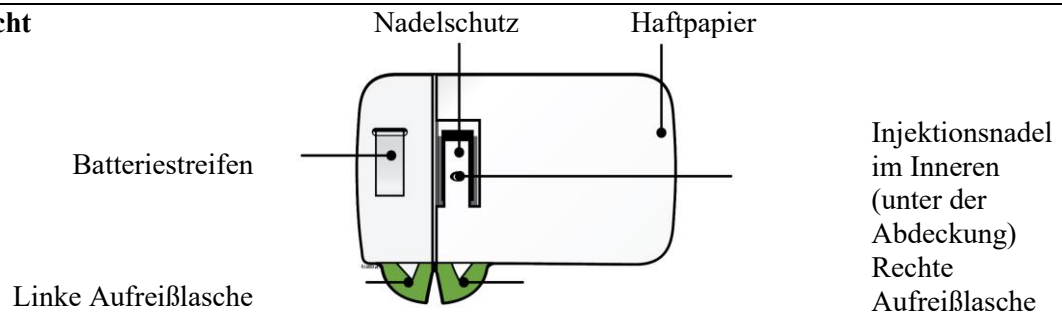


Automatischer Minidosierer

Vorderansicht



Rückansicht



Wichtig: Die Injektionsnadel befindet sich im Inneren.

Wichtig

Lesen Sie diese wichtige Information, bevor Sie den automatischen Minidosierer und die Patrone zur Anwendung von Repatha benutzen:

Aufbewahrung Ihres automatischen Minidosierers und der Patrone

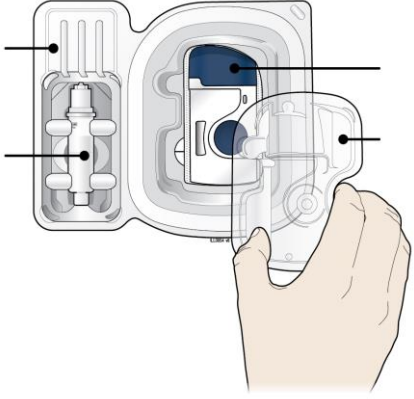
- Bewahren Sie den automatischen Minidosierer und die Patrone für Kinder unzugänglich auf.
- Setzen Sie den automatischen Minidosierer und die Patrone **nicht** extremer Hitze oder Kälte aus. Vermeiden Sie es z. B., diese im Handschuhfach oder im Kofferraum Ihres Autos aufzubewahren. **Nicht** einfrieren.

Verwendung Ihres automatischen Minidosierers und der Patrone

- Schütteln Sie **nicht** den automatischen Minidosierer oder die Patrone.
- Entnehmen Sie den automatischen Minidosierer und die Patrone **nicht** aus der Schachtel oder dem durchsichtigen Einsatz, bevor Sie für die Injektion bereit sind.
- Berühren Sie den Startknopf **nicht**, bevor Sie den geladenen automatischen Minidosierer mit Patrone auf Ihrer Haut angebracht haben und für die Injektion bereit sind.
- Die Aufsicht durch einen Erwachsenen wird für Kinder im Alter von 13 Jahren und jünger während der Verwendung des automatischen Minidosierers und der Patrone empfohlen.
- Sie können den Startknopf nur einmal betätigen. Sollte ein Fehler auftreten, darf der automatische Minidosierer nicht benutzt werden.
- Benutzen Sie den automatischen Minidosierer und die Patrone **nicht**, wenn eines von beiden auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Es könnten Teile des automatischen Minidosierers und der Patrone beschädigt sein, selbst wenn Sie keine Beschädigung erkennen können. Benutzen Sie einen neuen automatischen Minidosierer und Patrone.
- Benutzen Sie den automatischen Minidosierer und die Patrone **nicht** erneut. Der automatische Minidosierer und die Patrone sind nur zum Einmalgebrauch bestimmt.
- Stellen Sie sicher, dass der automatische Minidosierer **nicht** mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten in Berührung kommt. Er enthält elektronische Bestandteile, die nicht nass werden dürfen.
- Der automatische Minidosierer zum Einmalgebrauch und zur subkutanen Injektion ist nur zur Anwendung mit der Patrone bestimmt.

In allen obengenannten Fällen benutzen Sie bitte einen neuen automatischen Minidosierer und Patrone. Medizinisches Fachpersonal, das Erfahrung mit Repatha hat, wird Ihre Fragen beantworten können.

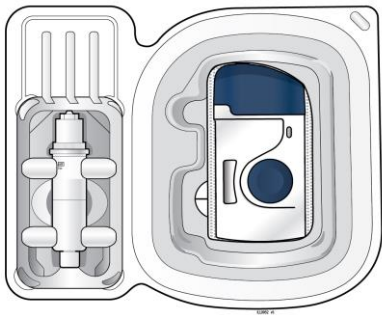
Schritt 1: Vorbereitung	
A	Nehmen Sie den Karton mit dem automatischen Minidosierer und der Patrone aus dem Kühlschrank. Warten Sie 45 Minuten.
Wichtig: Warten Sie vor der Injektion mindestens 45 Minuten, damit der automatische Minidosierer und die Patrone im Karton auf natürliche Weise Raumtemperatur erreichen. • Versuchen Sie nicht, die Patrone durch Verwendung einer Wärmequelle wie z. B. heißem Wasser oder einer Mikrowelle zu erwärmen. • Schütteln Sie nicht den automatischen Minidosierer oder die Patrone. • Nicht die Patrone verwenden, wenn ein Teil davon gesprungen oder gebrochen zu sein scheint. • Nicht anwenden, wenn das auf den Karton aufgedruckte Verfalldatum überschritten ist. In allen obengenannten Fällen benutzen Sie bitte einen neuen automatischen Minidosierer und eine neue Patrone.	

B	Öffnen Sie den Karton und ziehen Sie das weiße Schutzpapier ab. Entfernen Sie die Abdeckung des automatischen Minidosierers von dem durchsichtigen Einsatz.
Durchsichtiger Einsatz Patrone  Automatischer Minidosierer Plastikabdeckung	
Lassen Sie den automatischen Minidosierer und die Patrone so lange in dem durchsichtigen Einsatz, bis Sie zur Injektion bereit sind. • Nicht den Startknopf berühren, bevor der automatische Minidosierer auf Ihrer Haut ist und Sie für die Injektion bereit sind. • Nicht anwenden, wenn das weiße Schutzpapier fehlt oder beschädigt ist.	

C	Stellen Sie alle Gegenstände zusammen, die für Ihre Injektion benötigt werden, und waschen Sie dann Ihre Hände gründlich mit Seife und Wasser.
----------	---

Legen Sie auf eine saubere, gut beleuchtete Arbeitsfläche:

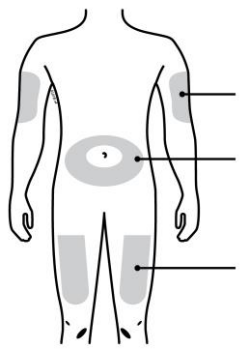
- den durchsichtigen Einsatz mit dem automatischen Minidosierer und der Patrone
- Alkoholtupfer
- Wattebausch oder Verbandmull
- Pflaster
- einen durchstichsicheren Behälter




D	Wählen Sie eine Stelle aus, an der Sie Ihren automatischen Minidosierer anbringen möchten. Wählen Sie die Außenseite des Arms nur dann aus, wenn eine andere Person Ihnen die Injektion gibt.
----------	--

Sie können verwenden:

- Ihren Oberschenkel,
- den Bauch, mit Ausnahme eines Bereiches von **5 cm (2 Zoll)** um Ihren Bauchnabel herum,
- die Außenseite des Oberarms (nur wenn Ihnen eine andere Person die Injektion gibt).



Oberarm

Bauch

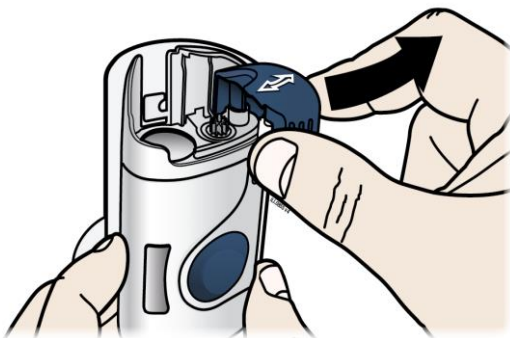
Oberschenkel

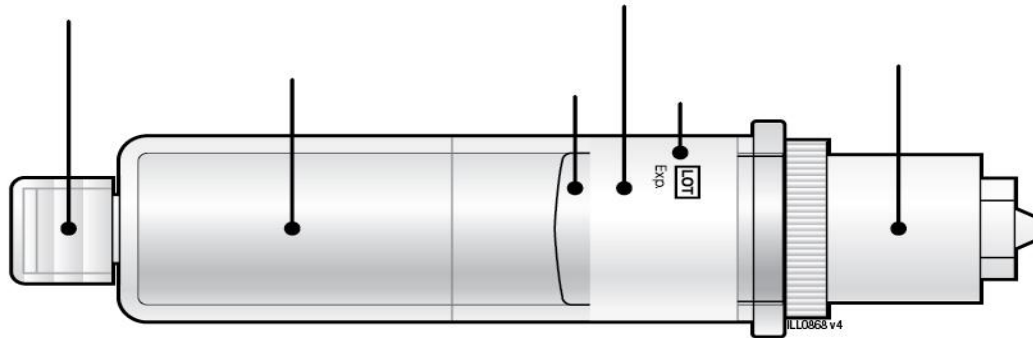
Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie die Haut vor der Injektion trocknen.

- **Nicht** diesen Bereich vor der Injektion noch einmal berühren.
- **Nicht** in Bereiche injizieren, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist. Vermeiden Sie, in Bereiche mit Runzeln, Hautfalten, Narben, Dehnungsstreifen, Muttermalen und übermäßiger Behaarung zu injizieren.

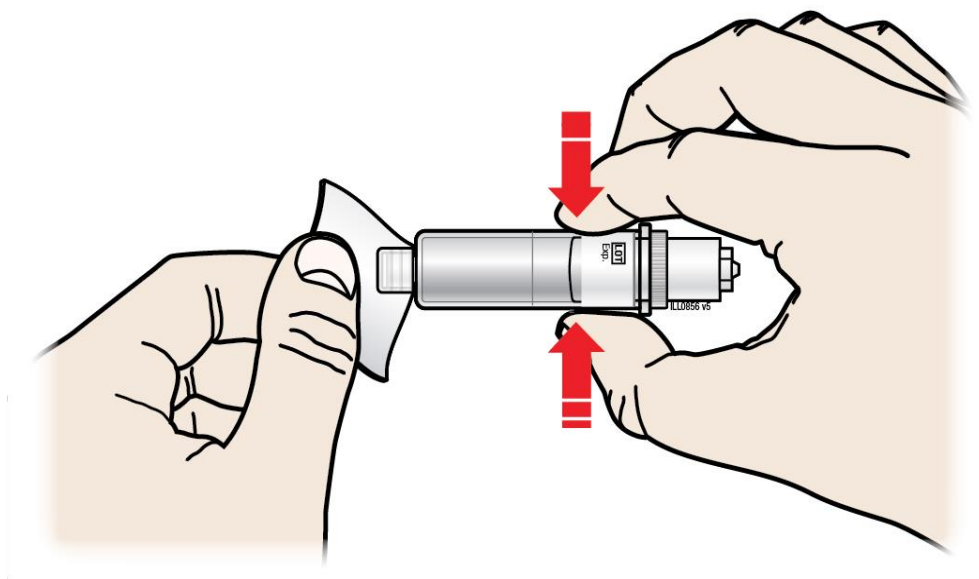
Wenn Sie dieselbe Injektionsstelle verwenden wollen, müssen Sie sicherstellen, dass es nicht derselbe Punkt ist, den Sie für eine vorherige Injektion verwendet haben.

Wichtig: Um den automatischen Minidosierer sicher anzubringen, ist es wichtig, eine feste und glatte Hautoberfläche auszuwählen.

Schritt 2: Machen Sie sich bereit	
E	Öffnen Sie den automatischen Minidosierer, indem Sie die Abdeckung der Patronenöffnung nach rechts drehen. Dann lassen Sie die Abdeckung offen.
Drücken Sie nicht den Startknopf, bevor Sie für die Injektion bereit sind. 	

F	Überprüfen Sie die Patrone.
Unteres Ende der Patrone  Etikett der Patrone Oberes Ende der Patrone (nicht drehen) Arzneimittel Weißer Kolben Verfalldatum Stellen Sie sicher, dass das Arzneimittel in der Patrone klar und farblos bis leicht gelblich ist. • Nicht anwenden, wenn das Arzneimittel trübe oder verfärbt ist oder Flocken oder Partikel enthält. • Nicht die Patrone verwenden, wenn ein Teil davon gesprungen oder gebrochen zu sein scheint. • Nicht verwenden, wenn Teile der Patrone fehlen oder nicht stabil befestigt sind. • Nicht verwenden, wenn das auf der Patrone angegebene Verfalldatum überschritten ist. In allen obengenannten Fällen benutzen Sie bitte einen neuen automatischen Minidosierer und eine neue Patrone.	

G **Reinigen Sie das untere Ende der Patrone.**



Hier fassen

Halten Sie mit einer Hand das Patronengehäuse und reinigen Sie das untere Ende der Patrone mit einem Alkoholtupfer.

- **Nicht** das untere Ende der Patrone berühren, nachdem es mit einem Alkoholtupfer gereinigt wurde.
- **Nicht** das obere bzw. untere Ende der Patrone entfernen oder drehen.

H **Laden Sie den automatischen Minidosierer mit der gereinigten Patrone und drücken Sie fest auf das obere Ende, bis sie sicher an ihrem Platz ist.**



Führen Sie die Patrone **senkrecht** ein.

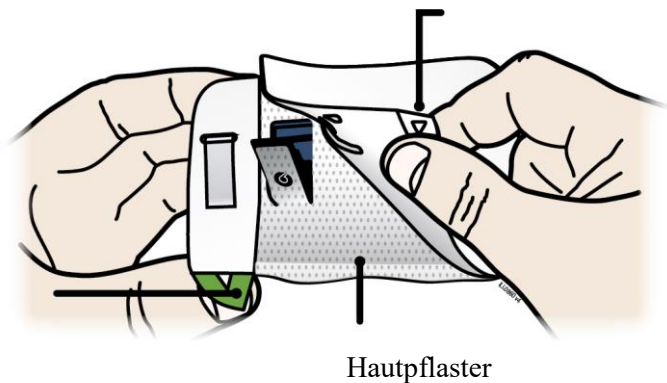


Drücken Sie **fest** nach unten.

Führen Sie die Patrone mit dem unteren Ende zuerst ein.

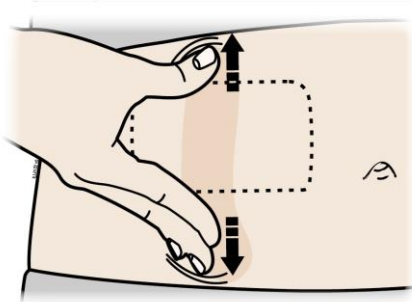
- Die Patrone **nicht** länger als 5 Minuten vor der Injektion einführen, da sonst das Arzneimittel austrocknen kann.
- **Nicht** den Startknopf berühren, bevor Sie den geladenen automatischen Minidosierer auf Ihrer Haut angebracht haben.

I	Die Abdeckung nach links drehen. Dann fest drücken, bis sie zuschnappt.
	Fest drücken  Schnapp
	Stellen Sie sicher, dass die Patrone sicher im automatischen Minidosierer platziert ist, bevor Sie die Abdeckung schließen. • Nicht die Abdeckung schließen, wenn die Patrone fehlt oder nicht vollständig eingesetzt wurde. • Nicht den Startknopf berühren, bevor Sie den geladenen automatischen Minidosierer auf Ihrer Haut angebracht haben. Wichtig: Fahren Sie unverzüglich mit dem nächsten Schritt fort, nachdem Sie den automatischen Minidosierer beladen haben.

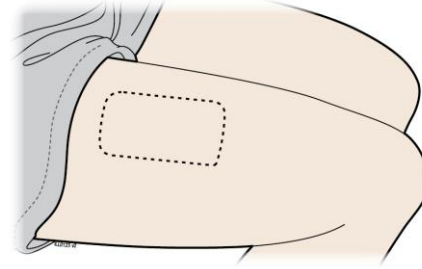
Schritt 3: Injektion	
J	Ziehen Sie beide grüne Aufreißblaschen weg, damit die Klebefläche frei wird. Der automatische Minidosierer ist einsatzbereit, wenn die Statusanzeige blau blinkt.
	 Blinkendes Licht  Piep-Piep-Piep 
	Sie müssen beide grüne Aufreißblaschen entfernen, um den geladenen automatischen Minidosierer einzuschalten. Sie werden einen Signalton hören und eine blinkende blaue Statusanzeige sehen. • Nicht das Hautpflaster berühren. • Nicht den Startknopf berühren, bevor Sie den geladenen automatischen Minidosierer auf Ihrer Haut angebracht haben. • Nicht den Bereich des Nadelschutzes berühren oder kontaminieren. • Nicht den geladenen automatischen Minidosierer auf Ihrem Körper anbringen, wenn die Statusanzeige für mehr als 5 Sekunden rot leuchtet. • Nicht das Hautpflaster vom automatischen Minidosierer abziehen. • Nicht das Hautpflaster zusammenfalten.

K	Um den automatischen Minidosierer fest anzubringen, bereiten Sie eine Injektionsstelle mit möglichst wenig Körperbehaarung vor und reinigen diese. Sie können den Bereich auch rasieren. Wählen Sie eine feste und glatte Hautoberfläche.
----------	---

Anbringung im Bauchbereich



Anbringung am Oberschenkel



ODER

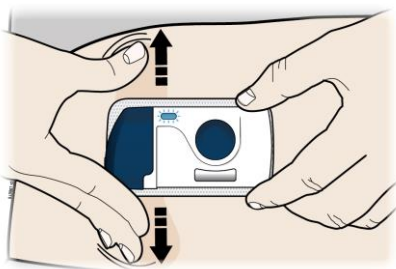


Dehnmethode für den Bauch

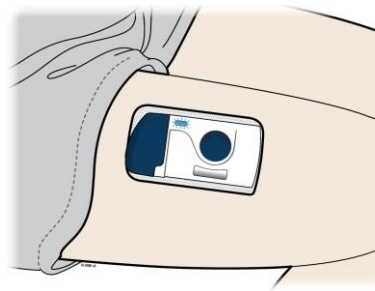
Nicht am Oberschenkel dehnen.

Wichtig: Nehmen Sie eine Körperhaltung ein, die Hautfalten und Ausbeulungen verhindert.

L	Sobald das blaue Licht blinkt, ist der automatische Minidosierer einsatzbereit. Halten Sie die Haut gedehnt (nur bei der Dehnmethode für den Bauch). Halten Sie den geladenen automatischen Minidosierer so, dass das blaue Licht sichtbar ist, und bringen Sie ihn auf Ihrer Haut an. Sie könnten Signaltöne hören.
----------	--



ODER



Blinkendes Licht



Piep-Piep-Piep

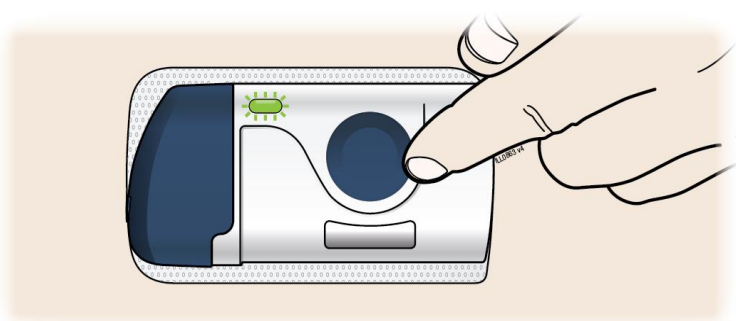


Der geladene automatische Minidosierer wird flach an Ihrem Körper liegen. Stellen Sie sicher, dass die gesamte Klebefläche auf Ihrer Haut aufliegt. Fahren Sie mit einem Finger über die Ränder des Pflasters, um dieses zu fixieren.

Stellen Sie sicher, dass keine Kleidungsstücke den geladenen automatischen Minidosierer verdecken und Sie das blaue Licht zu jeder Zeit sehen können.

- Versuchen Sie **nicht**, den geladenen automatischen Minidosierer neu zu positionieren, nachdem er auf Ihrer Haut angebracht worden ist.

M **Drücken** Sie fest auf den Startknopf und **lassen** Sie ihn **los**. Ein blinkendes grünes Licht und ein Klicken signalisieren, dass die Injektion begonnen hat.



Blinkendes Licht



Piep-Piep-Piep



- Möglicherweise hören Sie ein pumpendes Geräusch.
- Eventuell spüren Sie einen Nadelstich.
- Stellen Sie sicher, dass Sie eine grüne, blinkende Statusanzeige sehen.
- Möglicherweise hören Sie Signaltöne, die anzeigen, dass Ihre Injektion begonnen hat.

Wichtig: Kontaktieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn aus dem geladenen automatischen Minidosierer Arzneimittel ausläuft.

N **Die Injektion dauert ca. 5 Minuten. Die Statusanzeige wechselt auf ein dauerhaftes Grün und das Gerät piept, wenn der Vorgang beendet ist.**



Blinkendes Licht



5 min



Dauerlicht



Es ist in Ordnung, wenn Sie während der Injektion ein pumpendes Geräusch hören, das ein- und aussetzt.

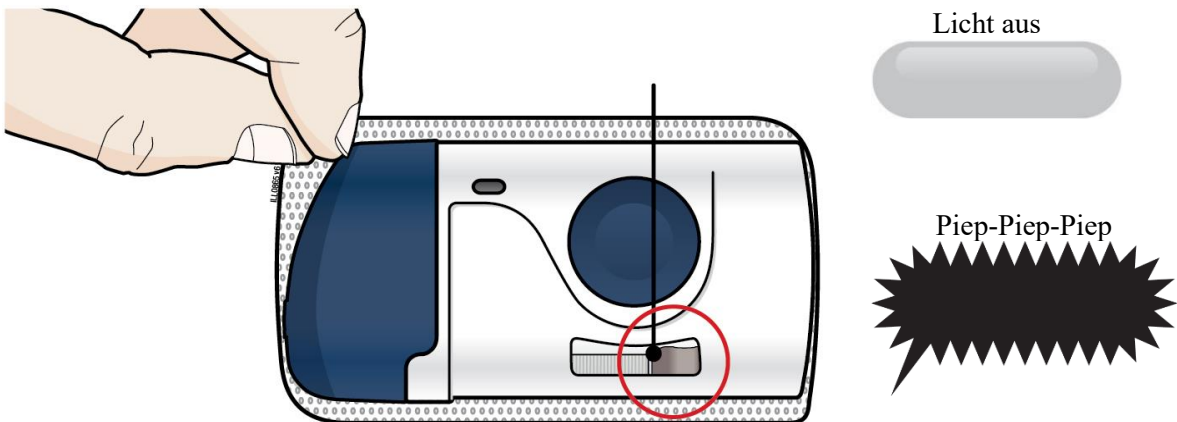
- Mäßige körperliche Aktivitäten, wie z. B. Gehen, Bücken und Strecken, können während des Injektionsvorgangs ausgeführt werden.

Die Injektion ist abgeschlossen, wenn:

- die Statusanzeige zu einem dauerhaften Grün wechselt.
- Sie mehrere Signaltöne hören.

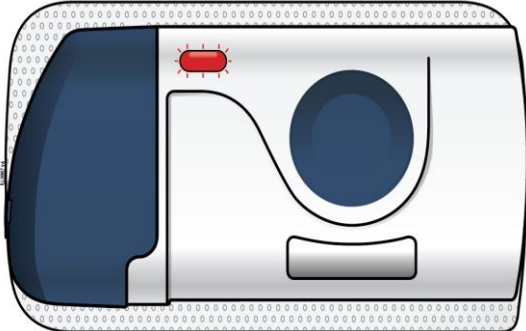
Piep-Piep-Piep



Schritt 4: Abschluss	
O	Greifen Sie das Hautpflaster, um den automatischen Minidosierer vorsichtig von Ihrer Haut abziehen, sobald die Injektion abgeschlossen ist. Überprüfen Sie nach dem Entfernen das Sichtfenster für das Arzneimittel. Das grüne Licht sollte nun aus sein.
Benutzter Kolben  Überprüfen Sie, dass der benutzte Kolben das Sichtfenster des Arzneimittels vollständig ausfüllt und das grüne Dauerlicht aus ist. Dies zeigt Ihnen an, dass das Arzneimittel vollständig injiziert wurde. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, falls der Kolben das Fenster nicht ausgefüllt hat. • Der benutzte automatische Minidosierer wird einen Signalton von sich geben, sobald er von Ihrer Haut entfernt wurde. • Es ist normal, wenn Sie einige Tropfen Flüssigkeit auf Ihrer Haut sehen, nachdem Sie den benutzten automatischen Minidosierer entfernt haben.	

P	Entsorgen Sie den gebrauchten automatischen Minidosierer in einem durchstichsicheren Behälter.
• Der automatische Minidosierer enthält Batterien, Elektronik und eine Injektionsnadel. • Entsorgen Sie nach der Anwendung unverzüglich den gebrauchten automatischen Minidosierer in einem durchstichsicheren Behälter. Werfen (Entsorgen) Sie den automatischen Minidosierer nicht in Ihren Haushaltsabfall. • Sprechen Sie mit dem medizinischen Fachpersonal über die ordnungsgemäße Entsorgung. Möglicherweise gibt es nationale Richtlinien für die Entsorgung. • Nicht die benutzte Patrone aus dem automatischen Minidosierer entfernen. • Nicht den automatischen Minidosierer erneut benutzen. • Nicht den automatischen Minidosierer oder den durchstichsicheren Behälter recyceln oder in den Haushaltsabfall werfen. Wichtig: Den durchstichsicheren Behälter immer für Kinder unzugänglich aufbewahren.	
	

Q	Untersuchen Sie die Injektionsstelle.
Drücken Sie einen Wattebausch oder Verbandmull auf Ihre Injektionsstelle, wenn dort Blut ist. Reiben Sie nicht die Injektionsstelle. Kleben Sie bei Bedarf ein Pflaster auf.	

Fehlerbehebung	
Was zu tun ist, wenn die Statusanzeige des geladenen automatischen Minidosierers dauerhaft rot blinkt und Sie Signaltöne hören.	
	Blinkendes Warnlicht  Piep-Piep-Piep-Piep-Piep 
Stoppen Sie die Verwendung des geladenen automatischen Minidosierers. Sollte der automatische Minidosierer an Ihrem Körper angebracht sein, entfernen Sie ihn vorsichtig.	

Zusätzliche Umweltbedingungen
Der Bereich der relativen Feuchtigkeit ist 15 % bis 85 %. Der Höhenbereich ist -300 Meter bis 3.500 Meter (-984 Fuß bis 11.483 Fuß). Halten Sie während der Injektion einen Mindestabstand von 30 cm (12 Zoll) zwischen dem automatischen Minidosierer und anderen elektronischen Geräten, wie z. B. Mobiltelefonen, ein. Warnung: Verändern Sie das Gerät nicht. Die Arbeitstemperatur des automatischen Minidosierers ist 15 °C bis 40 °C. www.devicepatents.com

Tabelle der Symbole					
					
Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist.	Vor Feuchtigkeit schützen	Siehe Gebrauchsanleitung	Anwendungsteil Typ BF	Zum einmaligen Gebrauch	Sterilisation mit Ethylenoxid

CE

0344

Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA, U.S.A.

EC
REP

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