

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Repatha 140 mg süstelahus süstlis
Repatha 140 mg süstelahus pen-süstlis
Repatha 420 mg süstelahus kolbampullis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Repatha 140 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 140 mg evolokumabi (*evolocumabum*) 1 ml lahuses.

Repatha 140 mg süstelahus pen-süstlis

Üks pen-süstel sisaldab 140 mg evolokumabi (*evolocumabum*) 1 ml lahuses.

Repatha 420 mg süstelahus kolbampullis

Üks kolbampull sisaldab 420 mg evolokumabi (*evolocumabum*) 3,5 ml lahuses (120 mg/ml).

Repatha on inimese monoklonaalne antikeha IgG2, mis on valmistatud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.
Süstelahus pen-süstlis (SureClick).
Süstelahus (automaatne minidosaator).

Lahus on selge kuni pärlendav, värvitu kuni helekollakas ja praktiliselt osakestevaba.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemia

Repatha on näidustatud esmase hüperkolesteroleemia (heterosügootne perekondlik ja mitteperekondlik) või segatüüpi düslipideemia raviks täiskasvanutel ning heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia raviks 10-aastastel ja vanematel lastel koos dieediga:

- kombinatsioonis statiini või statiini ja teise vere lipiidisisaldust langetava ravimiga patsientidel, kellel statiini maksimaalse talutava annusega ei saavutata LDL-kolesterooli sihtväärtust, või;
- üksikravimina või kombinatsioonis teiste vere lipiidisisaldust langetavate ravimitega patsientidel, kes ei talu ravi statiinidega või kellele statiinid on vastunäidustatud.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Repatha on näidustatud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia raviks täiskasvanutel ning 10 aastastel ja vanematel lastel kombinatsioonis teiste vere lipiidisisaldust langetavate ravimitega.

Aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus

Repatha on näidustatud aterosklerootilise kardiovaskulaarse haigusega või selle haiguse kõrge riskiga täiskasvanutele kardiovaskulaarse riski vähendamiseks LDL-kolesterooli sisalduse langetamise teel, lisaks teiste riskitegurite korrigeerimisele:

- kombinatsioonis statiiniga maksimaalses talutavas annuses koos teiste vere lipiidisisaldust langetavate ravimitega või ilma;
- monoteeraapiana või kombinatsioonis teiste vere lipiidisisaldust langetavate ravimitega patsientidel, kes ei talu ravi statiinidega või kellele statiinid on vastunäidustatud.

Uuringutulemusi mõjust LDL-kolesteroolile, kardiovaskulaarsetele juhtudele ja uuritud patsiendirühmadele vt lõik 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne ravi alustamist evolokumabiga peavad hüperlipideemia või segatüüpi düslipideemia sekundaarsed põhjused (nt nefrootiline sündroom, hüpotüreosis) olema välistatud.

Annustamine

Esmane hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemia (sh heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia)

Täiskasvanud ja lapsed (vanuses 10 aastat ja vanemad)

Evolokumabi soovituslik annus on 140 mg iga kahe nädala järel või 420 mg üks kord kuus; mõlemad annused on kliiniliselt samaväärsed.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia täiskasvanutel ja lastel vanuses 10 aastat ja vanemad

Soovituslik alustusannus on 420 mg üks kord kuus. Pärast 12 ravinädalat võib manustamissagedust suurendada kuni 420 mg iga kahe nädala järel, kui kliiniliselt olulist ravivastust ei ole saavutatud. Afereesi saavad patsiendid võivad alustada ravi annusega 420 mg iga kahe nädala järel vastavuses nende afereesi ajakavaga.

Aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus täiskasvanutel

Evolokumabi soovituslik annus on 140 mg iga kahe nädala järel või 420 mg üks kord kuus; mõlemad annused on kliiniliselt samaväärsed.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid (vanuses ≥ 65 aastat)

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientide kohta vt lõik 4.4.

Lapsed

Repatha ohutus ja efektiivsus heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga (*heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH) või homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga (*homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH) lastel vanuses kuni 10 aastat ega muud tüüpi hüperlipideemiaga lastel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Subkutaanne.

Evolokumabi manustatakse subkutaanse süstena kõhu-, reie- või õlavarrepiirkonda. Süstekohta peab rotatsioonikorras vahetama ning süstida ei tohi piirkonda, kus nahk on valulik, verevalumiga, punetav või kõva.

Evolokumabi ei tohi manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt.

Repatha 140 mg süstelahus süstlis

Annus 140 mg tuleb manustada ühe süstliga.

Annus 420 mg tuleb manustada kolme süstliga, süstides järjestikku 30 minuti jooksul.

Repatha 140 mg süstelahus pen-süstlis

Annus 140 mg tuleb manustada ühe pen-süstliga.

Annus 420 mg tuleb manustada kolme pen-süstliga, süstides järjestikku 30 minuti jooksul.

Repatha 420 mg süstelahus kolbampullis

Annus 420 mg tuleb manustada, kasutades ühte kolbampulli koos automaatse minidosaatoriga.

Repatha on mõeldud patsientidele iseseisvaks manustamiseks pärast korralikku koolitust.

Evolokumabi tohivad manustada ka isikud, keda on koolitatud ravimit manustama.

Ühekordseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel täheldati evolokumabi süsteemse saadavuse vähenemist, mis võib põhjustada LDL-kolesterooli sisaldust langetava toime nõrgenemist. Seetõttu peab selliseid patsiente hoolikalt jälgima.

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsiente ei ole uuritud (vt lõik 5.2). Raske maksakahjustusega patsientide ravimisel evolokumabiga peab olema ettevaatlik.

Kuiv naturaalne kumm

Repatha 140 mg süstelahus süstlis

Klaasist süstli nõelakate on valmistatud kuivast naturaalsest kummist (lateksi derivaat), mis võib põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kliinilistes uuringutes hinnati evolokumabi ja statiinide farmakokineetilisi koostoimeid. Koosmanustamisel statiinidega täheldati evolokumabi kliirensi tõusu ligikaudu 20%. Kliirensi tõusu vahendavad osaliselt statiinid, suurendades prooteiin-konvertaas subtilisiin/keksiin tüüp 9 (PCSK9) kontsentratsiooni, mis ei mõjutanud evolokumabi farmakodünaamilist toimet lipiididele. Kombinatsioonravi korral evolokumabiga ei ole statiinide annust vaja kohandada.

Evolokumabi farmakokineetilist ja farmakodünaamilist koostoimet teiste vere lipiidisisaldust langetavate ravimitega peale statiinide ja esetimiibi ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Repatha kasutamise kohta rasedate raviks ei ole andmeid või need on vähesed.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Repatha on rasedatele vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui naise kliinilisest seisundist tulenevalt on ravi evolokumabiga vältimatu.

Imetamine

Ei ole teada, kas evolokumab eritub rinnapiima.

Ohtu imetatavatele vastsündinutele ja imikutele ei saa välistada.

Peab otsustama, kas loobuda rinnaga toitmise või ravist Repatha'ga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed evolokumabi toimest inimese fertiilsusele puuduvad. Loomkatsed ei näidanud toimet kontsentratsioonikõveraalse pindala (AUC) alusel fertiilsuse tulemusnäitajatele süsteemse saadavuse korral, mis oli oluliselt kõrgem, kui patsientidel, kellele manustati 420 mg evolokumabi üks kord kuus (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Repatha ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed soovitatud annuste korral on nasofarüingiit (7,4%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (4,6%), seljavalu (4,4%), aralgia (3,9%), gripp (3,2%) ja süstekoha reaktsioonid (2,2%). Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia populatsiooni ohutusprofiil oli vastavuses primaarse hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemia populatsiooni ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, millest teatati olulise tähtsusega, kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ja spontaansetes teatistes, on esitatud tabelis 1 organsüsteemi klasside kaupa, kasutades järgnevaid kokkuleppelisi sagedusmääatlusi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klassid	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Gripp	Sage
	Nasofarüngiit	Sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage
	Lööve	Sage
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
Seedetrakti häired	Iiveldus	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Angioödeem	Harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Sage
	Artralgia	Sage
	Müalgia	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioonid ¹	Sage
	Gripitaoline haigus	Aeg-ajalt

¹ Vt lõik Valitud kõrvaltoimete kirjeldus.

Kui Repatha'ga kokkupuute kestuse mediaan (Q1; Q3) oli 84,2 (78,1; 89,8) kuud uuritavatel, kes jätkasid Repatha kasutamist, ja 59,8 (52,8; 60,3) kuud platseeboravi saanud uuritavatel, kes läksid Repatha kasutamisele üle avatud jätku-uuringus, oli ohutusprofiil uuritavatel, kelle raviaeagne LDL-C oli $< 0,65$ mmol/l (25 mg/dl) või $< 1,03$ mmol/l (40 mg/dl), ja uuritavatel, kelle raviaeagne LDL-C oli kõrgem ($\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl)), sarnane.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Kõige sagedasemad süstekoha reaktsioonid olid süstekoha verevalum, erüteem, hemorraagia, süstekoha valu ja turse.

Lapsed

Repatha ohutus ja efektiivsus on tõestatud heterosügootse ja homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel. Kliiniline uuring Repatha toime hindamiseks viidi läbi 158 lapsega vanuses ≥ 10 kuni < 18 aastat, kellel oli heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia. Uusi ohutusprobleeme ei täheldatud ja selle rühma laste ohutusandmed olid sarnased ravimi teadaoleva ohutusprofiiliga heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga täiskasvanute puhul. Kliinilistes uuringutes on Repatha'ga ravitud 26 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga last vanuses ≥ 10 kuni < 18 aastat. Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja täiskasvanud patsientidel ei täheldatud erinevusi ohutuse osas.

Eakad

Evolokumabi topeltipimeetodil kliinilistes uuringutes osales 24 671 patsienti, kellest 11 126 (45,1%) olid ≥ 65 -aastased ning 2132 (8,6%) olid ≥ 75 -aastased. Efektiivsuse ja ohutuse üldist erinevust nende patsientide ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud.

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes leiti seonduvad antikehad 0,3%-l patsientidest, kellele manustati vähemalt üks annus evolokumabi (48 patsiendil 17 992 patsiendist). Patsientidel, kelle seerumist leiti antikehi, uuriti neutraliseerivate antikehade olemasolu ning neutraliseerivaid antikehi ei leitud ühelgi patsiendil. Evolokumabi vastaste seonduvate antikehade olemasolu ei mõjutanud evolokumabi farmakokineetilist profiili, kliinilist ravivastust või ohutust.

Repatha'ga ravitud laste kliinilistes uuringutes ei tuvastatud evolokumabivastaste antikehade teket.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Loomkatsetes ei täheldatud kõrvalnähte süsteemse saadavuse korral, mis oli 300 korda kõrgem kui patsientidel, keda raviti evolokumabiga annuses 420 mg üks kord kuus.

Evolokumabi üleannustamisele ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral peab patsienti ravima sümptomaatiliselt, rakendades toetavaid meetmeid vastavalt vajadusele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, teised lipiidisisaldust muutvad ained, ATC-kood: C10AX13

Toimemehhanism

Evolokumab seondub valikuliselt PCSK9-ga ja takistab tsirkuleeriva PCSK9 seondumist madala tihedusega lipoproteiini retseptoriga (LDLR) maksarakkude pinnal, hoides sellega ära PCSK9 vahendatud LDLR degradatsiooni. LDLR taseme suurenemisega maksas kaasneb LDL-kolesterooli (LDL-C) sisalduse langus seerumis.

Farmakodünaamilised toimed

Evolokumab vähendas vaba PCSK9, madala tihedusega lipoproteiini kolesterooli (LDL-C), üldkolesterooli (TC), apolipoproteiin B (ApoB), mitte-suure tihedusega lipoproteiini kolesterooli (non-HDL-C), TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, väga madala tihedusega lipoproteiini kolesterooli (VLDL-C), triglütseriidide (TG) ja lipoproteiini a (Lp(a)) väärtusi ning suurendas suure tihedusega lipoproteiini kolesterooli (HDL-C) ja apolipoproteiini A1 (ApoA1) sisaldust kliinilistes uuringutes esmase hüperkolesteroleemiaga ja segatüüpi düslipideemiaga patsientidel.

140 mg või 420 mg evolokumabiannuse ühekordse subkutaanse manustamise tulemuseks oli tsirkuleeriva vaba PCSK9 maksimaalne supressioon 4 tunni pärast, millele järgnes LDL-C langus, mis saavutas keskmise madalaima taseme vastavalt 14 ja 21 päeva pärast. Vaba PCSK9 ja lipoproteiinide muutused seerumis olid pöörduvad pärast evolokumabi manustamise lõpetamist. Evolokumabist puhastumise (*washout*) perioodil ei täheldatud seondumata PCSK9 ja LDL-C tõusu üle lähteväärtuse, mis viitab sellele, et PCSK9 ja LDL-C süntees ravi ajal kompensatoorselt ei suurene.

Manustamisskeemid 140 mg iga 2 nädala järel ja 420 mg üks kord kuus subkutaanselt langetasid LDL-C sisaldust (10. ja 12. nädala keskmine väärtus) platseeboga võrreldes samavõrra: -72%-st

kuni -57%-ni lähteväärtusest. LDL-C sisalduse langus ravi tulemusel evolokumabiga oli sarnane nii monoravi korral kui ka kombinatsioonis teiste vere lipiidisisaldust langetavate ravimitega.

Kliiniline efektiivsus esmase hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemia korral

Evolokumabiga saavutati LDL-C sisalduse langus ligikaudu 55% kuni 75% juba esimesel nädalal ja see püsis pikaajalise ravi vältel. Maksimalne ravivastus saavutati üldiselt 1 kuni 2 nädala jooksul pärast manustamist 140 mg iga 2 nädala järel ja 420 mg üks kord kuus. Evolokumab oli mõlema annuse korral efektiivsem kui esetimiib või platseebo kõikides allrühmades ilma märkimisväärtsete erinevusteta allrühmade vahel vanuse, rassi, sugupoole, regiooni, kehamassiindeksi, riikliku kolesterooliteavituse programmi riskiastme, kaasuva suitsetamise, südame isheemiatõve uuringueelsete ohutegurite, varajase südame isheemiatõve perekondliku anamneesi, glükoositaluvuse (st 2. tüüpi diabeet, metaboolne sündroom või ei kumbki), hüpertensiooni, statiinravi annuse ja intensiivsuse, vaba PCSK9 lähteväärtuse, LDL-C lähteväärtuse ja TG lähteväärtuse alusel.

80%...85% kõikidest esmase hüperkolesteroleemiaga patsientidest, keda raviti evolokumabiga ühe või teise annustamisskeemi alusel, langes LDL-kolesterooli 10. ja 12. nädala mõõtetulemuste keskmine väärtus $\geq 50\%$. Kuni 99% patsientidest, keda raviti evolokumabiga ühe või teise annustamisskeemi alusel, saavutas LDL-kolesterooli sisalduse $< 2,6$ mmol/l ja kuni 95% patsientidest saavutas LDL-kolesterooli sisalduse $< 1,8$ mmol/l 10. ja 12. nädala mõõtetulemuste keskmise väärtusena.

Kombinatsioonravi statiini ning statiini ja teiste vere lipiidisisaldust langetavate ravimitega

LAPLACE-2 oli rahvusvaheline, mitmekeskuseline, juhuslikustatud, topeltpimemeetodil läbi viidud, 12-nädalane uuring, mis hõlmas 1896 esmase hüperkolesteroleemiaga või segatüüpi düslipideemiaga patsienti, kes jagati juhuvaliku alusel saama kombinatsioonravi evolokumabi ja statiiniga (rosuvastatiin, simvastatiin või atorvastatiin). Rosuvastatiini ja simvastatiini kombinatsioonravi rühmades võrreldi evolokumabi platseeboga ning atorvastatiini kombinatsioonravi rühmas platseebo ja esetimiibiga.

Repatha langetas LDL-C 10. ja 12. nädala keskmist väärtust lähteväärtuse suhtes oluliselt rohkem, võrreldes platseeboga rosuvastatiini ja simvastatiini kombinatsioonravi rühmades ning võrreldes platseebo ja esetimiibiga atorvastatiini kombinatsioonravi rühmas ($p < 0,001$). Repatha langetas TC, ApoB, mitte-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG ja Lp(a) ning suurendas HDL-C 10. ja 12. nädala keskmisi väärtusi lähteväärtuse suhtes oluliselt rohkem kui platseebo rosuvastatiini ja simvastatiini kombinatsioonravi rühmades ($p < 0,05$) ning langetas TC, ApoB, mitte-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 ja Lp(a) väärtusi oluliselt rohkem kui platseebo ja esetimiib atorvastatiini kombinatsioonravi rühmas ($p < 0,001$; vt tabelid 2 ja 3).

RUTHERFORD-2 oli rahvusvaheline, mitmekeskuseline, topeltpimemeetodil, juhuslikustatud, platseebokontrolliga, 12-nädalane uuring, mis hõlmas 329 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga, vere lipiidisisaldust langetaval ravil olevat patsienti. Repatha langetas LDL-C 10. ja 12. nädala keskmist väärtust lähteväärtuse suhtes oluliselt rohkem kui platseebo ($p < 0,001$). Repatha langetas TC, ApoB, mitte-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG ja Lp(a) ning suurendas HDL-C ja ApoA1 10. ja 12. nädala keskmisi väärtusi lähteväärtuse suhtes oluliselt rohkem kui platseebo ($p < 0,05$; vt tabel 2).

Tabel 2. Evolokumabi ravitoimed platseeboga võrreldes esmase hüperkolesteroleemiaga ja segatüüpi düslipideemiaga patsientidel (10. ja 12. nädala keskmise väärtuse keskmine protsentuaalne muutus lähteväärtuse suhtes (%; 95% usaldusvahemik))

Uuring	Annustamis- skeem	LDL-C (%)	mitte- HDL- C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL- C (%)	HDL- C (%)	TG (%)	Apo- A1 (%)	TC/ HDL-C suhe %	ApoB/ ApoA1 suhe %
LAPLACE-2 (HMD) (rosuvastatiini, simvastatiini, atorvastatiini rühmade koondandmed)	140 mg iga 2 nädala järel (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 üks kord kuus (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)
RUTHER- FORD-2 (HeFH)	140 mg iga 2 nädala järel (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 ^b (-58,-48)
	420 mg üks kord kuus (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)

Seletused: HMD – esmane hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemia, HeFH – heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia, ^a p väärtus < 0,05 platseeboga võrreldes, ^b p väärtus < 0,001 platseeboga võrreldes.

Statiinravi mittetaluvad patsiendid

GAUSS-2 oli rahvusvaheline, mitmekeskuseline, topeltpimemeetodil, juhuslikustatud, esetimiibi kontrollrühmaga, 12-nädalane uuring, mis hõlmas 307 patsienti, kes ei talunud ravi statiiniga või ei talunud statiini efektiivses annuses. Repatha langetas LDL-C väärtust oluliselt rohkem kui esetimiib ($p < 0,001$). Repatha langetas TC, ApoB, mitte-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 ja Lp(a) 10. ja 12. nädala keskmisi väärtusi lähteväärtuse suhtes oluliselt rohkem kui esetimiib ($p < 0,001$; vt tabel 3).

Ravi ilma kaasuva statiiniga

MENDEL-2 oli rahvusvaheline, mitmekeskuseline, topeltpimemeetodil, juhuslikustatud, esetimiibi ja platseebokontrolliga, Repatha 12-nädalane uuring, mis hõlmas 614 esmase hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemiaga patsienti. Repatha langetas LDL-C 10. ja 12. nädala keskmist väärtust lähteväärtuse suhtes oluliselt rohkem kui platseebo ja esetimiib ($p < 0,001$). Repatha langetas TC, ApoB, mitte-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 ja Lp(a) 10. ja 12. nädala keskmisi väärtusi lähteväärtuse suhtes oluliselt rohkem kui platseebo ja esetimiib ($p < 0,001$; vt tabel 3).

Tabel 3. Evolokumabi ravitoimed esetimiibiga võrreldes esmase hüperkolesteroleemiaga ja segatüüpi düslipideemiaga patsientidel (10. ja 12. nädala keskmise väärtuse keskmine protsentuaalne muutus lähteväärtuse suhtes (%; 95% usaldusvahemik))

Uuring	Annustamis- skeem	LDL- C (%)	Mitte- HDL- C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL- C (%)	HDL- C (%)	TG (%)	Apo- A1 (%)	TC/ HDL-C suhe %	ApoB/ ApoA1 suhe %
LAPLACE-2 (HMD) (atorvastatiini rühmade koondandmed)	140 mg iga 2 nädala järel (N = 219)	-43 ^c (-50,-37)	-34 ^c (-39,-30)	-34 ^c (-38,-30)	-23 ^c (-26,-19)	-30 ^c (-35,-25)	-1 ^c (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 ^c (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30,-23)	-38 ^c (-42,-34)
	420 mg üks kord kuus (N = 220)	-46 ^c (-51,-40)	-39 ^c (-43,-34)	-40 ^c (-44,-36)	-25 ^c (-29,-22)	-33 ^c (-41,-26)	-7 ^c (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 ^c (-21, 5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34,-26)	-42 ^c (-47,-38)

Uuring	Annustamis- skeem	LDL- C (%)	Mitte- HDL- C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL- C (%)	HDL- C (%)	TG (%)	Apo- A1 (%)	TC/ HDL-C suhe %	ApoB/ ApoA1 suhe %
GAUSS-2 (statiinitalumatus)	140 mg iga 2 nädala järel (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 üks kord kuus (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 (ravi ilma kaasuva statiiniga)	140 mg iga 2 nädala järel (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 üks kord kuus (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)

Seletused: HMD – esmane hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemia, ^a p väärtus < 0,05 esetimiibiga võrreldes, ^b p väärtus < 0,001 esetimiibiga võrreldes, ^c nominaalne p väärtus < 0,001 esetimiibiga võrreldes.

Efektiivsus esmase hüperkolesteroleemia ja segatüüpi düslipideemia pikaajalises ravis

DESCARTES oli rahvusvaheline, mitmekeskuseline, topeltipimeetodil, juhuslikustatud, esetimiibi ja platseebokontrolliga, 52-nädalane uuring, mis hõlmas 901 hüperlipideemiaga patsienti, kes olid ainult dieedil, said ravi atorvastatiiniga või kombinatsioonravi atorvastatiini ja esetimiibiga. Repatha, manustatuna 420 mg üks kord kuus, langetas LDL-C väärtust 52. nädalal lähteväärtuse suhtes oluliselt rohkem kui platseebo ($p < 0,001$). Ravitoime kestis üle 1 aasta, väljendudes LDL-C püsiva langusena 12. nädalast kuni 52. nädalani. Võrreldes platseeboga, oli LDL-C väärtuse langus 52. nädalal lähteväärtuse suhtes ühetaoline kõikide kaasuvate vere lipiidisisaldust langetavate ravide korral, kohandatuna LDL-C ja südameveresoonkonna riski suhtes.

Repatha langetas TC, ApoB, mitte-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG ja Lp(a) väärtusi ning suurendas HDL-C ja ApoA1 väärtusi 52. nädalal oluliselt rohkem kui platseebo ($p < 0,001$; vt tabel 4).

Tabel 4. Evolokumabi ravitoimed platseeboga võrreldes esmase hüperkolesteroleemiaga ja segatüüpi düslipideemiaga patsientidel (väärtuse keskmine protsentuaalne muutus lähteväärtuse suhtes 52. nädalal (%; 95% usaldusvahemik))

Uuring	Annustamis- skeem	LDL-C (%)	Mitte- HDL- C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL- C (%)	HDL- C (%)	TG (%)	Apo- A1 (%)	TC/ HDL-C suhe %	ApoB/ ApoA1 suhe %
DES- CARTES	420 mg üks kord kuus (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)

Seletused: ^a nominaalne p väärtus < 0,001 platseeboga võrreldes, ^b p väärtus < 0,001 platseeboga võrreldes.

OSLER ja OSLER-2 olid kaks juhuslikustatud, kontrollitud, avatud jätku-uuringut Repatha pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks esmase uuringu lõpetanud patsientidel. Igas jätku-uuringus juhuslikustati patsiendid suhtes 2:1 saama esimesel uuringuaastal ravi Repatha'ga, lisatuna standardravile (evolokumabi rühm), või ainult standardravi (kontrollrühm). Esimese uuringuaasta lõppedes (OSLER-uuringu 52. nädal ja OSLER-2-uuringu 48. nädal), jätkasid patsiendid ravi „Repatha kõigile“ perioodis, kus kõik patsiendid said avatud ravi Repatha'ga kas veel 4 aastat (OSLER) või 2 aastat (OSLER-2).

Uuringusse OSLER kaasati kokku 1324 patsienti. Repatha, manustatuna 420 mg üks kord kuus, langetas LDL-C väärtust lähteväärtuse suhtes 12. ja 52. nädalal kontrollrühmaga võrreldes oluliselt rohkem (nominaalne $p < 0,001$). Ravitoime kestis 272 nädalat, väljendudes LDL-C langusena algse

uuringu 12. nädalast kuni avatud jätku-uuringu 260. nädalani. Uuringusse OSLER-2 kaasati kokku 3681 patsienti. Repatha langetas LDL-C väärtust lähteväärtuse suhtes 12. ja 48. nädalal kontrollrühmaga võrreldes oluliselt rohkem (nominaalne $p < 0,001$). Ravitoime oli püsiv, väljendudes LDL-C langusena avatud jätku-uuringu 12. nädalast kuni 104. nädalani. Repatha langetas TC, ApoB, mitte-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG ja Lp(a) väärtusi ning suurendas HDL-C ja ApoA1 väärtusi OSLER-uuringu 52. nädalal ning OSLER-2-uuringu 48. nädalal lähteväärtuse suhtes kontrollrühmaga võrreldes oluliselt rohkem (nominaalne $p < 0,001$). Pärast Repatha manustamise lõppu taastusid LDL-C ja teiste lipiidiparameetrite lähteväärtused uuringute OSLER ja OSLER-2 alguses 12 nädala jooksul ilma tagasilöögiilminguteta.

TAUSSIG oli mitmekeskuseline, avatud, 5-aastane jätku-uuring, et hinnata Repatha pikaajalist ohutust ja efektiivsust lisatuna muule vere lipiidisisaldust vähendavale ravile raske perekondliku hüperkolesteroleemiaga (PH), k.a homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga (HoPH) patsientidel. Uuringusse TAUSSIG kaasati kokku 194 raske perekondliku hüperkolesteroleemiaga (mitte-HoPH) patsienti ja 106 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsienti. Kõiki uuritavaid raviti esialgu Repatha annusega 420 mg üks kord kuus, v.a uuringusse kaasamisel LDL-afereesi saanud patsiendid, kes alustasid ravi Repatha'ga annuses 420 mg iga kahe nädala järel. Afereesravi mittesaavatel patsientidel võis manustamissagedust suurendada kuni 420 mg iga kahe nädala järel, sõltuvalt LDL-C ravivastusest ja PCSK9 tasemest. Pikaajaline ravi Repatha'ga näitas püsivat ravitoimet, mida tõendas LDL-C langus raske perekondliku hüperkolesteroleemiaga (mitte-HoPH) patsientidel (vt tabel 5).

Teiste lipiidiparameetrite (TC, ApoB, mitte-HDL-C, TC/HDL-C ja ApoB/ApoA1) muutused näitasid samuti püsivat toimet Repatha pikaajalisel manustamisel raske perekondliku hüperkolesteroleemiaga (mitte-HoPH) patsientidele.

Tabel 5. Evolokumabi toime LDL-kolesteroolile raske perekondliku hüperkolesteroleemiaga (mitte-HoPH) patsientidel (keskmine protsentuaalne muutus lähteväärtuse suhtes kuni avatud jätku-uuringu (OLE-uuringu) 216. nädalani (ning seonduv 95% usaldusvahemik))

Patsiendi-populatsioon (N)	OLE-uuringu 12. nädal (n = 191)	OLE-uuringu 24. nädal (n = 191)	OLE-uuringu 36. nädal (n = 187)	OLE-uuringu 48. nädal (n = 187)	OLE-uuringu 96. nädal (n = 180)	OLE-uuringu 144. nädal (n = 180)	OLE-uuringu 192. nädal (n = 147)	OLE-uuringu 216. nädal (n = 96)
Raske perekondlik hüperkolesteroleemia (mitte-HoPH) (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)

Seletused: OLE-uuring (i k: *open-label extension*) avatud jätku-uuring, N(n) hinnatavate patsientide arv (N) ja kindlal plaanilisel kontrollvisiidil hinnatud LDL-C väärtusega patsientide arv (n) raske perekondliku hüperkolesteroleemia (mitte-HoPH) lõppanalüüsi valimis.

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravi lastel

HAUSER-RCT oli juhuslikustatud mitmekeskuseline platseebokontrolliga topelttime paralleelrühmadega 24-nädalane uuring, mis hõlmas 158 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga last vanuses 10 kuni < 18 aastat. Patsiendid pidid olema vähese rasvasisaldusega dieedil ja olema saanud vere lipiidisisaldust vähendavat tavaravi (optimaalses annuses statiin, ilma annuse suurendamise vajaduseta). Uuringusse kaasatud patsiendid juhuslikustati suhtes 2 : 1 saama 24 nädala jooksul üks kord kuus subkutaanselt 420 mg Repatha't või platseebot.

Selle uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli LDL-C väärtuse protsentuaalne muutus ravieelsest kuni 24. nädalani. LDL-C väärtuse keskmise protsentuaalse muutuse erinevus Repatha- ja platseeborühmas ravieelsest kuni 24. nädala väärtuseni oli 38% (95% usaldusvahemik: 45%, 31%; $p < 0,0001$). Vähimruutude meetodil saadud LDL-C keskmine (standardviga, SE) vähenemine ($p < 0,0001$) oli võrreldes ravieelsega 24. nädalal Repatha-rühmas 44% (2%) ja platseeborühmas 6%

(3%). LDL-C keskmised absoluutväärtused 24. nädalal olid Repatha-rühmas 2,69 mmol/l (104 mg/dl) ja platseeborühmas 4,45 mmol/l (172 mg/dl). LDL-C sisalduse vähenemist täheldati esimesel ravieelsel hindamisel 12. nädalal ja see püsis kogu uuringu vältel.

Selle uuringu teise tulemusnäitaja oli LDL-C väärtuse keskmine protsentuaalne muutus ravieelsest kuni 22. ja 24. nädalani, kus 22. nädal kajastab subkutaanse kord kuus manustamise perioodi suurimat ja 24. nädal väikseimat sisaldust, mis annab teavet Repatha aegkeskmise ravitoime kohta kogu annustamisperioodi jooksul. Väimruutude meetodil leitud LDL-C keskmise protsentuaalse muutuse erinevus Repatha- ja platseeborühmas ravieelsest kuni 22. ja 24. nädala keskmise väärtuseni oli 42% (95% usaldusvahemik: 48%, 36%; $p < 0,0001$). Täiendavaid tulemusi vt tabel 6.

Tabel 6. Repatha ravitoimed võrreldes platseeboga heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel (väärtuse keskmine protsentuaalne muutus ravieelsest kuni 24. nädalani (%; 95% usaldusvahemik))

Uuring	Annustamis-skeem	LDL-C (%)	Mitte-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/HDL-C suhe (%)	ApoB/ApoA1 suhe (%)
HAUSER-RCT (HeFH-ga lapsed)	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 = kord kuus (subkutaanselt), LDL-C = väikese tihedusega lipoproteiini kolesterool, HDL-C = suure tihedusega lipoproteiini kolesterool, ApoB = apolipoproteiin B, ApoA1 = apolipoproteiin A1,

TC = üldkolesterool

Kõik korrigeeritud p-väärtused $< 0,0001$

N = juhuslikustatud ja ravi saanud patsientide arv analüüsi koguvahemikus.

HAUSER-OLE oli avatud, ühe ravirühmaga mitmekeskuseline 80-nädalane Repatha uuring, milles osales 150 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga last vanuses 10 kuni 17 aastat, kes olid eelnevalt osalenud uuringus HAUSER-RCT, lisaks kaasati uuringusse 13 *de novo* homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga last. Patsiendid pidid olema vähese rasvasisaldusega dieedil ja saama vere lipiidisisaldust vähendavat tavaravi. Kõigile uuringusse kaasatud patsientidele, kellel oli heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia, manustati üks kord kuus subkutaanselt 420 mg Repatha't (kokkupuute mediaankestus 18,4 kuud). Arvutatud LDL-C keskmine protsentuaalne muutus (SE) ravieelse väärtusega võrreldes oli -44,4% (1,7%) 12. nädalal, -41,0% (2,1%) 48. nädalal ja -35,2% (2,5%) 80. nädalal.

Keskmine protsentuaalne muutus (SE) ravieelse väärtusega võrreldes kuni 80. nädalani teiste lipiidide tulemusnäitajate puhul oli -32,1% (2,3%) mitte-HDL-C, -25,1% (2,3%) ApoB, -28,5% (2,0%) TC/HDL-C suhe, -30,3% (2,2%) ApoB/ApoA1 suhe ja -24,9% (1,9%) TC.

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravi

TESLA oli rahvusvaheline, mitmekeskuseline, topeltpimemeetodil, juhuslikustatud, platseebokontrolliga, 12-nädalane uuring, mis hõlmas 49 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsienti vanuses 12...65 aastat. Repatha, annuses 420 mg üks kord kuus, lisatuna muule vere lipiidisisaldust vähendavale ravile (nt statiinid, sapphappe sekvestrandid) langetas LDL-C ja ApoB väärtust 12. nädalal oluliselt rohkem kui platseebo ($p < 0,001$, vt tabel 7). Teiste lipiidiparameetrite (TC, mitte-HDL-C, TC/HDL-C ja ApoB/ApoA1) muutused tõendasid samuti Repatha ravitoimet homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel.

Tabel 7. Evolokumabi ravitoimed, võrreldes platseeboga homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel (väärtuse keskmine protsentuaalne muutus 12. nädalal lähteväärtuse suhtes (%; 95% usaldusvahemik))

Uuring	Annustamis- skeem	LDL-C (%)	Mitte- HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/ HDL-C suhe %	ApoB/ ApoA1 suhe %
TESLA (homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia)	420 mg üks kord kuus (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)

Seletused: ^a nominaalne p väärtus < 0,001 platseeboga võrreldes, ^b p väärtus < 0,001 platseeboga võrreldes.

Pikaajaline efektiivsus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia korral

Repatha pikaajaline manustamine uuringus TAUSSIG näitas püsivat ravitoimet, mida tõendas LDL-C väärtuse langus ligikaudu 20%...30% homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kes ei saanud afereesravi, ja ligikaudu 10%...30% afereesravi saanud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel (vt tabel 8). Teiste lipiidparameetrite (TC, ApoB, mitte-HDL-C, TC/HDL-C ja ApoB/ApoA1) muutused tõendasid samuti püsivat toimet Repatha pikaajalisel manustamisel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidele. LDL-C väärtuse langus ja teiste lipiidparameetrite muutused 14 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga noorukil (vanuses ≥ 12 aastat kuni < 18 aastat) olid võrreldavad homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientide üldpopulatsiooniga.

Tabel 8. Evolokumabi toime LDL-kolesteroolile homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel (keskmine protsentuaalne muutus lähteväärtuse suhtes kuni avatud jätku-uuringu (OLE-uuringu) 216. nädalani (ning seonduv 95% usaldusvahemik))

Patsiendi- populatsioon (N)	OLE- uuringu 12. nädal	OLE- uuringu 24. nädal	OLE- uuringu 36. nädal	OLE- uuringu 48. nädal	OLE- uuringu 96. nädal	OLE- uuringu 144. nädal	OLE- uuringu 192. nädal	OLE- uuringu 216. nädal
HoPH (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)
Ilma afereesravita (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)
Koos afereesraviga (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)

Seletused: OLE-uuring (i k: *open-label extension*) avatud jätku-uuring, N(n) hinnatavate patsientide arv (N) ja kindlal plaanilisel kontrollvisiidil hinnatud LDL väärtusega patsientide arv (n) HoPH lõppanalüüsi valimis.

HAUSER-OLE oli avatud, ühe ravirühmaga mitmekeskuseline 80-nädalane uuring 12 uuritavaga, kellel oli homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia, et hinnata Repatha ohutust, talutavust ja efektiivsust LDL-C-sisalduse vähendamisel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel vanuses ≥ 10 kuni < 18 aastat. Patsiendid pidid olema väheses rasvasisaldusega dieedil ja saama vere lipiidisisaldust vähendavat tavaravi. Kõigile uuringusse kaasatud patsientidele manustati üks kord kuus subkutaanselt 420 mg Repatha[®]. LDL-C mediaan (Q1, Q3) ravi alguses oli 10,29 mmol/l (8,87, 12,28 mmol/l) 398 mg/dl (343, 475 mg/dl). LDL-C-sisalduse protsentuaalse muutuse mediaan (Q1, Q3) ravieelsest kuni 80. nädala väärtuseni oli 14% (-41, 4). LDL-C-sisalduse vähenemist täheldati esimesel hindamisel 12. nädalal ja see püsis kogu uuringu vältel, vähenemiste mediaanid (Q1, Q3) jäid vahemikku 12% (-3, 32) kuni 15% (-4, 39). Täiendavaid tulemusi vt tabel 9.

Tabel 9. Evolokumabi ravitoimed võrreldes platseeboga homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel (väärtuse protsentuaalse muutuse mediaan (Q1, Q3) ravieelsest kuni 80. nädalani)

Uuring	Annustamis-skeem	LDL-C (%)	Mitte-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/HDL-C suhe (%)	ApoB/ApoA1 suhe (%)
HAUSER-OLE (HoFH-ga lapsed)	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 = kord kuus (subkutaanselt); LDL-C = väikese tihedusega lipoproteiini kolesterool; HDL-C = suure tihedusega lipoproteiini kolesterool; ApoB = apolipoproteiin B; ApoA1 = apolipoproteiin A1, TC = üldkolesterool

N = juhuslikustatud ja ravi saanud patsientide arv vaheanalüüsi valimis.

Mõju ateroskleroosist tingitud haigestumusele

420 mg üks kord kuus manustatud Repatha mõju ateroskleroosi ulatusele, mõõdetuna intravaskulaarse ultraheliuuringuga, hinnati 78-nädalases juhuslikustatud topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus 968 südame isheemiatõvega patsiendil, kes said optimaalset ravi statiinidega stabiilses annuses. Võrreldes platseeboga, vähendas Repatha ateroomi suurust nii protsentuaalse osakaaluna kogu veresoone mahust (PAV – *percent atheroma volume*; 1,01%; 95% CI: 0,64; 1,38; $p < 0,0001$) kui ateroomi kogumahtu (TAV – *total atheroma volume*; 4,89 mm³; 95% CI: 2,53; 7,25; $p < 0,0001$). Ateroskleroosi taandumist PAV mõõtetulemuse alusel täheldati 64,3%-l (95% CI: 59,6; 68,7) Repatha'ga ravitud patsientidest ja 47,3%-l (95% CI: 42,6; 52,0) platseeboravi saanud patsientidest. TAV mõõtetulemuse alusel täheldati ateroskleroosi taandumist 61,5% (95% CI: 56,7; 66,0) Repatha'ga ravitud patsientidest ja 48,9% (95% CI: 44,2; 53,7) platseeboravi saanud patsientidest. Selles uuringus ei hinnatud ateroskleroosi taandumise ja südame-veresoonkonna haigusjuhtude vahelist sõltuvust.

Toime koronaararteri ateroskleroosilise naastu morfoloogiale

Repatha toimet, manustatuna 420 mg üks kord kuus, koronaararteri ateroskleroosilistele naastudele hinnati optilise koherentstomograafia (*optical coherence tomography*, OCT) abil 52-nädalases topeltpimedes juhuslikustatud platseebokontrolliga uuringus täiskasvanud patsientidel, kellel alustati 7 päeva jooksul ST-segmendi elevatsioonita ägeda koronaarsündroomi (NSTEMI) ilmnemisest maksimaalses talutavas annuses statiinravi. Esmase tulemusnäitajana, milleks oli naastu fibrooskoest kaane minimaalse paksuse absoluutne muutus võrreldes samaväärse ravieelse arterisegmendiga, suurenes vähimruutude meetodil leitud fibrooskoest kaane keskmine paksus (95% CI) Repatha rühmas võrreldes ravieelsega 42,7 µm (32,4; 53,1) ja platseeborühmas 21,5 µm (10,9; 32,1), mis tähendab suurenemist 21,2 µm (4,7; 37,7) võrra enam kui platseeborühmas ($p = 0,015$; 38% erinevus ($p = 0,041$)). Teatatud teised tulemused näitasid erinevusi ravitulemustes, sealhulgas fibrooskoest kaane minimaalse paksuse keskmise muutus (suurenemine 32,5 µm (12,7; 52,4) võrra; $p = 0,016$) ja maksimaalse lipiidikaare absoluutne muutus (-26° (-49,6; -2,4); $p = 0,041$).

Kardiovaskulaarse riski vähendamine südame-veresoonkonna väljakujunenud ateroskleroosilise haigusega täiskasvanutel

Repatha ravitulemuste uuring (FOURIER) oli juhuslikustatud sündmusepõhine topeltpimemeetodil uuring, mis hõlmas 27 564 uuritavat vanuses 40 kuni 86 aastat (keskmine vanus 62,5 aastat), kellel oli südame-veresoonkonna väljakujunenud ateroskleroosiline haigus: 81% oli eelnev müokardi infarkt, 19% eelnev insult ja 13% perifeersete arterite ateroskleroos. Rohkem kui 99% patsientidest sai mõõduka või kõrge intensiivsusega ravi statiinidega ning veel vähemalt ühe südame-veresoonkonnale toimiva ravimiga: trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoriga, beetablokaatoriga, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoriga või angiotensiin II antagonistiga. LDL-kolesterooli mediaanne lähteväärtus (Q1; Q3) oli 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). Südame-veresoonkonna absoluutne haigusrisk oli uuringuhaarade vahel tasakaalus; lisaks esmasele, määrava tähendusega haigusjuhule oli

kõikidel patsientidel vähemalt 1 suurem või 2 väiksemat südame-veresoonkonna haigestumuse ohutegurit: 80% oli hüpertensioon, 36% suhkurtõbi ja 28% olid igapäevased suitsetajad. Patsiendid juhuslikustati suhtega 1:1 saama ravi Repatha'ga (140 mg iga kahe nädala järel või 420 mg üks kord kuus) või vastavat platseebot. Patsientide jälgimisperioodi keskmine kestus oli 26 kuud.

Kogu uuringu jooksul täheldati LDL-kolesterooli olulist langust: saavutatud LDL-kolesterooli mediaanne kontsentratsioon seerumis oli kõikides mõõtmistes vahemikus 0,8 kuni 0,9 mmol/l; 25% patsientidest saavutas LDL-kolesterooli kontsentratsiooni alla 0,5 mmol/l. Vaatamata saavutatud LDL-kolesterooli väga madalale tasemele ei täheldatud uusi ohusignaale (vt lõik 4.8); esmaselt diagnoositud diabeedi ja kognitiivsete nähtude sagedused olid patsientidel, kes saavutasid LDL-kolesterooli taseme < 0,65 mmol/l, sarnased patsientidega, kelle LDL-kolesterool oli kõrgem.

Repatha vähendas oluliselt südame-veresoonkonna haigusjuhte liittulemusnäitaja alusel, mis oli määratletud ajana surmani südame-veresoonkonnaga seonduvatel põhjustel, müokardi infarkti, insuldi, pärgarterite revaskularisatsioonini või hospitaliseerimiseni ebastabiilse stenokardia tõttu (vt tabel 10). Esmase ja teise tulemusnäitaja Kaplani-Meieri kõverad lahkesid ligikaudu 5. kuul (vt südame-veresoonkonna suuremate haigusjuhtude 3 aasta Kaplani-Meieri kõver, joonis 1). Südame-veresoonkonna suuremate haigusjuhtude liittulemusnäitaja (surm südame-veresoonkonnaga seonduvatel põhjustel, müokardi infarkt, insult) suhteline risk vähenes 20%. Ravi oli efektiivne kõikides alarühmades (k.a vanus, haiguse liik, LDL-kolesterooli lähteväärtus, uuringueelse statinravi intensiivsus, ravi esetimiibiga, diabeet) ning määravaks oli müokardi infarkti, insuldi ja pärgarterite revaskularisatsiooni vähenemine. Suremus südame-veresoonkonnaga seonduvatel põhjustel või mistahes põhjusel ei erinenud olulisel määral, kuid uuring ei olnud kavandatud seda erinevust tuvastama.

Tabel 10. Evolokumabi mõju südameveresoonkonna suurematele haigusjuhtudele

	Platseebo (N=13780) N (%)	Evolokumab (N=13784) N (%)	Riskitiheduste suhe^a (95% CI)	p-väärtus^b
Südame-veresoonkonna suuremate haigusjuhtude laiendatud liittulemusnäitaja (surm südame-veresoonkonnaga seonduvatel põhjustel, müokardi infarkt, insult + pärgarterite revaskularisatsioon või hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu)	1563 (11,34)	1344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
Südame-veresoonkonna suuremate haigusjuhtude liittulemusnäitaja (surm südame-veresoonkonnaga seonduvatel põhjustel, müokardi infarkt, insult)	1013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Surm südame-veresoonkonnaga seotud põhjustel	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Surm mistahes põhjusel	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
Müokardi infarkt (surmaga lõppenud või mitte)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001 ^c
Insult (surmaga lõppenud või mitte) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101 ^c
Pärgarterite revaskularisatsioon	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001 ^c
Hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu ^c	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

^a põhineb automatiseeritud kõnekeskuse (*Interactive Voice Response System*, IVRS) vahendusel kogutud juhuslikustamise kihitamiskriteeriumite suhtes kohandatud Cox'i mudelil;

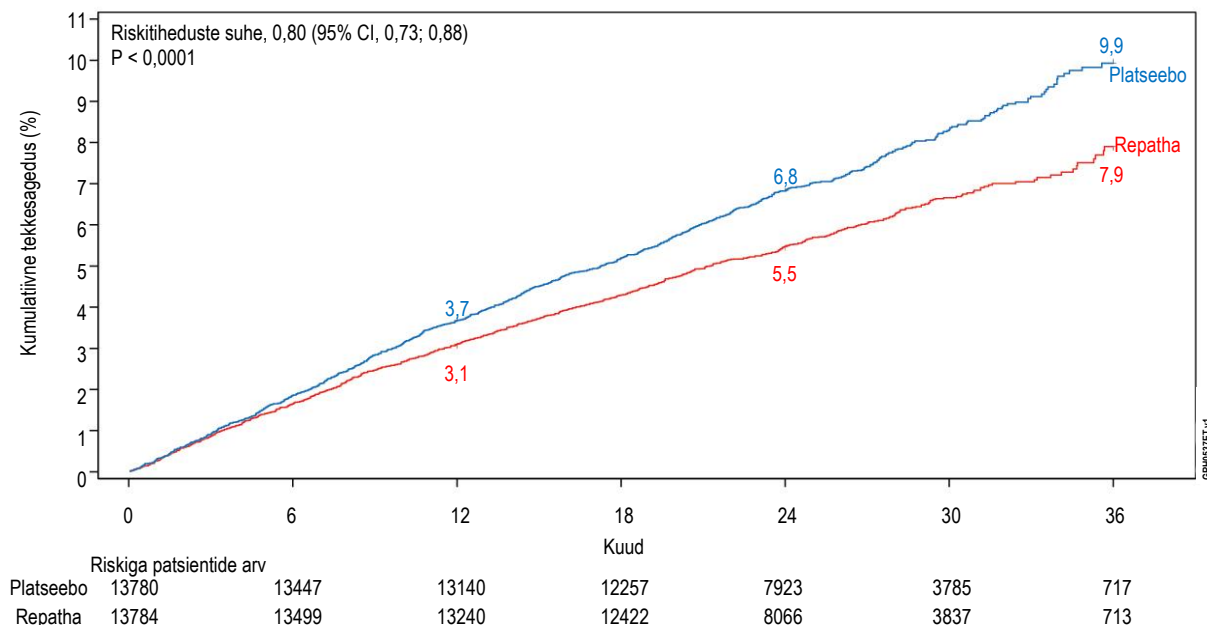
^b automatiseeritud kõnekeskuse vahendusel kogutud juhuslikustamise kihitamiskriteeriumite suhtes kohandatud 2-suunaline logaritmiline astaktest;

^c nominaalne olulisus;

^d ravitoime insuldile oli tingitud peamiselt isheemilise insuldi riski vähenemisest; toimet hemorraagilisele või teadmata põhjusel insuldile ei olnud;

^e aega hospitaliseerimiseni ebastabiilse stenokardia tõttu hinnati juhtumipõhiselt.

Joonis 1. Aeg südame-veresoonkonna suurema haigusjuhu (surm südame-veresoonkonnaga seonduvatel põhjustel, müokardi infarkt, insult); 3 aasta Kaplani-Meieri kõver.



Uuring FOURIER-OLE koosnes kahest avatud, ühe ravirühmaga mitmekeskuselisest jätku-uuringust (1. uuring ja 2. uuring), milles hinnati Repatha pikaajalist ohutust, talutavust ja efektiivsust südame- ja veresoonkonna väljakujunenud haigustega patsientidel, kes olid lõpetanud uuringu FOURIER.

Uuringusse kaasatud patsientidele manustati Repatha't 140 mg iga 2 nädala järel või 420 mg üks kord kuus ligikaudu 5 aasta jooksul ja jätkati mõõduka (22,2%) või kõrge intensiivsusega (74,8%) tavaravi statiinidega. 5031-st patsiendist, kellele manustati 1. uuringus vähemalt üks annus Repatha't, oli uuringus FOURIER manustatud 2499 patsiendile Repatha't ja 2532 patsiendile platseebot. 1599-st patsiendist, kellele manustati 2. uuringus vähemalt üks annus Repatha't, oli uuringus FOURIER manustatud 854 patsiendile Repatha't ja 745 patsiendile platseebot. Pärast 1. ja 2. uuringu lõpetamist oli uuringus FOURIER Repatha'ga ravi saama juhuslikustatud patsientide kogu kokkupuuteaeg Repatha'ga vastavalt kuni 8,4 aastat (mediaan 85,4 kuud) ja 8,0 aastat (mediaan 80,2 kuud) ning platseeboravi saama juhuslikustatud patsientide kogu kokkupuuteaeg Repatha'ga vastavalt kuni 5,25 aastat (mediaan 60,0 kuud) ja 4,9 aastat (mediaan 55,1 kuud).

1. ja 2. uuringus kokku saavutas 72,4% (n = 4802) patsientidest madalaima ravieelse LDL-C taseme < 0,65 mmol/l (25 mg/dl), 87,0% (n = 5765) patsientidest saavutas LDL-C taseme < 1,03 mmol/l (40 mg/dl) ja 11,9%-l (n = 792) patsientidest oli ravieelse LDL-C tase $\geq$ 1,03 mmol/l (40 mg/dl). Patsientidest, kes saavutasid ravieelse madala LDL-C taseme (< 0,65 mmol/l (25 mg/dl) või < 1,03 mmol/l (40 mg/dl)), ilmnes ravi käigus kõrvaltoimeid 80,0%-l patsientidest, kes saavutasid LDL-C taseme < 0,65 mmol/l (25 mg/dl), ja 82,7%-l patsientidest, kes saavutasid LDL-C taseme < 1,03 mmol/l (40 mg/dl), samas kui patsientidest, kelle LDL-C tase oli $\geq$ 1,03 mmol/l (40 mg/dl), esines ravi käigus kõrvaltoimeid 85,0%-l. Ravi käigus esines raskeid kõrvaltoimeid 37,7%-l patsientidest, kes saavutasid LDL-C taseme < 0,65 mmol/l (25 mg/dl), ja 40,0%-l patsientidest, kes saavutasid LDL-C taseme < 1,03 mmol/l (40 mg/dl), samas kui patsientidest, kelle LDL-C tase oli $\geq$ 1,03 mmol/l (40 mg/dl), esines ravi käigus kõrvaltoimeid 41,5%-l.

LDL-C keskmine protsentuaalne vähenemine ravieelse väärtuse suhtes oli OLE uuringuperioodi jooksul stabiilne ning jäi 1. uuringu puhul vahemikku 53,4% kuni 59,1% ja 2. uuringu puhul vahemikku 62,5% kuni 67,2%, olenemata sellest, millisesse ravirühma patsient uuringus FOURIER algselt oli juhuslikustatud. See väljendub arvuliselt väiksemas südame veresoonkonna uurimusliku liitluse näitaja (südame veresoonkonnaga seonduvatel põhjustel surma, müokardi infarkti ja insuldi

kinnitatud juhud) esinemissageduses patsientidel, kellele manustati nii uuringus FOURIER kui ka uuringus FOURIER-OLE Repatha't, võrreldes patsientidega, kes said uuringus FOURIER platseeboravi ja uuringus FOURIER-OLE ravi Repatha'ga.

Üldiselt ei tuvastatud nende uuringute käigus uusi ohutusnäitajaid.

Toime LDL-C-le ägedate koronaarsündroomide (ÄKS) ägedas faasis

EVOPACS oli ühes riigis korraldatud mitmekeskuseline topeltpime juhuslikustatud platseebokontrolliga 8-nädalane uuring, mis hõlmas 308 ÄKS-iga patsienti, kellele määrati ravi evolokumabiga 24...72 tunni jooksul pärast haiguse avaldumist.

Kui patsientidele ei olnud enne sõelumist määratud statiini või nad olid muul statiinravil kui 40 mg atorvastatiini, siis eelnev ravi lõpetati ja alustati ravi annusega 40 mg atorvastatiini üks kord ööpäevas. Juhuslikustamine oli kihistatud uuringukeskuse ning uuringusse kaasamise eelse ≥ 4 nädala jooksul korrapärase statiinravi saamise alusel. Enamik uuritavaid (241 [78%]) ei olnud ≥ 4 nädalat enne sõelumist saanud korrapäraselt statiinravi ja enamus (235 [76%]) ei võtnud ravieelselt statiini.

4. nädalaks said 281 (97%) uuritavat kõrge intensiivsusega statiinravi. Evolokumab, manustatuna 420 mg üks kord kuus, langetas LDL-C väärtust 8. nädalaks ravieelse väärtusega võrreldes oluliselt rohkem kui platseebo ($p < 0,001$). Arvutatud LDL-C keskmine (standardhälve) vähenemine ravieelse väärtusega võrreldes 8. nädalal oli evolokumabirühmas 77,1% (15,8%) ja platseeborühmas 35,4% (26,6%) ning vähimruutude meetodiga (LS) saadud keskmine erinevus (95% CI) 40,7% (36,2%; 45,2%). LDL-C ravieelne väärtus oli evolokumabirühmas 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) ja platseeborühmas 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl). Selle uuringu LDL-C langused olid kooskõlas varasemate uuringutega, kus evolokumabi lisati fikseeritud lipiidisisaldust vähendavale ravile, nagu näitavad uuringu 8. nädala ravieelsed LDL-C tasemed (kajastavad mõlemas ravirühmas kõrge intensiivsusega statiini tasakaalukontsentratsiooni mõju), mis olid vastavalt 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) evolokumabi ja atorvastatiini rühmas ning 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) platseebo ja atorvastatiini rühmas.

Selles patsiendipopulatsioonis oli evolokumabi toime sarnane toimega, mis on tuvastatud evolokumabi kliinilise arendusprogrammi eelmistes uuringutes, ning uusi ohutusprobleeme ei täheldatud.

Kardiovaskulaarse riski vähenemine täiskasvanutel, kellel esineb kardiovaskulaar haiguse kõrge risk ilma eelneva müokardiinfarkti või ajuinfarktita

VESALIUS-CV oli mitmekeskuseline, topeltpime, juhuslikustatud, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega evolokumabi kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate uuring 12 257 täiskasvanud patsiendil (6129 evolokumabi rühmas ja 6128 platseeborühmas), kellel oli suurenenud kardiovaskulaarne risk ja kellel ei olnud esinenud müokardiinfarkti ega ajuinfarkti.

Sobivatel patsientidel oli ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus, sealhulgas südame-, aju- või perifeersete arterite haigus, või kui ateroskleroosilist kardiovaskulaarset haigust ei olnud diagnoositud, pidi patsiendil olema suhkurtõbi.

Patsientidel pidi stabiilse lipiidide sisaldust langetava foonravi ajal olema LDL-C $\geq 2,3$ mmol/l (≥ 90 mg/dl) või mitte-HDL-C $\geq 3,1$ mmol/l (≥ 120 mg/dl) või ApoB $\geq 1,56$ μ mol/l (≥ 80 mg/dl). Patsiendid määrati juhuslikult suhtega 1 : 1 saama kas evolokumabi subkutaanseid süste (140 mg iga 2 nädala järel) või platseebot iga 2 nädala järel. Järelkontrolli mediaankestus oli 55,1 kuud. Kokku lõpetas uuringu 97,8% patsientidest.

Keskmine (standardhälve) vanus uuringu alguses oli 65,4 (6,9) aastat, neist 56,0% olid vähemalt 65-aastased; 42,5% olid naised. Varasematest kardiovaskulaarsete haiguste diagnoosidest oli 45,1%-l uuritavatest oluline südame isheemiatõbi, 9,9%-l oluline ateroskleroosiline tserebrovaskulaarne haigus, 17,4%-l oluline perifeersete arterite haigus ja 58,1%-l suhkurtõbi (1,4%-l 1. tüüpi; 56,8%-l 2. tüüpi), kusjuures 32,1%-l oli kõrge riskiga suhkurtõbi ilma ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguste tunnusteta.

Valitud täiendavate suurenenud riskitegurite hulka uuringu alguses kuulusid suhkurtõbi või metaboolne sündroom patsientidel, kellel oli südame-, aju- või perifeersete arterite haigus (30,2%), ja LDL-C $\geq 3,36$ mmol/l (≥ 130 mg/dl), mitte-HDL-C $\geq 4,14$ mmol/l (≥ 160 mg/dl) või ApoB $\geq 2,3$ μ mol/l (≥ 120 mg/dl) (50,8%). Uuringu alguses oli enamik patsiente intensiivsel lipiidide sisaldustlangetaval ravil (72,2%), neist 67,9% said intensiivset statiinravi. Statiinide kasutamisest teatati 86,8%-l patsientidest ja esetimiibi kasutamist esines 19,9%-l patsientidest. Enamik patsiente võttis vähemalt ühte muud südame-veresoonkonna ravimit, sh trombotsüütidevastaseid aineid (66,8%), antikoagulanite (11,6%), beetablokaatoreid (55,1%), angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid, ARN-i või angiotensiini retseptori blokaatoreid (74,9%), SGLT2 inhibiitoreid (9,7%) või GLP-1 retseptori agoniste (5,6%). Uuringu alguses oli LDL-C mediaanväärtus (Q1; Q3) 3,2 (2,7; 3,9) mmol/l (122,0 (104,0; 149,0) mg/dl).

Evolokumab vähendas oluliselt kolmest komponendist koosneva tulemusnäitaja (aeg surmani südame-veresoonkonnaga seotud põhjustel, müokardi infarktini või isheemilise insuldini, olenevalt sellest, mis esines esimesena) riski. Kolmest komponendist koosneva tulemusnäitaja ja teiste südame-veresoonkonna tulemusnäitajate tulemused on esitatud allpool tabelis 11. Kolmest komponendist koosneva tulemusnäitaja kumulatiivse esinemissageduse Kaplani-Meieri hinnangud on näidatud joonisel 2. Kolmest komponendist koosneva tulemusnäitaja riski vähenemine oli järjepidev soo, vanuse, varasema revaskularisatsiooni, suhkurtõve staatuse ja suhkurtõvega patsientide puhul, kellel ei olnud uuringu alguses südame-veresoonkonna ateroskleroosilist haigust.

Tabel 11. Evolokumabi ravitoimed võrreldes platseeboga patsientidel, kellel on kardiovaskulaarse haiguse kõrge risk ilma eelneva müokardiinfarkti või ajuinfarktita

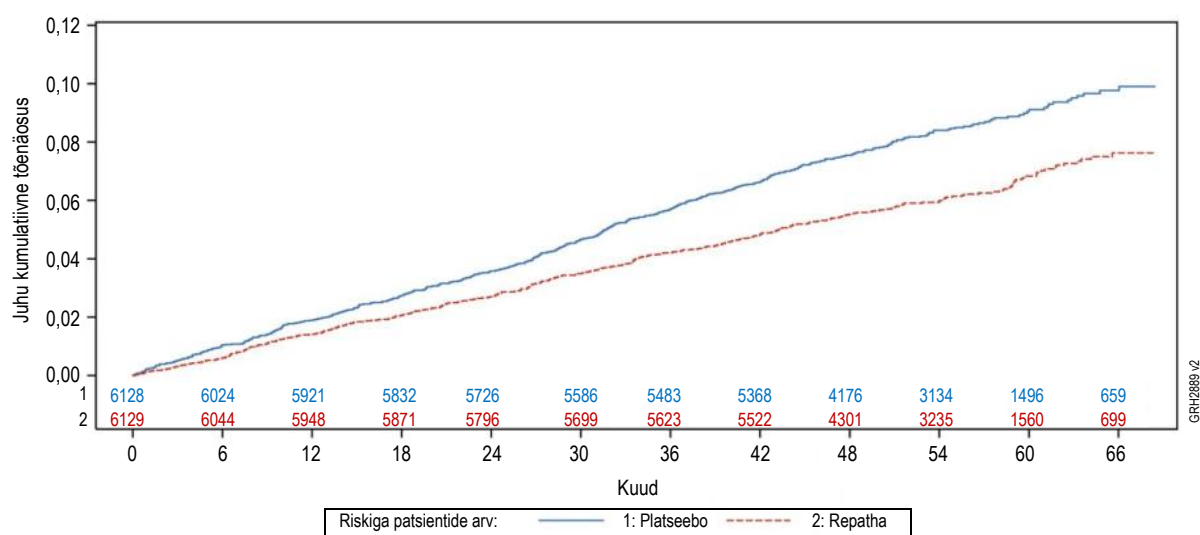
	Platseebo (N = 6128) n (%)	Evolokumab (N = 6129) n (%)	Riskitiheduste suhe (95% CI)	p-väärtus
Kolmest komponendist koosnev tulemusnäitaja				
Aeg surmani südame-veresoonkonnaga seotud põhjustel, müokardiinfarktini või isheemilise insuldini, olenevalt sellest, mis esines esimesena	503 (8,21)	374 (6,10)	0,73 (0,64; 0,84)	< 0,001 ^a
Muud kardiovaskulaarsed tulemusnäitajad				
Aeg CHD põhjustatud surmani, müokardiinfarktini, isheemilise insuldini või ükskõik millise isheemiast põhjustatud arteriaalse revaskularisatsioonini, olenevalt sellest, mis esines esimesena	907 (14,80)	747 (12,19)	0,81 (0,73; 0,89)	< 0,001 ^a
Aeg CHD põhjustatud surmani, müokardiinfarktini või isheemilise insuldini, olenevalt sellest, mis esines esimesena	443 (7,23)	336 (5,48)	0,75 (0,65; 0,86)	< 0,001 ^a
Aeg MI-ni, isheemilise insuldini või ükskõik millise isheemiast põhjustatud arteriaalse revaskularisatsioonini	834 (13,61)	674 (11,00)	0,79 (0,72; 0,88)	< 0,001 ^a
Aeg CHD põhjustatud surmani, MI-ni või ükskõik millise isheemiast põhjustatud arteriaalse revaskularisatsioonini	819 (13,36)	664 (10,83)	0,79 (0,72; 0,88)	< 0,001 ^a

	Platseebo (N = 6128) n (%)	Evolokumab (N = 6129) n (%)	Riskitiheduste suhe (95% CI)	p-väärtus
Aeg CHD põhjustatud surmani või MI-ni	313 (5,11)	232 (3,79)	0,73 (0,62; 0,87)	< 0,001 ^a
Aeg MI-ni	229 (3,74)	149 (2,43)	0,64 (0,52; 0,79)	< 0,001 ^a
Aeg ükskõik millise isheemiast põhjustatud arteriaalse revaskularisatsioonini	699 (11,41)	561 (9,15)	0,79 (0,70; 0,88)	< 0,001 ^a
Aeg CHD põhjustatud surmani	117 (1,91)	105 (1,71)	0,89 (0,68; 1,16)	0,39
Aeg surmani südame-veresoonkonnaga seotud põhjustel	195 (3,18)	156 (2,55)	0,79 (0,64; 0,98)	0,031
Aeg surmani mistahes põhjusel	539 (8,80)	434 (7,08)	0,80 (0,70; 0,91)	< 0,001
Aeg isheemilise insuldini	144 (2,35)	115 (1,88)	0,79 (0,62; 1,01)	0,062

MI = müokardiinfarkt; CHD (*coronary heart disease*) = südame isheemiatõbi.

^a Statistiliselt oluline.

Joonis 2. Aeg südame-veresoonkonna suurema haigusjuhu (surm südame-veresoonkonnaga seotud põhjustel, müokardiinfarkt, isheemiline insult); 5,5 aasta Kaplani-Meieri kõver



Lipiidi paneelide seeria hindamine viidi läbi patsientide alamrühmal ($n = 2014$) juhuslikult valitud kohtadest ja patsientidelt. Evolokumabi ja platseebo vaheline erinevus LDL-C keskmise protsentuaalse muutuse poolest lähteväärtusest 48. nädalani oli 55,3% (95% CI: 51,9%; 58,8%) ja lähteväärtusest 96. nädalani oli 50,9% (95% CI: 47,1%; 54,7%). 48. nädalal saavutatud LDL-C väärtused olid evolokumabi ja platseebo rühmas vastavalt mediaanväärtused (Q1; Q3) 1,2 (0,7; 1,9) mmol/l (44,5 (26,0; 73,0) mg/dl) ja 2,8 (2,2; 3,7) mmol/l (109,0 (86,0; 144,0) mg/dl).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast evolokumabi ühekordset subkutaanset manustamist annuses 140 mg või 420 mg tervetele vabatahtlikele, saavutati maksimaalne kontsentratsioon seerumis 3...4 päevaga. Annuse 140 mg ühekordse subkutaanse manustamise tulemusel oli keskmine C_{max} (standardhälve) 13,0 (10,4) µg/ml ja keskmine $AUC_{viimane}$ (standardhälve) 96,5 (78,7) päev•µg/ml. Annuse 420 mg ühekordse subkutaanse manustamise tulemusel oli keskmine C_{max} (standardhälve) 46,0 (17,2) µg/ml ja keskmine $AUC_{viimane}$ (standardhälve) 842 (333) päev•µg/ml. Kolm korda subkutaanselt manustatud annus 140 mg oli

bioekvivalentne ühekordselt subkutaanselt manustatud annusega 420 mg. Absoluutne biosaadavus subkutaanselt manustamisel on farmakokineetiliste mudelite põhjal 72%.

Pärast evolokumabi ühekordset intravenooset manustamist annuses 420 mg oli keskmine jaotusruumala (standardhälve) hinnanguliselt 3,3 (0,5) l, mis viitab evolokumabi piiratud distributsioonile kudedes.

Biotransformatsioon

Evolokumab koosneb ainult aminohapetest ja süsivesikutest nagu loomulik immunoglobuliin ning selle eemaldamine metaboolsete protsesside abil maksas on ebatõenäoline. Repatha metabolism ja eemaldamine toimuvad tõenäoliselt immunoglobuliinide tavapäraste ainevahetusradade kaudu, mille tulemuseks on lagundamine väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks.

Eritumine

Evolokumabi tegelik poolväärtusaeg on hinnanguliselt 11 kuni 17 päeva.

Primaarse hüperkolesteroleemiaga või segatüüpi düslipideemiaga patsientidel, kes said suureannuselist ravi statiinidega, oli evolokumabi süsteemne saadavus pisut madalam, kui väikeses või mõõdukas annuses statiinidega ravitaval isikul ($AUC_{viimane}$ 0,74 (90% CI: 0,29; 1,9)). Kliirensi ligikaudu 20% tõusu vahendavad osaliselt statiinid, suurendades PCSK9 kontsentratsiooni, mis ei mõjuta ebasoodsalt evolokumabi farmakodünaamilist toimet lipiididele. Populatsioonifarmakokineetika analüüsis ei ilmnunud märgatavaid erinevusi evolokumabi seerumkontsentratsioonis (perekondliku ja mitteperekondliku) hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kes said samaaegset ravi statiinidega.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast annuse 420 mg ühekordset manustamist oli keskmine süsteemne kliirens (standardhälve) hinnanguliselt 12 (2) ml/h. Korduval subkutaanselt manustamisel 12 nädala vältel täheldati kliinilistes uuringutes annusega proportsionaalset süsteemse saadavuse suurenemist alates annusest 140 mg. Täheldati ligikaudu kahe- kuni kolmekordset akumulatsiooni 140 mg manustamisel iga kahe nädala järel (minimaalne kontsentratsioon seerumis: C_{min} (standardhälve) 7,21 (6,6)) või manustamisel 420 mg üks kord kuus (C_{min} (standardhälve) 11,2 (10,8)) ning kontsentratsioon seerumis lähenes püstitasakaalule pärast 12-nädalast manustamist.

Seerumkontsentratsioonis ei täheldatud ajast sõltuvaid muutusi 124-nädalase perioodi vältel.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Evolokumabi kliiniliste uuringute andmed ei näidanud evolokumabi farmakokineetika erinevusi kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel võrreldes kahjustamata neerudega patsientidega.

Normaalse neerufunktsiooniga (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [$eGFR$] ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 6), raske neerukahjustusega ($eGFR$ 15 kuni 29 ml/min/1,73 m²; n = 6) või hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD) patsientidel (n = 6), kokku 18 patsiendil läbi viidud kliinilises uuringus leiti, et vaba evolokumabi kontsentratsioon, hinnatuna C_{max} -i alusel, vähenes pärast ühekordset subkutaanset 140 mg annust raske neerukahjustusega patsientidel 30% ja hemodialüüsi saavatel ESRD-ga patsientidel 45%. Hinnates $AUC_{viimane}$ põhjal, vähenes kontsentratsioon raske neerukahjustusega patsientidel ligikaudu 24% ja hemodialüüsi saavatel ESRD-ga patsientidel ligikaudu 45%. Farmakokineetiliste erinevuste täpne tekkemehhanism ei ole teada, kuid kehakaalu erinevustega seda seletada ei saa. Tulemuste tõlgendamisel tuleb arvestada tegureid, nagu väike valim ja suured erinevused uuringus osalejate vahel. Evolokumabi farmakodünaamika ja ohutus raske neerukahjustusega ja ESRD-ga patsientidel sarnanesid normaalse neerutalitlusega patsientide omadega ning LDL-C alanemises kliiniliselt olulisi erinevusi ei esinenud.

Seetõttu ei ole vaja raske neerukahjustusega ega hemodialüüsi saavatel ESRD-ga patsientidel annust kohandada.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh klass A) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Ühekordseid subkutaanseid 140 mg evolokumabiannuseid uuriti 8 kerge maksakahjustusega patsiendil, 8 mõõduka maksakahjustusega patsiendil ja 8 tervel isikul. Evolokumabi süsteemne saadavus oli ligikaudu 40%...50% väiksem kui tervetel isikutel. PCSK9 lähteväärtused ja PCSK9 neutraliseerimise ajaline kulg osutusid kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ja tervetel isikutel siiski sarnasteks. Selle tulemusel olid LDL-C väärtuse absoluutne langus ja ajaline kulg sarnased. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel ei ole evolokumabi uuritud (vt lõik 4.4).

Kehakaal

Kehakaal oli oluline tulemusi mõjutav parameeter populatsioonifarmakokineetika analüüsis, mis mõjutas evolokumabi madalaimat kontsentratsiooni, kuid ei mõjutanud LDL-kolesterooli sisalduse langust. Pärast annuse 140 mg korduvat subkutaanset manustamist iga 2 nädala järel oli madalaim kontsentratsioon 12. nädalal patsientidel kehakaaluga 69 kg 147% kõrgem ja patsientidel kehakaaluga 93 kg 70% madalam, kui tüüpilisel uuritaval kehakaaluga 81 kg. Evolokumabi korduval subkutaansel manustamisel annuses 420 mg üks kord kuus oli kehakaalu mõju väiksem.

Teised eripopulatsioonid

Populatsioonifarmakokineetika analüüsid viitavad, et annuse kohandamine vanuse, rassi või sugupoole alusel ei ole vajalik. Kehakaal mõjutas evolokumabi farmakokineetikat, millel ei olnud märkimisväärset mõju LDL-C langusele. Seetõttu ei ole annuse kohandamine kehakaalu alusel vajalik.

Repatha farmakokineetikat hinnati 103 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsel vanuses ≥ 10 kuni < 18 aastat (HAUSER-RCT). Pärast 420 mg Repatha subkutaanset üks kord kuus manustamist oli keskmine (SD) minimaalne seerumikontsentratsioon 12. nädalal 22,4 (14,7) µg/ml, 22. nädalal 64,9 (34,4) µg/ml ja 24. nädalal 25,8 (19,2) µg/ml. Repatha farmakokineetikat hinnati 12 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsel vanuses ≥ 10 kuni < 18 aastat (HAUSER-OLE). Pärast 420 mg Repatha subkutaanset üks kord kuus manustamist oli keskmine (SD) minimaalne kontsentratsioon seerumis 12. nädalal 20,3 (14,6) µg/ml ja 80. nädalal 17,6 (28,6) µg/ml.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Evolokumab ei olnud hamstritele kartsinogeenne süsteemse saadavuse korral, mis oli palju kõrgem kui patsientidel, kellele manustati 420 mg evolokumabi üks kord kuus. Evolokumabi mutageenset potentsiaali ei ole hinnatud.

Hamstritel ja *cynomolgus*-ahvidel ei täheldatud toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele süsteemse saadavuse korral, mis oli palju kõrgem kui patsientidel, kellele manustati 420 mg evolokumabi üks kord kuus.

Cynomolgus-ahvidel ei täheldatud toimet embrüonaalsele ja lootearengule või sünnijärgsele arengule (kuni vanuseni 6 kuud) süsteemse saadavuse korral, mis oli palju kõrgem kui patsientidel, kellele manustati 420 mg evolokumabi üks kord kuus.

Arvestamata T-rakkudest sõltuva antikehavastuse vähenemist meritigude hemotsüaniiniga immuniseeritud *cynomolgus*-ahvidel pärast 3-kuulist ravi evolokumabiga, ei täheldatud hamstritel (kuni 3 kuud) ja *cynomolgus*-ahvidel (kuni 6 kuud) kõrvaltoimeid süsteemse saadavuse korral, mis oli palju kõrgem kui patsientidel, kellele manustati 420 mg evolokumabi üks kord kuus. Nendes loomkatsetes täheldati ootuspärast farmakoloogilist toimet LDL-C ja üldkolesterooli kontsentratsiooni langusena seerumis, mis oli pöörduv pärast manustamise lõppu.

3-kuulisel manustamisel kombinatsioonis rosuvastatiiniga ei täheldatud *cynomolgus*-ahvidel kõrvaltoimeid süsteemse saadavuse korral, mis oli palju kõrgem kui patsientidel, kellele manustati 420 mg evolokumabi üks kord kuus. LDL-C ja üldkolesterooli kontsentratsiooni langus oli rohkem väljendunud kui eelnevalt täheldatud langus ainult evolokumabiga, ning see oli pöörduv pärast manustamise lõppu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Poliin
Jää-äädikhape
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Repatha 140 mg süstelahus süstlis

3 aastat.

Repatha 140 mg süstelahus pen-süstlis

3 aastat.

Repatha 420 mg süstelahus kolbampullis

2 aastat.

Pärast külmkapist välja võtmist võib Repatha't hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja see tuleb ära kasutada 1 kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Repatha 140 mg süstelahus süstlis

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Repatha 140 mg süstelahus pen-süstlis

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Repatha 420 mg süstelahus kolbampullis

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Repatha 140 mg süstelahus süstlis

Üks ml lahust ühekordselt kasutatavas süstlis, mis on valmistatud I tüüpi klaasist ja on koos roostevaba nõelaga, suurusega 27G.

Süstli nõelakate on valmistatud kuivast naturaalsest kummist (lateksi derivaat, vt lõik 4.4).

Pakendi suurus: üks süstel.

Repatha 140 mg süstelahus pen-süstlis

Üks ml lahust ühekordselt kasutatavas pen-süstlis, mis on valmistatud I tüüpi klaasist ja on koos roostevaba nõelaga, suurusega 27G.

Pakendi suurused: üks, kaks, kolm pen-süstlit või mitmikpakk, milles on 6 pen-süstlit (3 pakki 2 pen-süstliga).

Repatha 420 mg süstelahus kolbampullis

3,5 ml lahust ühekordselt kasutatavas, tsüklilisest olefiinpolümeerist kolbampullis, koos elastomeerist vaheseina ja kolviga kontaktmaterjalidena tootega ning kummikorgiga. Eeltäidetud kolbampull on ühendatud seadme osaks oleva teleskoopkruviga. Kolbampullkooste on pakitud kokku manustamisseadmega. Vedelikute manustamisseadmes on valmistatud roostevabast terasest ja mitte-DEHP (-dietüülheksüülfataat) polüvinüülkloriidist ning lõpeb roostevaba nõelaga, suurusega 29G. Manustamisseade sisaldab hõbe-tsinkoksiidpatareisid ja sellel on kleppadi, mis on valmistatud polüesterkleplindist, millel on akrüüllim. Manustamisseade on kavandatud ainult kaasasoleva 3,5 ml eeltäidetud kolbampullkooste jaoks.

Pakendi suurused: üks kolbampull/automaatne minidosaator või mitmikpakend kolme (3 × 1) kolbampulli/automaatse minidosaatoriga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist peab lahust kontrollima. Ärge süstige lahust, kui see sisaldab osakesi või on hägune või värvi muutnud. Enne süstimist tuleb ravimil lasta soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C), et vältida ebamugavustunnet süstimiskohal. Süstida tuleb kogu sisu.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Repatha 140 mg süstelahus süstlis

EU/1/15/1016/001 – 1 süstel

Repatha 140 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/15/1016/002 – 1 pen-süstel

EU/1/15/1016/003 – 2 pen-süstlit

EU/1/15/1016/004 – 3 pen-süstlit

EU/1/15/1016/005 – 6 (3 × 2) pen-süstlit (mitmikpakk)

Repatha 420 mg süstelahus kolbampullis

EU/1/15/1016/006 – 1 kolbampull koos kaasapakitud automaatse minidosaatoriga

EU/1/15/1016/007 – 3 (3 × 1) kolbampulli koos kaasapakitud automaatse minidosaatoriga (mitmikpakk)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuli 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. aprill 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repatha 140 mg süstelahus süstlis
evolocumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 140 mg evolokumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Proliin, jää-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 süstel.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab lateksit. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1016/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Repatha 140 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
SÜSTLI BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Repatha 140 mg süstelahus
evolocumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Amgen Europe B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Repatha 140 mg süstelahus
evolocumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PEN-SÜSTLI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repatha 140 mg süstelahus pen-süstlis
evolocumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 140 mg evolokumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Proliin, jää-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 SureClick pen-süstel.

2 SureClick pen-süstlit.

3 SureClick pen-süstlit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1016/002
EU/1/15/1016/003
EU/1/15/1016/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Repatha 140 mg pen-süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D- vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VÄLISPAKEND (sinises raamis tekstiga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repatha 140 mg süstelahus pen-süstlis
evolocumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 140 mg evolokumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Proliin, jää-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

Mitmikpakend: 6 (3 × 2) SureClick pen-süstlit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1016/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Repatha 140 mg pen-süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D- vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI SISEPAKEND (ilma sinises raamis tekstita)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repatha 140 mg süstelahus pen-süstlis
evolocumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 140 mg evolokumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Proliin, jää-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

2 SureClick pen-süstlit. Osa mitmikpakendist, eraldi ei müüda.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1016/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Repatha 140 mg pen-süstel

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Repatha 140 mg süstelahus
evolocumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**AUTOMAATSE MINIDOSAATORI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repatha 420 mg süstelahus kolbampullis
evolocumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kolbampull sisaldab 420 mg evolokumabi 3,5 ml lahuses (120 mg/ml).

3. ABIAINED

Proliin, jää-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 kolbampull ja automaatne minidosaator.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1016/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Repatha 420 mg kolbampull

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D- vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VÄLISPAKEND (sinises raamis tekstiga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repatha 420 mg süstelahus kolbampullis
evolocumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kolbampull sisaldab 420 mg evolokumabi 3,5 ml lahuses (120 mg/ml).

3. ABIAINED

Proliin, jää-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

Mitmikpakend: 3 (3×1) kolbampulli ja automaatset minidosaatorit.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1016/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Repatha 420 mg kolbampull

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D- vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI SISEPAKEND (ilma sinises raamis tekstita)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Repatha 420 mg süstelahus kolbampullis
evolocumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kolbampull sisaldab 420 mg evolokumabi 3,5 ml lahuses (120 mg/ml).

3. ABIAINED

Proliin, jää-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 kolbampull ja automaatne minidosaat. Osa mitmikpakendist, eraldi ei müüda.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1016/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Repatha 420 mg kolbampull

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D- vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOLBAMPULLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Repatha 420 mg süstelahus
evolocumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Repatha 140 mg süstelahus süstlis evolokumab (*evolocumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Selles dokumendis toodud hoiatused ja juhised on mõeldud isikule, kes võtab seda ravimit. Kui olete lapsevanem või hooldaja, kes manustab ravimit kellelegi teisele, näiteks lapsele, kohandage teavet vastavalt.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Repatha ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Repatha kasutamist
3. Kuidas Repatha't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Repatha't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Repatha ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Repatha ja kuidas see toimib

Repatha on ravim, mis langetab nn halva kolesterooli (teatud rasvaine) sisaldust veres.

Repatha sisaldab toimeainena evolokumabi, inimese monoklonaalset antikeha (spetsiaalne valk, mis on kavandatud kinnituma sihtmärgiks oleva aine külge organismis). Evolokumab on kavandatud kinnituma aine külge, mida nimetatakse PCSK9 ja see mõjutab maksa võimet siduda kolesterooli. Liitudes PCSK9-ga „pühib“ ravim selle minema ja suurendab maksa siseneva kolesterooli hulka, langetades niimoodi kolesterooli taset veres.

Milleks Repatha't kasutatakse

Repatha't kasutatakse täiendavalt kolesteroolitaset vähendavale dieedile, kui te olete:

- täiskasvanu, kelle vere kolesteroolisisaldus on kõrge (esmane hüperkolesteroleemia (heterosügootne pärilik ja mittepärilik) ning segatüüpi düslipideemia), manustades seda
 - koos statiini või teise kolesteroolisisaldust langetava ravimiga, kui statiini maksimaalne annus ei langeta kolesterooli piisavalt;
 - üksikravimina või koos teiste vere kolesteroolisisaldust langetavate ravimitega, kui statiinid ei toimi või neid ei saa kasutada;
- 10-aastane või vanem laps, kelle vere kolesteroolisisaldus on kõrge suguvõsas esineva perekondliku seisundi tõttu (heterosügootne pärilik hüperkolesteroleemia), manustades seda üksikravimina või koos teiste kolesteroolisisaldust vähendavate ravimitega;

- 10-aastane või vanem laps või täiskasvanu, kelle vere kolesteroolisisaldus on kõrge suguvõsas esineva päriliku seisundi tõttu (homosügootne pärilik hüperkolesteroleemia), manustades seda koos teiste kolesteroolisisaldust vähendavate ravimitega;
- täiskasvanu, kelle vere kolesteroolisisaldus on kõrge, kellel juba on diagnoositud ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus või kõrge risk südame-veresoonkonna haigusjuhu tekkeks, manustades seda
 - koos statiini või teise kolesteroolisisaldust langetava ravimiga, kui statiini maksimaalne annus ei langeta kolesterooli piisavalt;
 - üksikravimina või koos teiste vere kolesteroolisisaldust langetavate ravimitega, kui statiinid ei toimi või neid ei saa kasutada.

Repatha't kasutatakse patsientidel, kellel kolesteroolitase ei vähene ainult dieedi abil. Seda ravimit kasutades peate jätkama kolesteroolitaset vähendava dieediga. Patsientidel, kellel on kõrge risk südame-veresoonkonna haigusjuhu tekkeks, aitab Repatha ennetada müokardiinfarkti, ajuinfarkti ja teatud raviprotseduure südame verevarustuse taastamiseks, mis on tekkinud halva rasva ladestumise tõttu arterite seintele (ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus).

2. Mida on vaja teada enne Repatha kasutamist

Repatha't ei tohi kasutada,

kui olete evolokumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Repatha kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on maksahaigus.

Klaasist süstli nõelakate on valmistatud kuivast naturaalsest kummist (lateksi derivaat), mis võib põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone.

Ravimi jälgitavuse parandamiseks peab teie arst või apteeker dokumenteerima teile antud ravimi nime ja partiinumbri teie patsienditoimikus. Soovitame ka teil endal need andmed üles märkida, juhuks kui teilt neid tulevikus küsitakse.

Lapsed ja noorukid

Repatha kasutamist on uuritud heterosügootse või homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia raviks 10 aastastel ja vanematel lastel.

Repatha kasutamist alla 10 aastastel lastel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Repatha

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Repatha kasutamist rasedatel ei ole uuritud. Ei ole teada, kas Repatha kahjustab loodet.

Ei ole teada, kas Repatha eritub rinnapiima.

Oluline on teavitada oma arsti, kui imetate last või kavatsete seda teha. Arst kaalub imetamise kasu imikule ja Repatha kasu emale ning otsustab, kas loobuda imetamisest või ravist Repatha'ga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Repatha'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Repatha sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

Repatha sisaldab proliini

Ravim sisaldab 25 mg proliini ühes 1,0 ml 140 mg/ml evolokumabis. Proliin võib olla kahjulik patsientidele, kellel on hüperprolineemia, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral proliin koguneb organismi. Kui teil (või teie lapsel) on hüperprolineemia, ärge kasutage seda ravimit ilma arsti soovituseta.

3. Kuidas Repatha't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitav annus sõltub ravitavast haigusest:

- Esmase hüperkolesteroleemiaga ja segatüüpi düslipideemiaga täiskasvanutel on annus 140 mg iga kahe nädala järel või 420 mg üks kord kuus.
- Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 10 aastastel ja vanematel lastel on annus 140 mg iga kahe nädala järel või 420 mg üks kord kuus.
- Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel ja 10 aastastel ja vanematel lastel on soovitatav algannus 420 mg üks kord kuus. 12 nädala pärast võib arst annust suurendada kuni 420 mg iga kahe nädala järel. Kui te saate ka afereesravi (dialüüsiga sarnane protseduur, millega eemaldatakse verest kolesterool ja ka teised rasvained), võib arst alustada ravi annusega 420 mg iga kahe nädala järel samaaegselt afereesiga.
- Aterosklerootilise kardiovaskulaarse haigusega täiskasvanutel või kellel esineb kõrge risk südame-veresoonkonna haigusjuhu tekkeks, on annus 140 mg iga kahe nädala järel või 420 mg üks kord kuus.

Repatha't manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanselt).

Kui arst kirjutab välja annuse 420 mg, peate te kasutama kolme süstlit, sest iga süstel sisaldab 140 mg ravimit. Pärast toatemperatuurini soojenemist tuleb kõik süstid teha 30 minuti jooksul.

Kui arst otsustab, et teie või teie hooldaja võite süstida Repatha't, tuleb teid või teie hooldajat koolitada, kuidas Repatha't õigesti ettevalmistada ja süstida. Ärge üritage süstida Repatha't enne, kui arst või meditsiiniõde on teile näidanud, kuidas seda teha.

Lugege juhiseid säilitamistingimuste, ettevalmistamise ja Repatha kodus süstimise kohta selle infolehe lõpus olevast Kasutusjuhendist.

Enne ravi alustamist Repatha'ga, peate olema dieedil, mis langetab vere kolesteroolisisaldust. Te peate jätkama vere kolesteroolisisaldust langetavat dieeti ravi ajal Repatha'ga.

Kui arst määras teile Repatha koos teiste vere kolesteroolisisaldust langetavate ravimitega, järgige arsti juhiseid nende ravimite koosmanustamise kohta. Sel juhul lugege palun annustamisjuhiseid ka nende ravimite pakendi infolehest.

Kui te kasutate Repatha't rohkem, kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Repatha't kasutada

Manustage Repatha't nii ruttu kui saate pärast manustamata jäänud annust. Seejärel pidage nõu oma arstiga, kes ütleb, millal peate manustama järgmise annuse, ja järgige täpselt arsti määratud uut raviskeemi.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Gripp (kõrge palavik, kurguvalu, nohu, köha ja külmavärinad)
- Viirushaigus, nt nohu, kurguvalu või põskkoopapõletik (nasofarüngiit või ülemiste hingamisteede infektsioonid)
- Iiveldus
- Seljavalu
- Liigesvalu (artralgia)
- Lihasvalu
- Süstekoha reaktsioonid, nt verevalum, punetus, veritsus, valu või turse
- Allergilised reaktsioonid, sh lööve
- Peavalu

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Nõgestõbi, punetavad sügelevad kublad nahal (urtikaaria)
- Gripitaolised sümptomid

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Näo, suu, keele või kurgu turse (angioödeem)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Repatha't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Enne süstimist võite süstli külmkapist välja võtta, et see soojeneks toatemperatuurini (kuni 25 °C). Sel juhul on süstimine mugavam. Pärast külmkapist välja võtmist, võib Repatha't hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja see tuleb ära kasutada kuni 1 kuu jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate värvi muutust või suuri tahkeid osakesi, sadet või värvilisi osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.

Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Repatha sisaldab

- Toimeaine on evolokumab. Üks süstel sisaldab 140 mg evolokumabi 1 ml lahuses.
- Teised koostisosad on proliin, jää-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

Kuidas Repatha välja näeb ja pakendi sisu

Repatha lahus on läbipaistev kuni pärlendav, värvitu kuni helekollakas ja peaaegu osakestevaba.

Üks pakend sisaldab ühte ühekordselt kasutatavat süstlit.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Ísland

Vistor

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

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +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 4220606

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

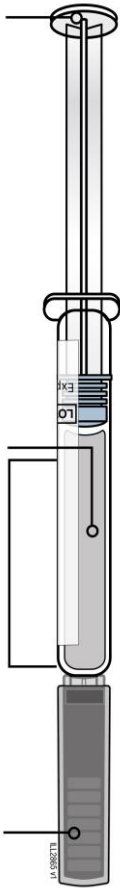
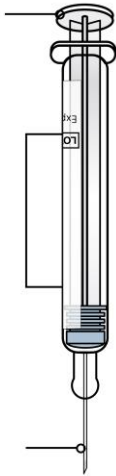
Tel: +46 (0)8 6951100

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend:
Repatha ühekordselt kasutatav süstel

Koostisosade juhised	
Enne kasutamist	Pärast kasutamist
Kolvivars  Ravim Süstli mahuti Kinnitatud hall nõelakate	Kasutatud kolb  Kasutatud süstli mahuti Kasutatud nõel  Hall nõelakate on eemaldatud
	Nõel on sees.

Tähtis

Enne Repatha ühekordselt kasutatava süstli kasutamist lugege järgnevat olulist teavet:

- **Ärge** süstige enne siinsete kasutusjuhiste täielikku läbilugemist ja mõistmist.
- **Ärge** laske Repatha süstlil külmuda ega kasutage seda, kui see on olnud külmunud.
- **Ärge** kasutage Repatha süstlit, kui pakend on avatud või kahjustatud.
- **Ärge** kasutage Repatha süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale. Süstli osa võib olla katki, isegi kui te seda ei näe. Kasutage uut Repatha süstlit.
- **Ärge** eemaldage halli nõelakatet Repatha süstlilt enne, kui olete süstimiseks valmis.

Samm 1. Ettevalmistus

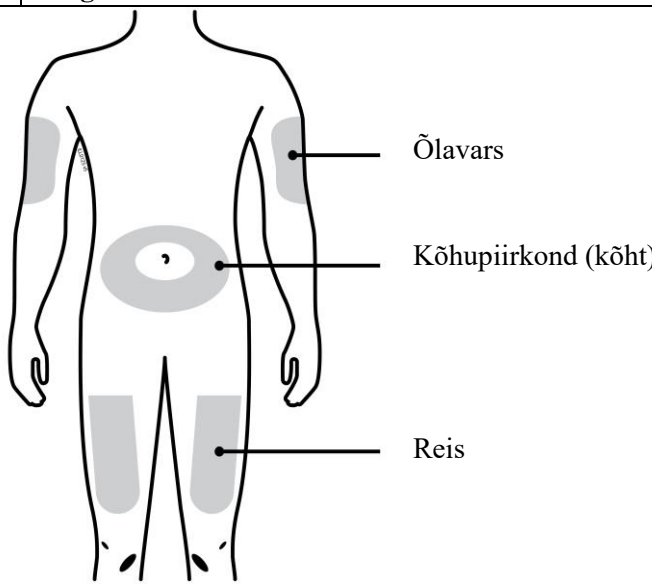
A	Võtke Repatha süstli karp külmkapist välja ja oodake 30 minutit.
----------	---

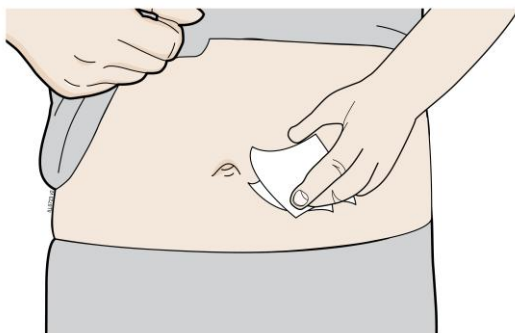
Oodake vähemalt 30 minutit enne süstimist, et karbis olev süstel soojeneks loomulikul viisil toatemperatuurini.

Kontrollige, kas Repatha nimetus on karbi etiketil.

- **Ärge** üritage soojendada Repatha süstlit soojusallika abil, nt soojas vees või mikrolaineahjus.
- **Ärge** jätke Repatha süstlit otsese päikesevalguse kätte.
- **Ärge** loksutage Repatha süstlit.

B	Pange valmis kõik süstimiseks vajalikud asjad.
Peske hoolikalt käsi seebi ja veega. Asetage puhtale, hästi valgustatud, siledale tööpinnale: • üks Repatha süstel alusel, • alkoholiga immutatud puhastuslapid, • vatitups või marlitampoonid, • plaaster, • mahuti teravate esemete äraviskamiseks. • Ärge kasutage Repatha süstlit, kui karbil märgitud kõlblikkusaeg on möödas.	

C	Valige süstekoht.
 Õlavars Kõhupiirkond (kõht) Reis Võite kasutada järgmisi piirkondi: • Reide. • Kõhupiirkond (kõht), v.a 5-sentimeetrine ala naba ümber. • Õlavarre välisküljele (ainult siis, kui keegi teine süstib teid). • Ärge valige piirkonda, kus nahk on valulik, verevalumitega, punetav või tihke. Vältige piirkonda, kus on armid või venitusarmid.  Valige erinev süstekoht iga kord, kui ennast süstite. Kui te peate süstima samasse piirkonda, siis ärge süstige täpselt samasse kohta, kuhu süstisite eelmisel korral.	

D Puhastage süstekoht.

Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud puhastuslapiga. Enne süstimist laske nahal kuivada.

- **Ärge** puudutage seda nahapiirkonda enne süstimist.

E Võtke süstel plastikpakendist välja.

Pöörake plastikpakend teistpidi



Suruge õrnalt

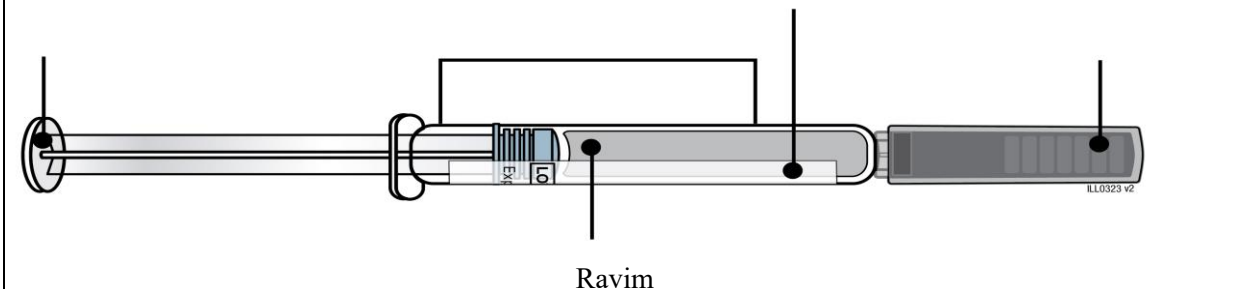


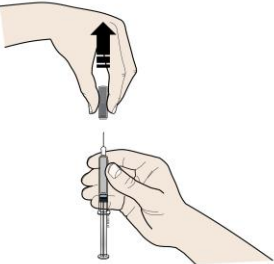
Välja võtmiseks:

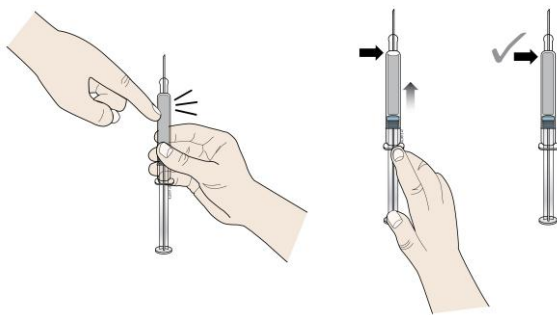
- Rebige paber plastikpakendilt.
- Asetage plastikpakend peopesale.
- Pöörake ümbrispakend teistpidi ja suruge õrnalt ümbrispakendi keskosale, et süstel vabaneks peopesale.
- Kui süstel ei eraldu ümbrispakendist, suruge õrnalt ümbrispakendi tagaküljele.
- **Ärge** haarake ega tõmmake süstlit kolvivardast või hallist nõelakattest. See võib süstlit kahjustada.
- **Ärge** eemaldage süstlilt halli nõelakatet, enne kui olete valmis süstima.

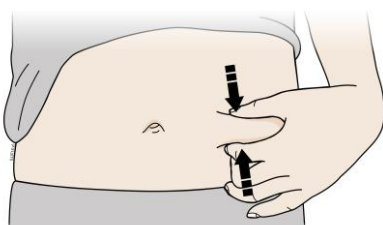


Alati hoidke süstlit mahutiosast.

F	Kontrollige ravimit ja süstlit.
F Kontrollige ravimit ja süstlit. Kolvivars Süstli mahuti Süstli etikett kõlblikkusajaga Hall nõelakate on peal 	
Alati hoidke süstlit mahutiosast. Kontrollige, et: • Süstli etiketil on ravimi nimi Repatha. • Süstlis olev ravim on läbipaistev ja värvitu kuni helekollakas. • Ärge kasutage süstlit, kui süstli mis tahes osa on mõranenud või katki. • Ärge kasutage süstlit, kui hall nõelakate puudub või ei ole korralikult kinnitatud. • Ärge kasutage süstlit, kui ravimi värv on muutunud või ravim sisaldab suuri tahkeid osakesi, sadet või värvilisi osakesi. • Ärge kasutage süstlit, kui süstli kõlblikusaeg on möödas.	

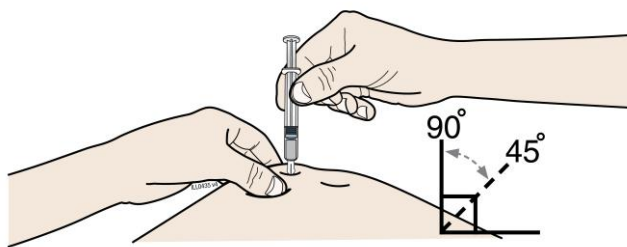
Samm 2. Valmistuge	
A	Tõmmake hall nõelakate ettevaatlikult otse ära, suunaga kehast eemale. Ärge hoidke halli nõelakatet eemaldatuna kauem kui 5 minutit. Ravim võib ära kuivada.
1.	 Tavaline on näha nõela otsas ravimitilka.
2.	 Pange nõelakate kohe teravate asjade mahutisse.
• Ärge pöörake ega painutage halli nõelakatet; see võib nõela kahjustada. • Ärge asetage halli nõelakatet tagasi süstlile.	

B	Eemaldage õhumullid ja tühik.
Te võite märgata õhumulle ja tühikut Repatha süstlis. Kui te märkate õhumulle või tühikut: • Hoidke süstlit nõelaga ülespoole. • Koputage õrnalt sõrmega süstlimahutile kuni õhumullid või tühik siirduvad süstli ülaossa. • Suruge aeglaselt ja õrnalt kolvivart, et õhumullid eralduksid süstlist. Olge ettevaatlik, et te ei suruks ravimit süstlist välja.	
	
• Ärge koputage süstlanõelale.	

C	PIGISTAGE süstekohta sõrmede vahel, et tekiks kindel pind süstimiseks.
	
Pigistage nahka kindlalt pöidla ja sõrmede vahel, et tekiks ligikaudu 5 sentimeetri laiune tugev volt.	
 Süstimise ajal on tähtis hoida nahka pingul.	

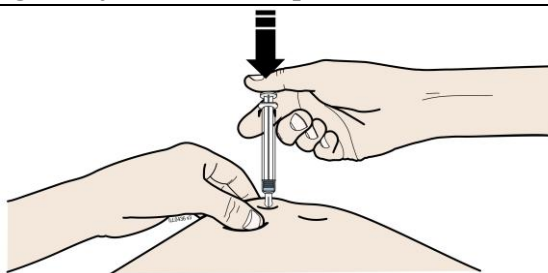
Samm 3. Süstige

A Hoidke NAHAVOLTI. Torgake nõel läbi naha 45...90-kraadise nurga all.

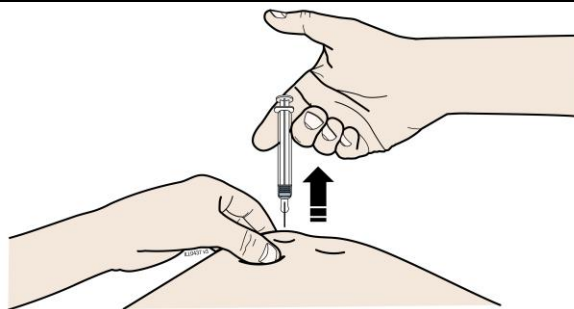


- Ärge pange sõrme kolvivarrele samal ajal, kui torkate nõela läbi naha.

B SURUGE kolvivart aeglaselt ja ühtlaselt allapoole, kuni süstel on tühi.



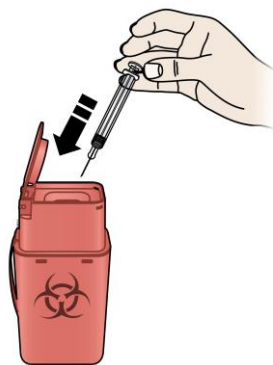
C Kui süst on tehtud, TÕSTKE põial ja tõmmake süstel õrnalt nahalt ära.



- Ärge pange halli nõelakatet kasutatud süstli otsa tagasi.

Samm 4. Lõpetamine

A Pange kasutatud süstel kohe teravate asjade mahutisse.



Arutage tervishoiutöötajaga, kuidas kasutatud tarvikuid ohutult kõrvaldada. Järgige kohalikke nõudeid ohutu kõrvaldamise kohta, kui need on olemas.

- **Ärge** kasutage süstlit uuesti.
- **Ärge** kasutage süstlisse jäänud ravimit.
- **Ärge** taaskasutage süstlit või teravate asjade mahutit ega visake neid olmejäätmete hulka.



Hoidke kasutatud süstleid ja teravate asjade mahutit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

B Kontrollige süstekohta.

Kui süstekohal on verd, suruge sellele vatitups või marlitampoon. Vajadusel asetage plaaster.

- **Ärge** hõõruge süstekohta.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Repatha 140 mg süstelahus pen-süstlis evolokumab (*evolocumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Selles dokumendis toodud hoiatused ja juhised on mõeldud isikule, kes võtab seda ravimit. Kui olete lapsevanem või hooldaja, kes manustab ravimit kellelegi teisele, näiteks lapsele, kohandage teavet vastavalt.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Repatha ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Repatha kasutamist
3. Kuidas Repatha't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Repatha't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Repatha ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Repatha ja kuidas see toimib

Repatha on ravim, mis langetab nn halva kolesterooli (teatud rasvaine) sisaldust veres.

Repatha sisaldab toimeainena evolokumabi, inimese monoklonaalset antikeha (spetsiaalne valk, mis on kavandatud kinnituma sihtmärgiks oleva aine külge organismis). Evolokumab on kavandatud kinnituma aine külge, mida nimetatakse PCSK9 ja see mõjutab maksa võimet siduda kolesterooli. Liitudes PCSK9-ga „pühib“ ravim selle minema ja suurendab maksa siseneva kolesterooli hulka, langetades niimoodi kolesterooli taset veres.

Milleks Repatha't kasutatakse

Repatha't kasutatakse täiendavalt kolesteroolitaset vähendavale dieedile, kui te olete:

- täiskasvanu, kelle vere kolesteroolisisaldus on kõrge (esmane hüperkolesteroleemia (heterosügootne pärilik ja mittepärilik) ning segatüüpi düslipideemia), manustades seda
 - koos statiini või teise kolesteroolisisaldust langetava ravimiga, kui statiini maksimaalne annus ei langeta kolesterooli piisavalt;
 - üksikravimina või koos teiste vere kolesteroolisisaldust langetavate ravimitega, kui statiinid ei toimi või neid ei saa kasutada;
- 10-aastane või vanem laps, kelle vere kolesteroolisisaldus on kõrge suguvõsas esineva perekondliku seisundi tõttu (heterosügootne pärilik hüperkolesteroleemia), manustades seda üksikravimina või koos teiste kolesteroolisisaldust vähendavate ravimitega;

- 10-aastane või vanem laps või täiskasvanu, kelle vere kolesteroolisisaldus on kõrge suguvõsas esineva päriliku seisundi tõttu (homosügootne pärilik hüperkolesteroleemia), manustades seda koos teiste kolesteroolisisaldust vähendavate ravimitega;
- täiskasvanu, kelle vere kolesteroolisisaldus on kõrge, kellel juba on aterosklerootiline südame-veresoonkonna haigus või kõrge risk südame-veresoonkonna haigusjuhu tekkeks, manustades seda
 - koos statiini või teise kolesteroolisisaldust langetava ravimiga, kui statiini maksimaalne annus ei langeta kolesterooli piisavalt;
 - üksikravimina või koos teiste vere kolesteroolisisaldust langetavate ravimitega, kui statiinid ei toimi või neid ei saa kasutada.

Repatha't kasutatakse patsientidel, kellel kolesteroolitase ei vähene ainult dieedi abil. Seda ravimit kasutades peate jätkama kolesteroolitaset alandava dieediga. Patsientidel, kellel on kõrge risk südame-veresoonkonna haigusjuhu tekkeks, aitab Repatha ennetada müokardi infarkti, insulti ja teatud raviprotseduure südame verevarustuse taastamiseks, mis on tekkinud halva rasva ladestumise tõttu arterite seintele (aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus).

2. Mida on vaja teada enne Repatha kasutamist

Repatha't ei tohi kasutada, kui olete evolokumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Repatha kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on maksahaigus.

Ravimi jälgitavuse parandamiseks peab teie arst või apteeker dokumenteerima teile antud ravimi nime ja partiinumbri teie patsienditoimikus. Soovitame ka teil endal need andmed üles märkida, juhuks kui teilt neid tulevikus küsitakse.

Lapsed ja noorukid

Repatha kasutamist on uuritud heterosügootse või homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia raviks 10 aastastel ja vanematel lastel.

Repatha kasutamist alla 10 aastastel lastel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Repatha

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Repatha kasutamist rasedatel ei ole uuritud. Ei ole teada, kas Repatha kahjustab loodet.

Ei ole teada, kas Repatha eritub rinnapiima.

Oluline on teavitada oma arsti, kui imetate last või kavatsete seda teha. Arst kaalub imetamise kasu imikule ja Repatha kasu emale ning otsustab, kas loobuda imetamisest või ravist Repatha'ga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Repatha'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Repatha sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

Repatha sisaldab proliini

Ravim sisaldab 25 mg proliini ühes 1,0 ml 140 mg/ml evolokumabis. Proliin võib olla kahjulik patsientidele, kellel on hüperprolineemia, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral proliin koguneb organismi. Kui teil (või teie lapsel) on hüperprolineemia, ärge kasutage seda ravimit ilma arsti soovituseta.

3. Kuidas Repatha't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitav annus sõltub ravitavast haigusest:

- Esmase hüperkolesteroleemiaga ja segatüüpi düslipideemiaga täiskasvanutel on annus 140 mg iga kahe nädala järel või 420 mg üks kord kuus.
- Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 10 aastastel ja vanematel lastel on annus 140 mg iga kahe nädala järel või 420 mg üks kord kuus.
- Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel ja 10 aastastel ja vanematel lastel on soovitatav algannus 420 mg üks kord kuus. 12 nädala pärast võib arst annust suurendada kuni 420 mg iga kahe nädala järel. Kui te saate ka afereesravi (dialüüsiga sarnane protseduur, millega eemaldatakse verest kolesterool ja ka teised rasvained), võib arst alustada ravi annusega 420 mg iga kahe nädala järel samaaegselt afereesiga.
- Südame-veresoonkonna väljakujunenud ateroskleroosilise haigusega täiskasvanutel või kellel esineb kõrge risk südame-veresoonkonna haigusjuhu tekkeks, on annus 140 mg iga kahe nädala järel või 420 mg üks kord kuus.

Repatha't manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanselt).

Kui arst kirjutab välja annuse 420 mg, peate te kasutama kolme pen-süstlit, sest iga pen-süstel sisaldab 140 mg ravimit. Pärast toatemperatuurini soojenemist tuleb kõik süstid teha 30 minuti jooksul.

Kui arst otsustab, et teie või teie hooldaja võite süstida Repatha't, tuleb teid või teie hooldajat koolitada, kuidas Repatha't õigesti ettevalmistada ja süstida. Ärge üritage süstida Repatha't enne, kui arst või meditsiiniõde on teile näidanud, kuidas seda teha.

Lugege juhiseid säilitamistingimuste, ettevalmistamise ja Repatha kodus süstimise kohta selle infolehe lõpus olevast Kasutusjuhendist. Kui kasutate pen-süstlit, **asetage enne süstimist pen-süstli õige (kollane) ots nahale.**

Enne ravi alustamist Repatha'ga, peate olema dieedil, mis langetab vere kolesteroolisisaldust. Te peate jätkama vere kolesteroolisisaldust langetavat dieeti ravi ajal Repatha'ga.

Kui arst määras teile Repatha koos teiste vere kolesteroolisisaldust langetavate ravimitega, järgige arsti juhiseid nende ravimite koosmanustamise kohta. Sel juhul lugege palun annustamisjuhiseid ka nende ravimite pakendi infolehest.

Kui te kasutate Repatha't rohkem, kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Repatha't kasutada

Manustage Repatha't nii ruttu kui saate pärast manustamata jäänud annust. Seejärel pidage nõu oma arstiga, kes ütleb, millal peate manustama järgmise annuse, ja järgige täpselt arsti määratud uut raviskeemi.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Gripp (kõrge palavik, kurguvalu, nohu, köha ja külmavärinad)
- Viirushaigus, nt nohu, kurguvalu või põskkoopa põletik (nasofarüngiit või ülemiste hingamisteede infektsioonid)
- Iiveldus
- Seljavalu
- Liigesvalu (artralgia)
- Lihasvalu
- Süstekoha reaktsioonid, nt verevalum, punetus, veritsus, valu või turse
- Allergilised reaktsioonid, sh lööve
- Peavalu

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Nõgestõbi, punetavad sügelevad kublad nahal (urtikaaria)
- Gripitaolised sümptomid

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Näo, suu, keele või kurgu turse (angioödeem)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Repatha't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Enne süstimist võite pen-süstli külmkapist välja võtta, et see soojeneks toatemperatuurini (kuni 25 °C). Sel juhul on süstimine mugavam. Pärast külmkapist välja võtmist, võib Repatha't hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja see tuleb ära kasutada kuni 1 kuu jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate värvi muutust või suuri tahkeid osakesi, sadet või värvilisi osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.

Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Repatha sisaldab

- Toimeaine on evolokumab. Üks SureClick pen-süstel sisaldab 140 mg evolokumabi 1 ml lahuses.
- Teised koostisosad on proliin, jää-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

Kuidas Repatha välja näeb ja pakendi sisu

Repatha lahus on läbipaistev kuni pärlendav, värvitu kuni helekollakas ja peaaegu osakestevaba.

Üks pakend sisaldab ühte, kahte, kolme või kuut ühekordselt kasutatavat SureClick pen-süstlit.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

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 S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +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 4220606

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/Finland

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

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Infoleht on viimati uuendatud

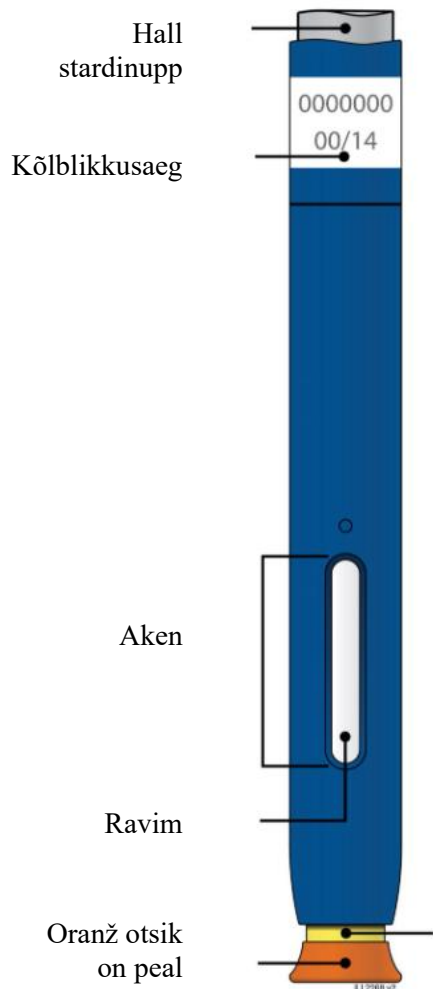
Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend:
 Repatha ühekordselt kasutatav pen-süstel SureClick

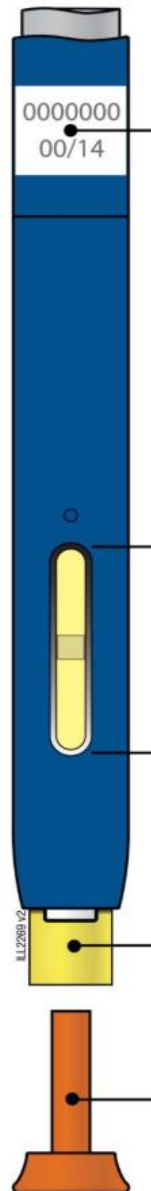
Koostisosade juhised

Enne kasutamist



Kollane ohutuskate (nõel sees)

Pärast kasutamist



Tähtis: Nõel on kollase ohutuskatte sees.

Tähtis

Enne Repatha ühekordselt kasutatava pen-süstli kasutamist lugege järgnevat olulist teavet:

- **Ärge** süstige enne siinsete kasutusjuhiste täielikku läbilugemist ja mõistmist.
- **Ärge** laske Repatha pen-süstlit külmutada ega kasutage seda, kui see on olnud külmutatud.
- **Ärge** eemaldage Repatha pen-süstli oranži otsikut enne, kui olete valmis süstima.
- **Ärge** kasutage Repatha pen-süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale. Automaatse minidosaatori ja kolbampulli osa võib olla katki, isegi kui te seda ei näe.

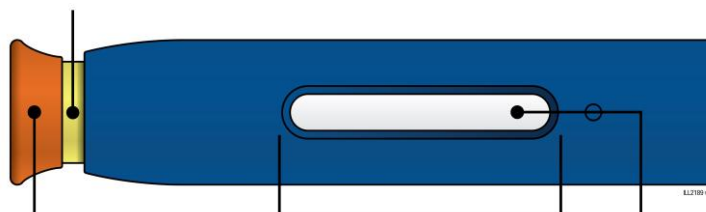
Samm 1. Ettevalmistus

A Võtke Repatha pen-süstel pakendist välja.

1. Tõstke pen-süstel ettevaatlikult karbist otse välja.
 2. Pange originaalpakend koos kasutamata pen-süstlitega tagasi külmkappi.
 3. Oodake vähemalt 30 minutit, et pen-süstel soojeneks enne süstimist loomulikul viisil toatemperatuurini.
- **Ärge** üritage soojendada pen-süstlit soojusallika abil, nt soojas vees või mikrolaineahjus.
 - **Ärge** jätke pen-süstlit otsese päikesevalguse kätte.
 - **Ärge** loksutage pen-süstlit.
 - **Ärge** eemaldage veel oranži otsikut.

B Kontrollige Repatha pen-süstlit.

Kollane ohutuskate
(nõel sees)



Oranž otsik on peal

Aken

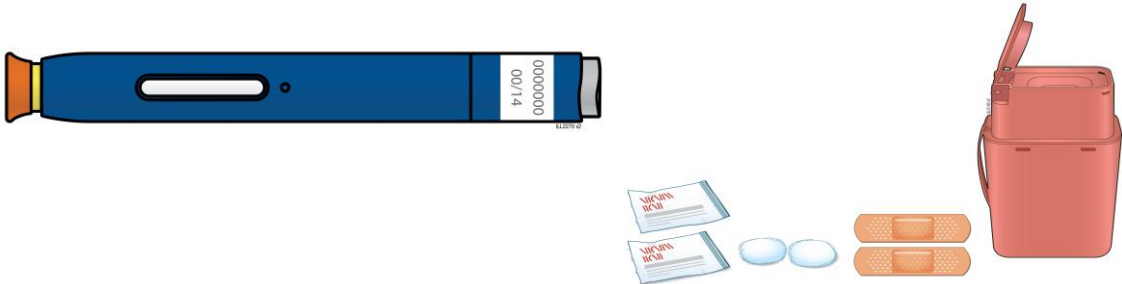
Ravim

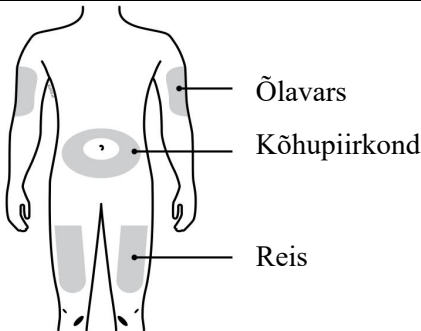
Veenduge, et aknast paistev ravim on selge ja värvitu kuni kergelt kollane.

Kontrollige kõlblikkusaega.

- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui ravim on hägune, muutnud värvust või sisaldab suuri tahkeid osakesi, sadet või helbeid.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui ükskõik milline osa näib olevat purunenud või katki.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui pen-süstel on maha kukkunud.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui oranž otsik puudub või ei ole korralikult kinnitatud.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

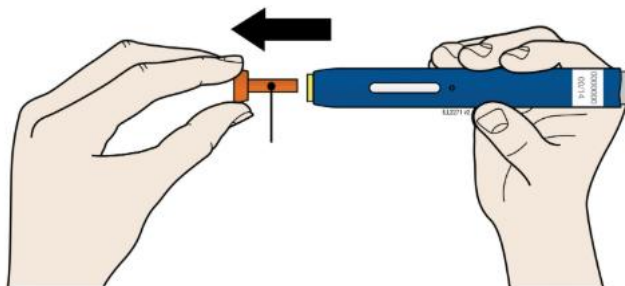
Kõikidel juhtudel kasutage uut pen-süstlit.

C	Pange valmis kõik süstimiseks vajalikud asjad.
Peske hoolikalt käsi seebi ja veega. Asetage puhtale, hästi valgustatud tööpinnale: • uus pen-süstel, • alkoholiga immutatud puhastuslapid, • vatitups või marlitampoonid, • plaaster, • mahuti teravate esemete äraviskamiseks.	
	

D	Valmistage ette ja puhastage süstekoht.
	
Kasutage ainult järgmisi süstekohti: • reit, • kõhupiirkonda, v.a 5-sentimeetrine ala naba ümber, • õlavarre väliskülge (ainult siis, kui keegi teine süstib teid). Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud puhastuslapiga. Laske nahal kuivada. • Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist. • Valige erinev süstekoht iga kord, kui ennast süstite. Kui te peate süstima samasse piirkonda, siis ärge süstige täpselt samasse kohta, kuhu süstisite eelmisel korral. • Ärge valige piirkonda, kus nahk on valulik, verevalumitega, punetav või tihke. Vältige piirkonda, kus on armid või venitusarmid.	

Samm 2. Valmistuge

- A** Tõmmake pen-süstli oranž otsik otse ära alles siis, kui te olete süstimiseks valmis. **Ärge** hoidke oranži otsikut pen-süstli otsast ära kauem kui **5 minutit**. Ravim võib ära kuivada.



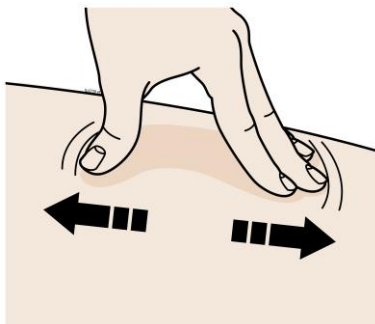
Oranž otsik

Tavaline on näha vedelikutilka nõela otsas või kollasel ohutuskattel.

- **Ärge** keerake, painutage või jõnksutage oranži otsikut.
 - **Ärge** pange oranži otsikut pen-süstli otsa tagasi.
 - **Ärge** puudutage sõrmedega kollast ohutuskattel.
- Tähtis:** **Ärge** eemaldage oranži otsikut pen-süstlilt enne, kui olete valmis süstima.
Kui te ei saa süstida, võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.

B	Tekitage valitud süste kohta (reiele, kõhupiirkonda või õlavarre välisküljele) venitusmeetodi või nahavoldimeetodi abil tugev pind.
----------	---

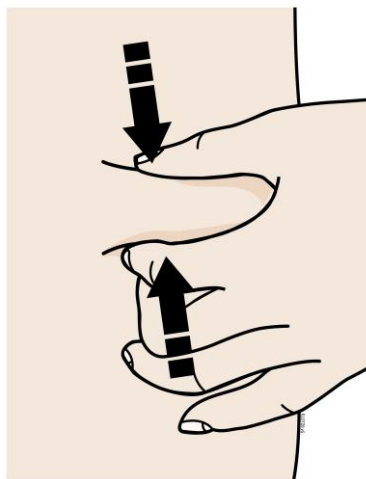
Venitusmeetod



Venitage nahka pöialt ja sõrmi vastassuunas liigutades, et tekiks ligikaudu 5 sentimeetri laiune tugev ala.

VÕI

Nahavoldi meetod



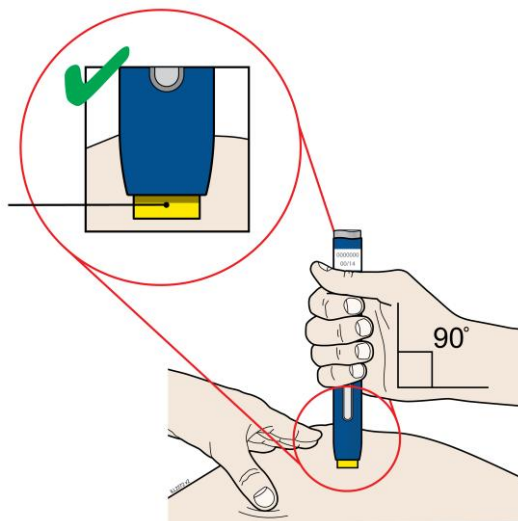
Pigistage nahka kindlalt pöidla ja sõrmede vahel, et tekiks ligikaudu 5 sentimeetri laiune tugev volt.

Tähtis: Süstimise ajal on tähtis hoida nahka venitatult või voldina pingul.

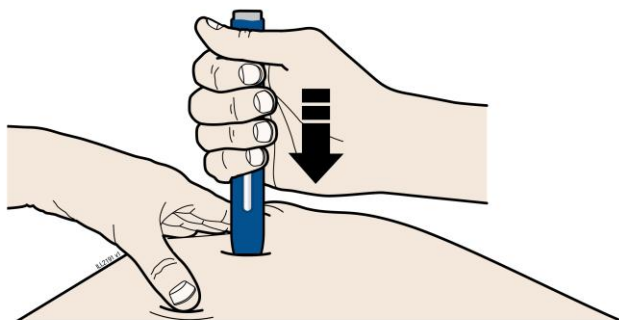
Samm 3. Süstige

- A** Hoidke nahka venitatuna või voltis. Kui oranž otsik on eemaldatud, **asetage** kollane ohutuskate 90-kraadise nurga all vastu nahka. **Nõel** on kollase ohutuskatte sees. **Ärge** puudutage veel halli stardinuppu.

Kollane ohutuskate
(nõel sees)



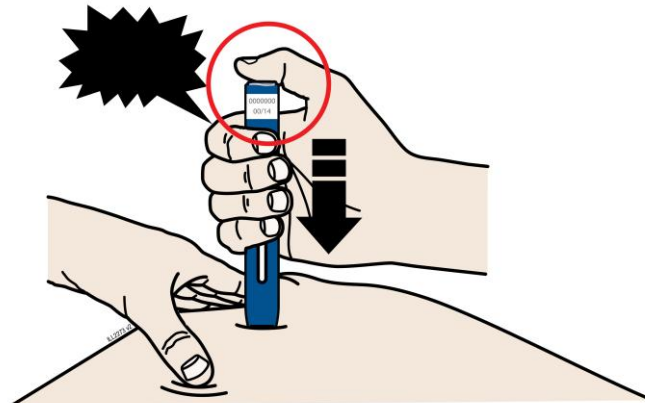
- B** Suruge pen-süstlit allapoole, vastu nahka nii palju kui võimalik.

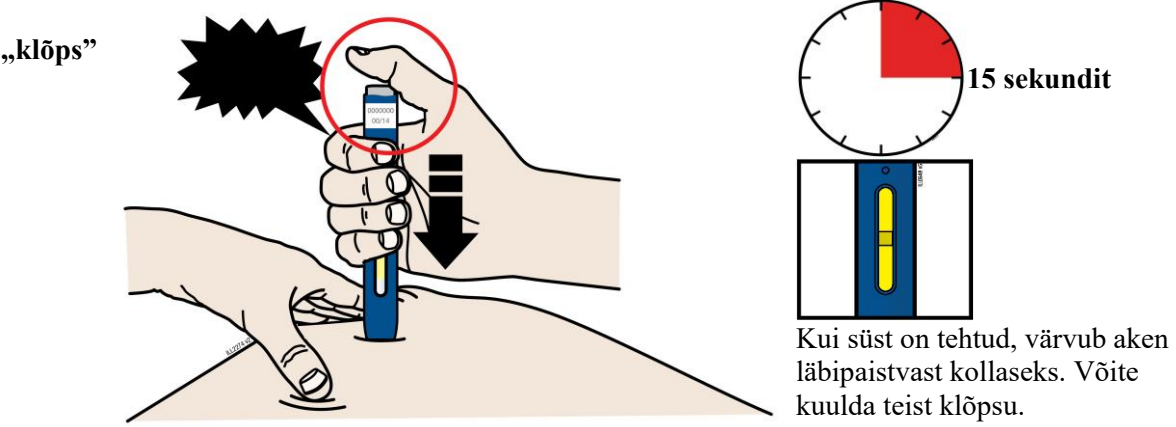
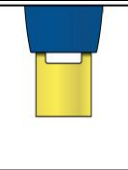


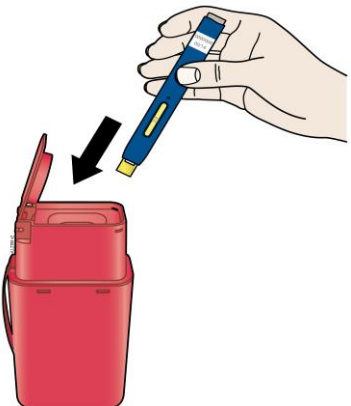
Tähtis: Te peate suruma pen-süstlit nii tugevasti alla, kui võimalik, kuid **ärge** puudutage halli stardinuppu enne, kui olete valmis süstima.

- C** Kui olete valmis süstima, **vajutage** halli stardinuppu. Te kuulete klõpsu.

„klõps”



D	Jätkake vajutamist alla, naha vastu. Seejärel tõstke pöial, hoides pen-süstlit vastu nahka. Süstimine kestab ligikaudu 15 sekundit.
 „klõps” 15 sekundit Kui süst on tehtud, värvub aken läbipaistvast kollaseks. Võite kuulda teist klõpsu.	
 MÄRKUS: pärast pen-süstli eemaldamist naha vastast liigub kate automaatselt nõelale.	

Samm 4. Lõpetamine	
A	Pange kasutatud pen-süstel ja oranž otsik teravate asjade mahutisse.
 Pange pen-süstel ja oranž otsik ohutult teravate asjade mahutisse. Arutage tervishoiutöötajaga, kuidas kasutatud tarvikuid ohutult kõrvaldada. Järgige kohalikke nõudeid ohutu kõrvaldamise kohta, kui need on olemas. Hoidke pen-süstleid ja teravate asjade mahutit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. • Ärge kasutage pen-süstlit uuesti. • Ärge pange otsikut pen-süstlile tagasi või puutuge sõrmedega kollast nõelakatet. • Ärge taaskasutage pen-süstlit või teravate asjade mahutit ega visake neid olmejäätmete hulka.	

B	Kontrollige süstekohta.
Kui süstekohal on verd, suruge sellele vatitups või marlitampoon. Ärge hõõruge süstekohta. Vajadusel asetage plaaster.	

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Repatha 420 mg süstelahus kolbampullis evolokumab (*evolocumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Selles dokumendis toodud hoiatused ja juhised on mõeldud isikule, kes võtab seda ravimit. Kui olete lapsevanem või hooldaja, kes manustab ravimit kellelegi teisele, näiteks lapsele, kohandage teavet vastavalt.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Repatha ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Repatha kasutamist
3. Kuidas Repatha't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Repatha't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Repatha ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Repatha ja kuidas see toimib

Repatha on ravim, mis langetab nn halva kolesterooli (teatud rasvaine) sisaldust veres.

Repatha sisaldab toimeainena evolokumabi, inimese monoklonaalset antikeha (spetsiaalne valk, mis on kavandatud kinnituma sihtmärgiks oleva aine külge organismis). Evolokumab on kavandatud kinnituma aine külge, mida nimetatakse PCSK9 ja see mõjutab maksa võimet siduda kolesterooli. Liitudes PCSK9-ga „pühib“ ravim selle minema ja suurendab maksa siseneva kolesterooli hulka, langetades niimoodi kolesterooli taset veres.

Milleks Repatha't kasutatakse

Repatha't kasutatakse täiendavalt kolesteroolitaset vähendavale dieedile, kui te olete:

- täiskasvanu, kelle vere kolesteroolisisaldus on kõrge (esmane hüperkolesteroleemia (heterosügootne pärilik ja mittepärilik) ning segatüüpi düslipideemia), manustades seda
 - koos statiini või teise kolesteroolisisaldust langetava ravimiga, kui statiini maksimaalne annus ei langeta kolesterooli piisavalt;
 - üksikravimina või koos teiste vere kolesteroolisisaldust langetavate ravimitega, kui statiinid ei toimi või neid ei saa kasutada;
- 10-aastane või vanem laps, kelle vere kolesteroolisisaldus on suur suguvõsas esineva perekondliku seisundi tõttu (heterosügootne pärilik hüperkolesteroleemia), manustades seda üksikravimina või koos teiste kolesteroolisisaldust vähendavate ravimitega;

- 10-aastane või vanem laps või täiskasvanu, kelle vere kolesteroolisisaldus on kõrge suguvõsas esineva päriliku seisundi tõttu (homosügootne pärilik hüperkolesteroleemia), manustades seda koos teiste kolesteroolisisaldust vähendavate ravimitega;
- täiskasvanu, kelle vere kolesteroolisisaldus on kõrge, kellel juba on aterosklerootiline südame-veresoonkonna haigus või kõrge risk südame-veresoonkonna haigusjuhu tekkeks, manustades seda
 - koos statiini või teise kolesteroolisisaldust langetava ravimiga, kui statiini maksimaalne annus ei langeta kolesterooli piisavalt;
 - üksikravimina või koos teiste vere kolesteroolisisaldust langetavate ravimitega, kui statiinid ei toimi või neid ei saa kasutada.

Repatha't kasutatakse patsientidel, kellel kolesteroolitase ei vähene ainult dieedi abil. Seda ravimit kasutades peate jätkama kolesteroolitaset alandava dieediga. Patsientidel, kellel on kõrge risk südame-veresoonkonna haigusjuhu tekkeks, aitab Repatha ennetada müokardi infarkti, insulti ja teatud raviprotseduure südame verevarustuse taastamiseks, mis on tekkinud halva rasva ladestumise tõttu arterite seintele (aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus).

2. Mida on vaja teada enne Repatha kasutamist

Repatha't ei tohi kasutada, kui olete evolokumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Repatha kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on maksahaigus.

Ravimi jälgitavuse parandamiseks peab teie arst või apteeker dokumenteerima teile antud ravimi nime ja partiinumbri teie patsienditoimikus. Soovitame ka teil endal need andmed üles märkida, juhuks kui teilt neid tulevikus küsitakse.

Lapsed ja noorukid

Repatha kasutamist on uuritud heterosügootse või homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia raviks 10 aastastel ja vanematel lastel.

Repatha kasutamist alla 10 aastastel lastel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Repatha

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Repatha kasutamist rasedatel ei ole uuritud. Ei ole teada, kas Repatha kahjustab loodet.

Ei ole teada, kas Repatha eritub rinnapiima.

Oluline on teavitada oma arsti, kui imetate last või kavatsete seda teha. Arst kaalub imetamise kasu imikule ja Repatha kasu emale ning otsustab, kas loobuda imetamisest või ravist Repatha'ga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Repatha'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Repatha sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

Repatha sisaldab proliini

Ravim sisaldab 25 mg proliini ühes 1,0 ml 140 mg/ml evolokumabis. Proliin võib olla kahjulik patsientidele, kellel on hüperprolineemia, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral proliin koguneb organismi. Kui teil (või teie lapsel) on hüperprolineemia, ärge kasutage seda ravimit ilma arsti soovituseta.

3. Kuidas Repatha't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitav annus sõltub ravitavast haigusest:

- Esmase hüperkolesteroleemiaga ja segatüüpi düslipideemiaga täiskasvanutel on annus 140 mg iga kahe nädala järel või 420 mg üks kord kuus.
- Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 10 aastastel ja vanematel lastel on annus 140 mg iga kahe nädala järel või 420 mg üks kord kuus.
- Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel ja 10 aastastel ja vanematel lastel on soovitatav algannus 420 mg üks kord kuus. 12 nädala pärast võib arst annust suurendada kuni 420 mg iga kahe nädala järel. Kui te saate ka afereesravi (dialüüsiga sarnane protseduur, millega eemaldatakse verest kolesterool ja ka teised rasvained), võib arst alustada ravi annusega 420 mg iga kahe nädala järel samaaegselt afereesiga.
- Südame-veresoonkonna väljakujunenud ateroskleroosilise haigusega täiskasvanutel või kellel esineb kõrge risk südame-veresoonkonna haigusjuhu tekkeks, on annus 140 mg iga kahe nädala järel või 420 mg üks kord kuus.

Repatha't manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanselt).

Kui arst otsustab, et teie või teie hooldaja võite süstida Repatha't automaatse minidosaatori abil, tuleb teid või teie hooldajat koolitada, kuidas Repatha't õigesti ette valmistada ja süstida. Ärge üritage kasutada automaatset minidosaatorit enne, kui arst või meditsiiniõde on teile näidanud, kuidas seda teha. On soovitatav, et lapsed vanuses 10 kuni 13 aastat kasutavad automaatset minidosaatorit täiskasvanu järelevalve all.

Lugege juhiseid Repatha automaatse minidosaatori säilitamise, ettevalmistamise ja kodus kasutamise kohta selle infolehe lõpus olevast Kasutusjuhendist.

Enne ravi alustamist Repatha'ga, peate olema dieedil, mis langetab vere kolesteroolisisaldust. Te peate jätkama vere kolesteroolisisaldust langetavat dieeti ravi ajal Repatha'ga.

Kui arst määras teile Repatha koos teiste vere kolesteroolisisaldust langetavate ravimitega, järgige arsti juhiseid nende ravimite koosmanustamise kohta. Sel juhul lugege palun annustamisjuhiseid ka nende ravimite pakendi infolehest.

Kui te kasutate Repatha't rohkem, kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Repatha't kasutada

Manustage Repatha't nii ruttu kui saate pärast manustamata jäänud annust. Seejärel pidage nõu oma arstiga, kes ütleb, millal peate manustama järgmise annuse, ja järgige täpselt arsti määratud uut raviskeemi.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Gripp (kõrge palavik, kurguvalu, nohu, köha ja külmavärinad)
- Viirushaigus, nt nohu, kurguvalu või põskkoopa põletik (nasofarüingiit või ülemiste hingamisteede infektsioonid)
- Iiveldus
- Seljavalu
- Liigesvalu (artralgia)
- Lihasvalu
- Süstekoha reaktsioonid, nt verevalum, punetus, veritsus, valu või turse
- Allergilised reaktsioonid, sh lööve
- Peavalu

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Nõgestõbi, punetavad sügelevad kublad nahal (urtikaaria)
- Gripitaolised sümptomid

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- Näo, suu, keele või kurgu turse (angioödeem)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Repatha't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Seda ravimit (kolbampull ja automaatne minidosaatore) võib enne süstimist hoida külmkapist väljas, et see soojeneks toatemperatuurini (kuni 25 °C). Sel juhul on süstimine mugavam. Pärast külmkapist välja võtmist, võib Repatha't hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja see tuleb ära kasutada kuni 1 kuu jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate värvi muutust või suuri tahkeid osakesi, sadet või värvilisi osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.

Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Repatha sisaldab

- Toimeaine on evolokumab. Üks kolbampull sisaldab 420 mg evolokumabi 3,5 ml lahuses (120 mg/ml).
- Teised koostisosad on proliin, jää-äädikhape, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

Kuidas Repatha välja näeb ja pakendi sisu

Repatha lahus on läbipaistev kuni pärldendav, värvitu kuni helekollakas ja peaaegu osakestevaba.

Üks pakend sisaldab ühte ühekordselt kasutatavat kolbampulli, mis on kokku pakitud automaatse minidosaatoriga.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Ísland

Vistor

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

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +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 4220606

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

Infoleht on viimati uuendatud.

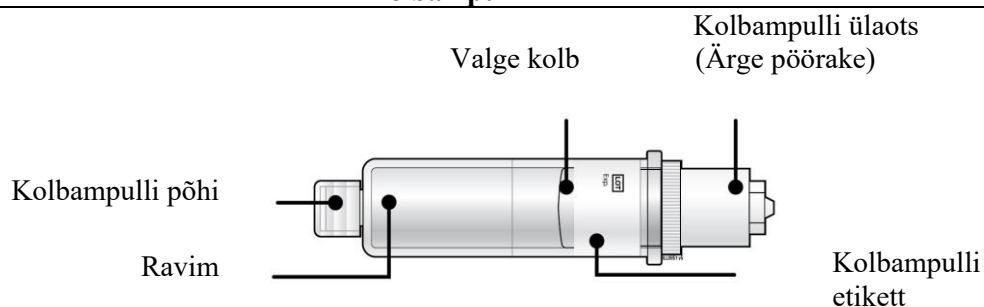
Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend:
 Repatha ühekordselt kasutatav automaatne minidosaator ja kolbampull

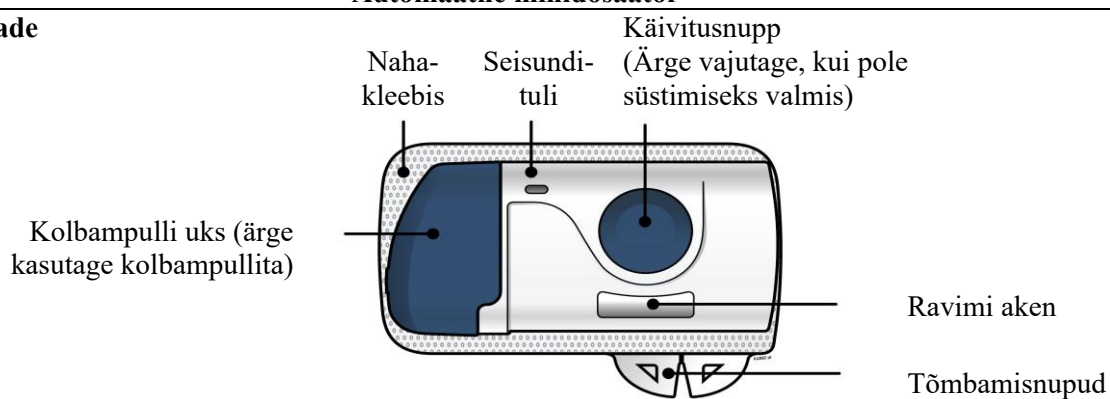
Koostisosade juhised

Kolbampull

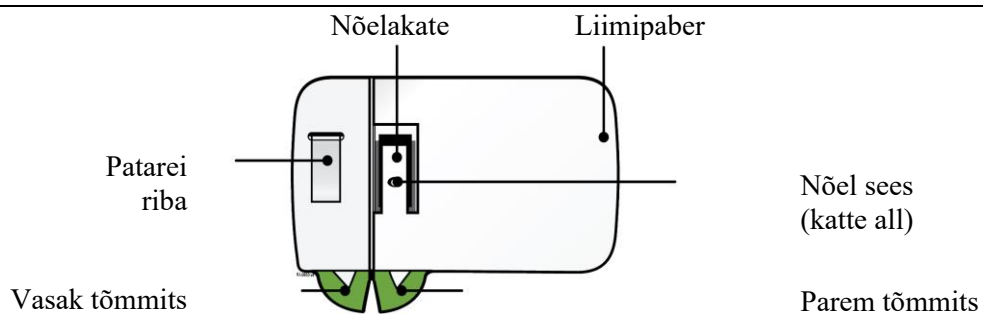


Automaatne minidosaator

Eestvaade



Tagantvaade



Tähtis! Nõel on sees.

Tähtis

Enne Repatha automaatse minidosaatori ja kolbampulli kasutamist lugege järgnevat olulist teavet:

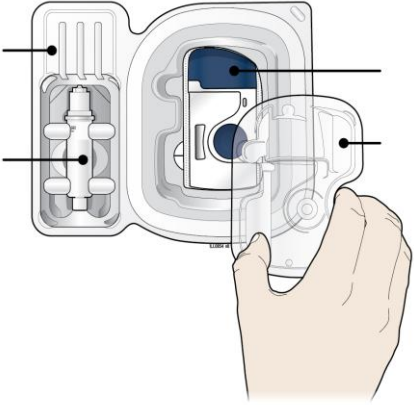
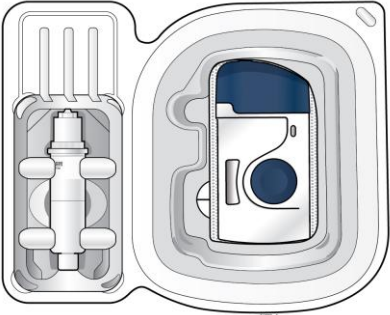
Automaatse minidosaatori ja kolbampulli säilitamine

- Hoidke automaatset minidosaatorit ja kolbampulli laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- **Ärge** hoidke automaatset minidosaatorit ja kolbampulli väga soojas või külmas. Näiteks vältige hoidmist auto kindalaekas või pakiruumis. **Mitte** lasta külmuda.

Automaatse minidosaatori ja kolbampulli kasutamine

- **Ärge** raputage automaatset minidosaatorit ja kolbampulli.
- **Ärge** võtke automaatset minidosaatorit ja kolbampulli karbist või läbipaistvalt pakendialuselt enne, kui olete valmis süstima.
- **Ärge** vajutage käivitusnupule enne, kui olete asetanud laetud automaatse minidosaatori ja kolbampulli enda nahale ja olete valmis süstima.
- 13-aastastel ja noorematel lastel on soovitatav kasutada automaatset minidosaatorit ja kolbampulli täiskasvanu järelevalve all.
- Saate vajutada käivitusnuppu ühe korra. Kui tekib tõrge, ei ole automaatse minidosaatori kasutamine võimalik.
- **Ärge** kasutage automaatset minidosaatorit ja kolbampulli, kui üks neist on kukkunud kõvale pinnale. Automaatse minidosaatori ja kolbampulli osa võib olla katki, isegi kui te seda ei näe. Kasutage uut automaatset minidosaatorit ja kolbampulli.
- **Ärge** korduvkasutage automaatset minidosaatorit ja kolbampulli. Automaatne minidosaator ja kolbampull on ainult ühekordseks kasutamiseks.
- **Ärge** laske automaatsel minidosaatoril märguda vee või teiste vedelikega. See sisaldab elektroonikat, mis ei tohi saada märjaks.
- Ühekordselt kasutatav automaatne minidosaator nahaaluseks süstimiseks on ette nähtud ainult kolbampulliga kasutamiseks.

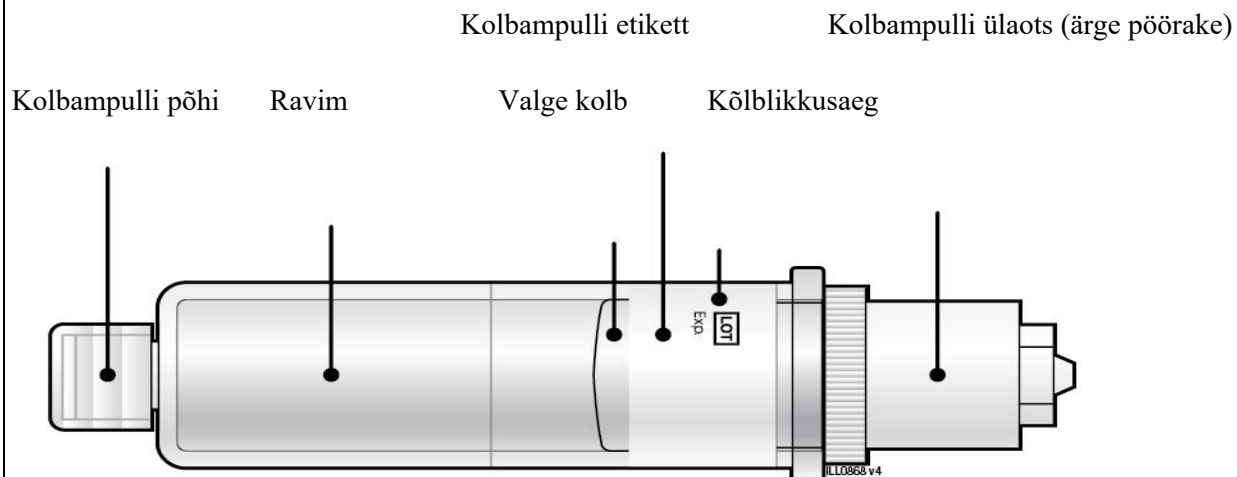
Kõigil ülaltoodud juhtudel kasutage uut automaatset minidosaatorit ja kolbampulli. Repatha kasutamisega kursis olev tervishoiutöötaja vastab teie küsimustele.

Samm 1. Ettevalmistus	
A	Võtke automaatse minidosaatori ja kolbampulli pakend külmpapist välja. Oodake 45 minutit. Tähtis: enne süstimist oodake vähemalt 45 minutit, et automaatne minidosaator ja kolbampull soojeneksid loomulikul viisil toatemperatuurini. • Ärge püüdke kolbampulli soojendada, kasutades soojusallikaid nagu soe vesi või mikrolaine. • Ärge raputage automaatset minidosaatorit ja kolbampulli. • Ärge kasutage, kui mõni osa kolbampullist on mõranenud või katki. • Ärge kasutage, kui pakendi etiketil olev kõlblikkusaeg on möödas. Kõigil ülaltoodud juhtudel kasutage uut automaatset minidosaatorit ja kolbampulli.
B	Avage pakend ja eemaldage sellelt valge paberkate. Eemaldage kate automaatse minidosaatori läbipaistvalt pakendialuselt. Läbipaistev pakendialus Kolbampull  Automaatne minidosaator Plastikkate Jätke automaatne minidosaator ja kolbampull läbipaistvale pakendialusele kuni olete valmis süstima. • Ärge vajutage käivitusnuppu enne, kui automaatne minidosaator on teie nahal ja olete valmis süstima. • Ärge kasutage, kui valge paberkate puudub või on purunenud.
C	Pange valmis kõik teie süstimiseks vajalikud asjad ja seejärel peske hoollega käsi seebi ja veega. Asetage puhtale, hästi valgustatud tööpinnale: • läbipaistev pakendialus, millel on automaatne minidosaator ja kolbampull, • alkoholiga immutatud puhastuslapid, • vatitups või marlitampoon, • plaaster, • mahuti teravate esemete ohutuks kõrvaldamiseks.  

D	Valige automaatse minidosaatoriga süstimise koht. Kasutage õlavarre väliskülge ainult siis, kui keegi teine süstib teid.
Võite kasutada järgmisi piirkondi: • reis • kõhupiirkond (kõht), v.a 5-sentimeetrine ala naba ümber • õlavarre väliskülg (ainult siis, kui keegi teine süstib teid)	
Puhastage süstekoht alkoholiga immutatud puhastuslapiga. Laske nahal kuivada. • Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist. • Ärge süstige piirkonda, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav või tihke. Vältige piirkonda, kus on kortsud, nahavoldid, armid, venitusarmid, sünnimärgid ja liigselt karvu. Kui tahate kasutada sama süstimiskohta, veenduge, et te ei süsti täpselt samasse kohta, kuhu eelmisel korral.	
Tähtis: automaatse minidosaatori turvaliseks kinnitamiseks on oluline kasutada tugevat tasast nahapinda.	

Samm 2. Valmistuge	
E	Avage automaatne minidosaator, lükates kolbampulli katet paremale. Jätke kate avatuks.
Ärge vajutage käivitusnuppu enne, kui olete valmis süstima.	

F Kontrollige kolbampulli.

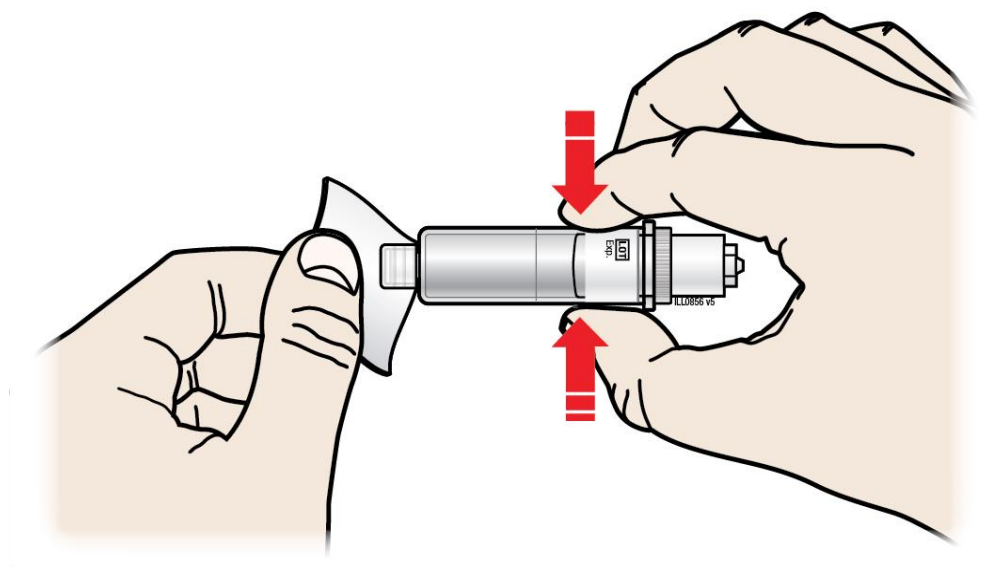


Veenduge, et ravim kolbampullis on läbipaistev ja värvitu kuni kergelt kollakas.

- **Ärge** kasutage, kui ravim on hägune, muutnud värvi või sisaldab helbeid või osakesi.
- **Ärge** kasutage, kui mõni osa kolbampullist on mõranenud või katki.
- **Ärge** kasutage, kui kolbampulli mõni osa puudub või ei ole kindlalt kinnitatud.
- **Ärge** kasutage pärast kolbampullile märgitud kõlblikkusaja lõppu.

Kõigil ülaltoodud juhtudel kasutage uut automaatset minidosaatorit ja kolbampulli.

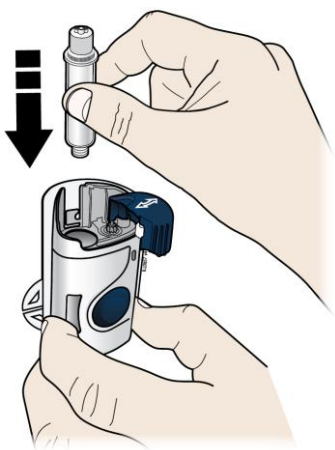
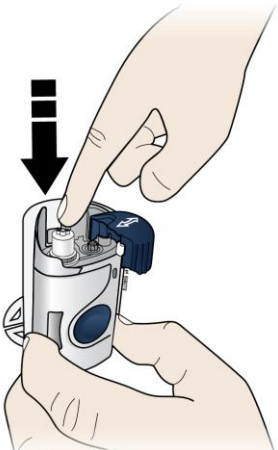
G Puhastage kolbampulli põhi.

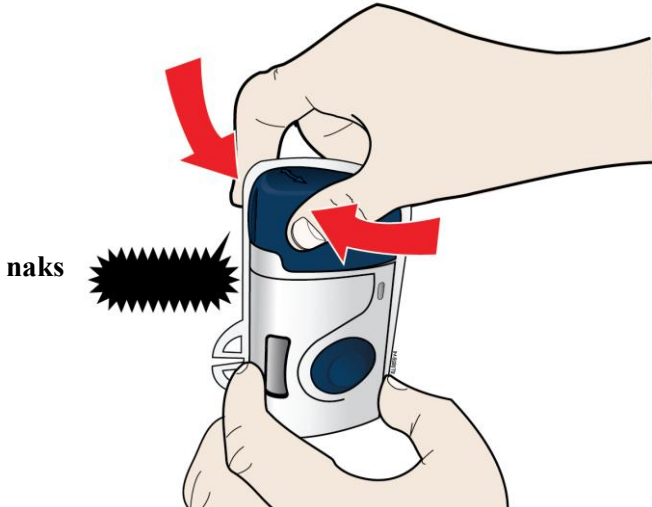


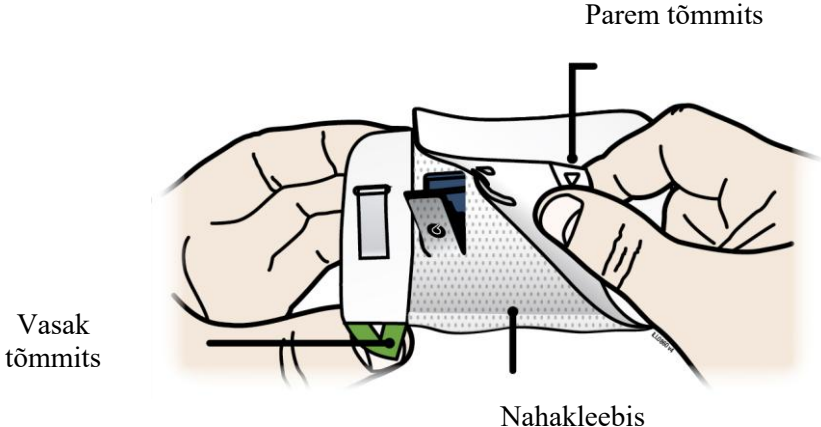
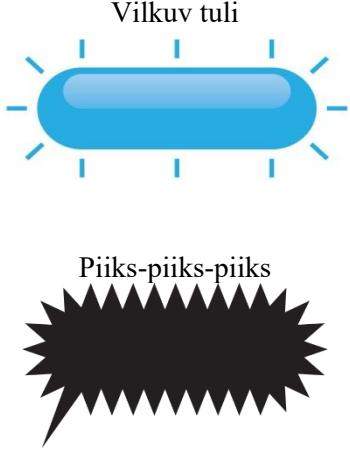
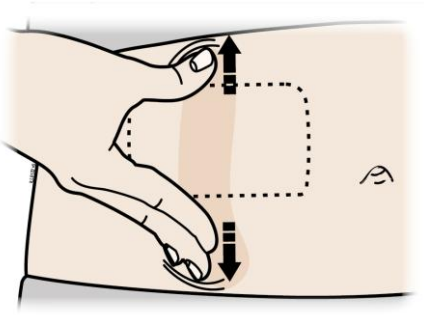
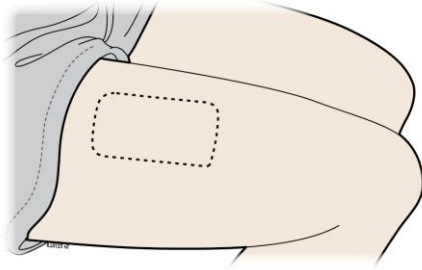
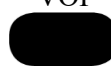
Hoidke siit

Hoidke ühe käega kolbampulli toruosast ja puhastage põhi alkoholiga immutatud puhastuslapiga.

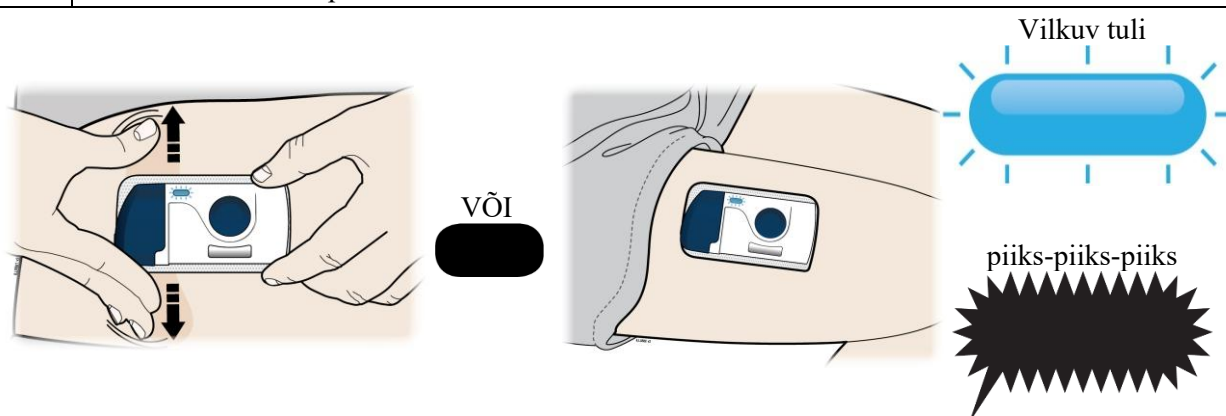
- **Ärge** puudutage kolbampulli põhja pärast puhastamist alkoholiga puhastuslapiga.
- **Ärge** eemaldage või pöörake kolbampulli otsa või põhja.

H	Sisestage puhastatud kolbampull automaatsesse minidosaatorisse ja suruge kindlalt ülaotsale, kuni see on turvaliselt kohale asetunud.
 Sisestage kolbampull otse	 Suruge kindlalt alla
Sisestage kolbampulli põhi ees. • Ärge sisestage kolbampulli varem kui 5 minutit enne süstimist. Ravim võib ära kuivada. • Ärge puudutage käivitusnuppu enne, kui olete asetanud laetud automaatse minidosaatori oma nahale.	

I	Lükake uks vasakule. Siis suruge kindlalt kuni see naksuga lukustub.
Pigistage kõvasti  naks Enne katte sulgemist veenduge, et kolbampull asetub turvaliselt automaatsesse minidosaatorisse. • Ärge sulgege katet, kui kolbampull puudub või ei ole täielikult sisestatud. • Ärge puudutage käivitusnuppu enne, kui olete asetanud laetud automaatse minidosaatori oma nahale. Tähtis: kui automaatne minidosaator on laetud, asuge viivitamatult järgmise sammu juurde.	

Samm 3. Süstimine	
J	Koori ära mõlemad tõmbamisnupud, et näha liimi. Automaatne minidosaator on sisse lülitatud, kui sinised tuled vilguvad.  Vasak tõmmits Parem tõmmits Nahakleebis  Vilkuv tuli Piiks-piiks-piiks Laetud automaatse minidosaatori sisselülitamiseks peate eemaldama mõlemad rohelised tõmmitsad. Kuulete piiksuvat heli ja näete vilkuvat sinist seisundituld. • Ärge puutuge nahakleebist. • Ärge puudutage käivitusnuppu enne, kui olete asetanud laetud automaatse minidosaatori oma nahale. • Ärge puudutage või saastage nõelakatte piirkonda. • Ärge asetage laetud automaatset minidosaatorit oma kehale, kui punane seisundituli vilgub kauem kui 5 sekundit. • Ärge tõmmake nahakleebist automaatse minidosaatori küljest ära. • Ärge voltige nahakleebist enda peale.
K	Automaatse minidosaatori kindlaks kinnitamiseks valmistage ette ja puhastage süstekoht, kus on vähem karvu või saate selle piirkonna raseerida. Kasutage kindlat lamedat nahapinda. Asetamine kõhupiirkonda  Kõhupiirkonna venitamismeetod Asetamine reiele  Ärge venitage reiel VÕI  Tähtis: sättige oma kehahoiakut, et vältida nahavolte ja -kumerusi.

L	Kui sinine tuli vilgub, on automaatne minidosaator kasutusvalmis. Hoidke nahk pingul (ainult kõhupiirkonna puhul). Asetage laetud automaatne minidosaator nahale nii, et näete siniseid tulesid. Võite kuulda piiksuvat heli.
----------	--

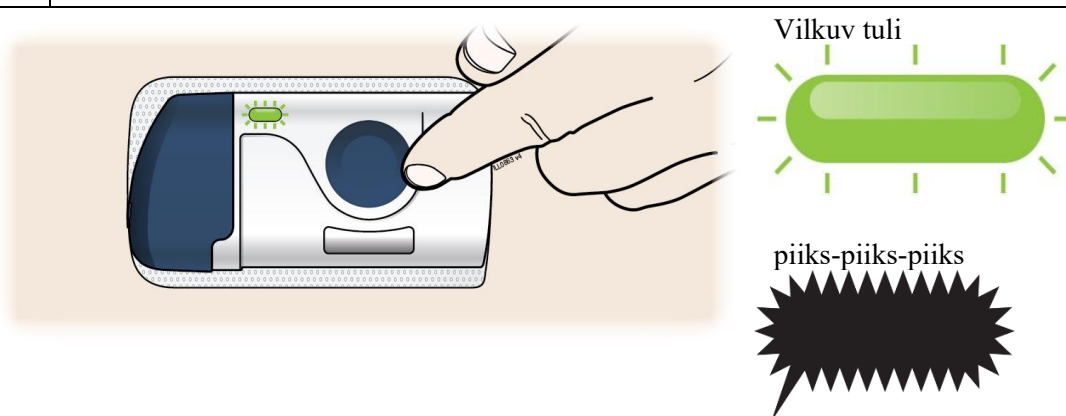


Laetud automaatne minidosaator asetub kindlalt teie kehale. Veenduge, et kogu kleebis kinnitub nahale. Selle tagamiseks vajutage sõrmega kleebise servadele.

Veenduge, et rõivad ei oleks laetud automaatsel minidosaatoril ees ja et näete sinist tuld kogu aeg.

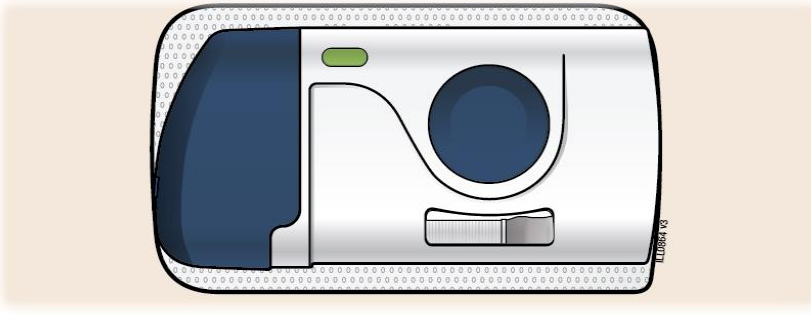
- **Ärge** püüdke laetud automaatset minidosaatorit asetada teise kohta pärast seda, kui see on nahale kinnitatud.

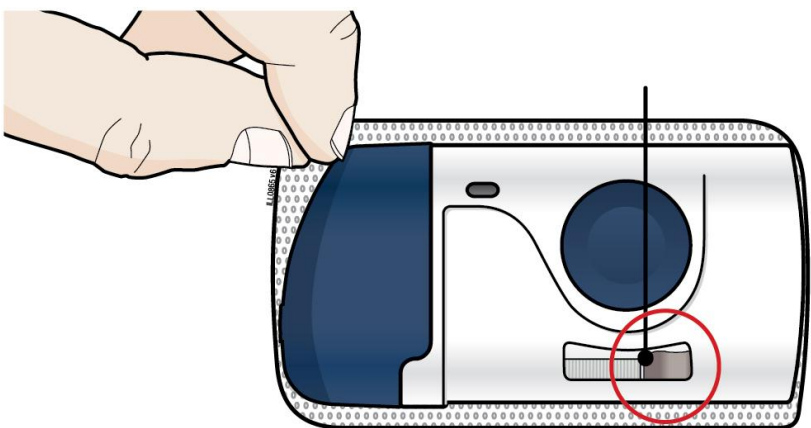
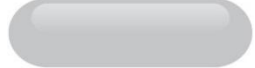
M	Vajutage kindlalt ja vabastage käivitusnupp. Vilkuv roheline tuli ja klõpsatus annab märku süstimise alustamisest.
----------	---



- Võite kuulda pumpamisheli.
- Võite tunda nõelatorget.
- Veenduge, et näete vilkuvat rohelist seisundituld.
- Võite kuulda piikse, mis kinnitavad, et süstimine on alanud.

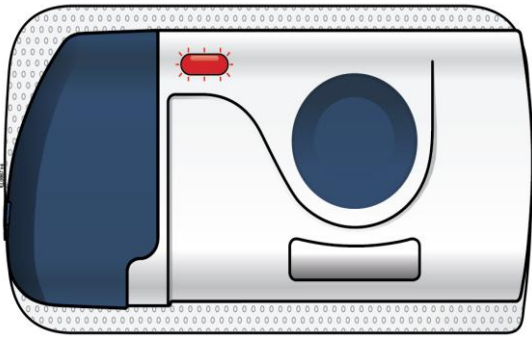
Tähtis: kui ravim lekib laetud automaatse minidosaatori ühenduskohast välja, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

N	Süstimine kestab ligikaudu 5 minutit. Kui see on tehtud, muutub seisundituli püsivalt roheliseks ja seade piiksub.
 On normaalne, kui süstimise ajal pumpamise heli algab ja lõpeb. - Süstimise protsessi ajal võib olla mõõdukalt kehaliselt aktiivne (jalutada, sirutada ja painutada). Süstimine on lõpetatud, kui: - seisundituli on püsivalt roheline; - kuulete korduvat piiksuvat helisignaali.	
Vilkuv tuli  5 min  Püsiv tuli  piiks-piiks-piiks 	

Samm 4. Lõpetamine	
O	Kui süst on tehtud, võtke kleebisest ettevaatlikult kinni ning eemaldage automaatne minidosaatore nahalt. Pärast eemaldamist kontrollige ravimiakent. Roheline tuli peab olema kustunud.
Kasutatud kolb 	
Tuli on kustunud  piiks-piiks-piiks 	
Vaata kontrolliks, kas kasutatud kolb täidab täielikult ravimiakna ja roheline püsiv tuli kustub, andes teada, et ravim on süstitud. Kui kolb ei täida kogu akent, võtke ühendust oma arstiga. - Kasutatud automaatne minidosaatore annab nahalt eemaldamisel piiksuva helisignaali. - On normaalne näha mõnda lahusetilka oma nahal pärast automaatse minidosaatore eemaldamist.	

P	Pange kasutatud automaatne minidosaator teravate esemete mahutisse.
• Automaatne minidosaator sisaldab patareisid, elektroonikat ja nõela. • Asetage kasutatud automaatne minidosaator kohe pärast kasutamist teravate esemete mahutisse. Ärge visake automaatset minidosaatorit olmeprügisse. • Arutage tervishoiutöötajaga, kuidas kasutatud tarvikuid ohutult kõrvaldada. Järgige kohalikke nõudeid ohutu kõrvaldamise kohta, kui need on olemas. • Ärge võtke kasutatud kolbampulli automaatsest minidosaatorist välja. • Ärge kasutage automaatset minidosaatorit korduvalt. • Ärge pange automaatset minidosaatorit või teravate esemete konteinerit pakendiringlusse ega visake neid olmeprügisse.	
Tähtis: hoidke teravate esemete mahutit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.	

Q	Kontrollige süstekohta.
Kui süstekohal on verd, suruge sellele vatitups või marlitampoon. Ärge hõõruge süstekohta. Vajadusel asetage plaaster.	

Probleemide lahendamine	
Mida teha, kui laetud automaatse minidosaatori olekutuli vilgub lakkamatult punaselt ja kostub piiksuv helisignaal?	
	Vilkuv hoiatustuli  piiks-piiks-piiks 
Lõpetage laetud automaatse minidosaatori kasutamine. Kui automaatne minidosaator on kinnitatud teie kehale, eemaldage see ettevaatlikult.	

Täiendavad keskkonnatingimused Suhteline õhuniiskus vahemikus 15% kuni 85%. Kõrguse vahemik: -300 meetrit kuni 3500 meetrit. Süstimise ajal hoida automaatne minidosaator vähemalt 30 cm kaugusel elektroonilistest seadmetest, näiteks mobiiltelefonist. Hoiatus: ärge muutke seadet. Automaatse minidosaatori töötemperatuuri vahemik on 15 °C kuni 40 °C. www.devicepatents.com
--

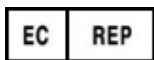
SÜMBOLITE TABEL					
					
Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud.	Hoidke kuivas	Lugege kasutusjuhendit	BF-tüüpi kontaktosa	Ühekordselt kasutatav seade	Steriilne, steriliseeritud etüleenoksiidiga



0344



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



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