

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Repatha 420 mg injektioneste, liuos, sylinteriampulli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 140 mg evolokumabia 1 millilitrassa liuosta.

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 140 mg evolokumabia 1 millilitrassa liuosta.

Repatha 420 mg injektioneste, liuos, sylinteriampulli

Yksi sylinteriampulli sisältää 420 mg evolokumabia 3,5 millilitrassa liuosta (120 mg/ml).

Repatha on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-menetelmällä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Injektioneste, liuos (injektioneste), esitäytetty kynä (SureClick).

Injektioneste, liuos (injektioneste) (automatisoitu miniannostelija).

Liuos on kirkas tai opalisoiva, väritön tai kellertävä eikä siinä ole käytännöllisesti katsoen lainkaan hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia ja sekamuotoinen dyslipidemia

Repatha on tarkoitettu aikuisille primaarisen (heterotsygoottisen familiaalisen ja ei-familiaalisen) hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoitoon ja 10 vuotta täyttäneille lapsipotilaille heterotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoitoon, ruokavalion ohella:

- yhdessä statiinin kanssa tai statiinin ja muiden veren rasva-arvoja alentavien hoitojen kanssa potilaille, joiden LDL-kolesterolipitoisuus ei laske tavoitetasolle suurimmalla siedetyllä statiiniannoksella, tai
- yksinään tai yhdessä muiden veren rasva-arvoja alentavien hoitojen kanssa, kun potilas ei siedä statiinia tai statiini on vasta-aiheinen.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Repatha on tarkoitettu aikuisille ja 10 vuotta täyttäneille lapsipotilaille, joilla on homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, yhdessä muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen kanssa.

Varmistettu ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus

Repatha on tarkoitettu aikuisille, joilla on todettu ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus (sydäninfarkti, aivohalvaus tai perifeerinen valtimosairaus), vähentämään sydän- ja verisuonisairauksien riskiä LDL-kolesterolipitoisuutta pienentämällä, yhdistettynä muiden riskitekijöiden korjaamiseen:

- yhdessä suurimman siedetyn statiiniannoksen ja mahdollisesti muiden veren rasva-arvoja alentavien hoitojen kanssa tai
- yksinään tai yhdessä muiden veren rasva-arvoja alentavien hoitojen kanssa, kun potilas ei siedä statiinia tai statiini on vasta-aiheinen.

Tutkimustuloksia Repathan vaikutuksista LDL-kolesteroliin ja sydän- ja verisuonitautitapahtumiin sekä tutkittuihin potilasryhmiin kuvataan kohdassa 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Ennen evolokumabin aloittamista on suljettava pois hyperlipidemian tai sekamuotoisen dyslipidemian sekundaariset syyt (esim. nefroottinen oireyhtymä, hypotyreoosi).

Annostus

Primaarinen hyperkolesterolemia ja sekamuotoinen dyslipidemia (mukaan lukien heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia)

Aikuiset ja 10 vuotta täyttäneet lapset

Suositeltu evolokumabiannostus on joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa. Nämä annostukset ovat kliinisesti samanarvoisia.

Aikuisten ja 10 vuotta täyttäneiden lasten homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Suositeltu aloitusannostus on 420 mg kerran kuukaudessa. Kun hoito on kestänyt 12 viikkoa, annostelua voidaan tihentää siten, että 420 mg:n annos annetaan kahden viikon välein, ellei kliinisesti merkittävää vastetta ole saavutettu. Afereesihoitoa saaville potilaille voidaan antaa aloitusannostuksena 420 mg kahden viikon välein heidän afereesiaikataulunsa mukaisesti.

Aikuisten varmistettu ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus

Suositeltu evolokumabiannostus on joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa. Nämä annostukset ovat kliinisesti samanarvoisia.

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan vuoksi (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievän maksan vajaatoiminnan vuoksi. Katso kohdasta 4.4 ohjeet kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta.

Pediatriset potilaat

Repatha-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle 10-vuotiaiden lasten heterotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian eikä homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa eikä lapsipotilaiden muuntotyypisen hyperlipidemian hoidossa.

Antotapa

Ihon alle.

Evolokumabi annetaan injektiona ihon alle vatsan, reiden tai olkavarren alueelle. Pistoskohtaa on vaihdettava joka pistokerralla, eikä pistosta pidä antaa ihoalueelle, joka aristaa, punoittaa tai tuntuu kovalta tai jossa on mustelma.

Evolokumabia ei saa antaa laskimoon eikä lihakseen.

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

140 mg:n annos annetaan yhdellä esitäytetyllä ruiskulla.

420 mg:n annos annetaan kolmella esitäytetyllä ruiskulla peräkkäisinä pistoksina 30 minuutin aikana.

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

140 mg:n annos annetaan yhdellä esitäytetyllä kynällä.

420 mg:n annos annetaan kolmella esitäytetyllä kynällä peräkkäisinä pistoksina 30 minuutin aikana.

Repatha 420 mg injektioneste, liuos, sylinteriampulli

420 mg:n annos annetaan automatisoidulla miniannostelijalla yhtä sylinteriampullia käyttäen.

Repatha on tarkoitettu potilaiden itse pistettäväksi asianmukaisen opetuksen jälkeen.

Evolokumabiannokset voi pistää myös joku muu, joka on saanut koulutuksen tämän lääkkeen pistämiseen.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Maksan vajaatoiminta

Evolokumabin kokonaisaltistuksen on havaittu olevan pienempi kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mikä voi heikentää LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävää tehoa. Siksi saattaa olla perusteltua seurata tarkoin näiden potilaiden tilaa.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavia potilaita ei ole tutkittu (ks. kohta 5.2). Evolokumabin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Kuiva luonnonkumi

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Lasisen esitäytetyn ruiskun neulansuojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin statiinien ja evolokumabin farmakokineettistä yhteisvaikutusta. Evolokumabin puhdistuma oli noin 20 % suurempi potilailla, jotka saivat samanaikaisesti statiineja. Puhdistuman suureneminen johtuu osittain siitä, että statiinit suurentavat PCSK9:n (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) pitoisuutta. Tämä ei heikentänyt evolokumabin farmakodynaamista vaikutusta lipideihin. Statiinien annostusta ei tarvitse muuttaa, kun niitä annetaan yhtäaikaa evolokumabin kanssa.

Evolokumabin farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu muiden rasva-arvoja alentavien lääkevalmisteiden kuin statiinien ja etsetimibin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Repathan käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Repathaa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä evolokumabihoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö evolokumabi ihmisen rintamaitoon.

Rintamaitoa saavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Repatha-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Evolokumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei havaittu hedelmällisyyttä mittaaviin tulostapahtumiin kohdistuvia vaikutuksia altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti suurempia pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) perusteella kuin potilaiden evolokumabialtistus annostuksen ollessa 420 mg kerran kuukaudessa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Repatha-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset suositeltuja annoksia käytettäessä ovat nenänielun tulehdus (7,4 %), ylähengitystieinfektio (4,6 %), selkäkipu (4,4 %), nivelsärky (3,9 %), influenssa (3,2 %) ja injektiokohdan reaktiot (2,2 %). Turvallisuusprofiili oli homotsygoottista familiaalista

hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla samanlainen kuin primaarista hyperkolesterolemiaa ja sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavilla potilailla.

Haittavaikutustaulukko

Keskeisissä kliinisissä vertailututkimuksissa esiintyneet sekä spontaanisti raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla taulukossa 1 elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Haittavaikutukset	Yleisyys
Infektiot	Influenssa	Yleinen
	Nenänielun tulehdus	Yleinen
	Ylähengitystieinfektio	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Yleinen
	Ihottuma	Yleinen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Angioedeema	Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Yleinen
	Nivelsärky	Yleinen
	Myalgia	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot ¹	Yleinen
	Influenssan kaltainen sairaus	Melko harvinainen

¹ Ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.

Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen tutkittavilla, joilla lähtötason jälkeinen LDL-kolesteroliarvo oli joko $< 0,65$ mmol/l (25 mg/dl) tai $< 1,03$ mmol/l (40 mg/dl), verrattuna tutkittaviin, joilla lähtötason jälkeinen LDL-kolesteroliarvo oli korkeampi ($\geq 1,03$ mmol/l [40 mg/dl]). Repatha-altistuksen keston mediaani (Q1, Q3) oli 84,2 (78,1; 89,8) kuukautta niillä tutkittavilla, joilla Repatha-hoitoa jatkettiin, ja 59,8 (52,8; 60,3) kuukautta niillä lumevalmistetta saaneilla tutkittavilla, joiden hoito vaihdettiin Repathaan avoimessa jatkotutkimuksessa.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Injektiokohdan reaktiot

Yleisimmin esiintyneet injektiokohdan reaktiot olivat injektiokohdan mustelmat, punoitus, verenvuoto, kipu ja turvotus.

Pediatriset potilaat

Repatha-valmisteen turvallisuus ja teho on varmistettu lapsipotilaiden heterotsygoottisen ja homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa. Repathan vaikutuksia on tutkittu kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 158 heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavaa 10 vuotta täyttänyttä mutta alle 18-vuotiasta potilasta. Uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita ei havaittu, ja turvallisuustiedot tässä lapsipotilaiden joukossa olivat yhdenmukaiset tuotteen tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla aikuisilla. Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana 26 homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavaa 10 vuotta täyttänyttä mutta alle 18-vuotiasta lapsipotilasta, joita hoidettiin Repathalla. Turvallisuudessa ei havaittu eroa lasten ja aikuisten homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden välillä.

Läkkäät potilaat

Kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa evolokumabia saaneista 18 546 potilaasta 7656 (41,3 %) oli vähintään 65-vuotiaita ja 1500 (8,1 %) oli vähintään 75-vuotiaita. Hoidon turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu yleisiä eroja näiden ikäryhmien ja nuorempien potilaiden välillä.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa sitoutuvia vasta-aineita todettiin 0,3 prosentilla potilaista (48 potilaalla 17 992:sta), jotka olivat saaneet vähintään yhden evolokumabiannoksen. Potilailta, joiden seerumissa todettiin sitoutuvia vasta-aineita, tutkittiin vielä neutraloivat vasta-aineet. Yhdelläkään näistä potilaista ei esiintynyt neutraloivia vasta-aineita. Sitoutuvien evolokumabin vasta-aineiden esiintyminen ei vaikuttanut evolokumabin farmakokineettiseen profiiliin, kliiniseen vasteeseen eikä turvallisuuteen.

Evolokumabin vasta-aineiden kehittymistä ei havaittu Repatha-hoitoa saaneiden lapsipotilaiden kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Eläinkokeissa ei havaittu haittavaikutuksia, kun altistus oli jopa 300 kertaa suurempi kuin potilaiden altistus evolokumabiannostuksen ollessa 420 mg kerran kuukaudessa.

Evolokumabin yliannokseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostapauksessa potilasta on hoidettava oireidenmukaisesti, ja tukihoitotoimenpiteet on aloitettava tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, muut lipidejä muuntavat lääkeaineet. ATC-koodi: C10AX13

Vaikutusmekanismi

Evolokumabi sitoutuu selektiivisesti PCSK9:ään ja estää veressä olevan PCSK9:n sitoutumisen maksasolujen pinnan LDL-reseptoreihin (LDLR), mikä puolestaan estää PCSK9:n säätelemää LDL-reseptorien tuhoutumista. Maksan LDL-reseptorien määrän suureneminen pienentää vastaavasti seerumin LDL-kolesterolipitoisuutta (LDL-Kol).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa evolokumabi pienensi sitoutumattoman PCSK9:n, LDL-kolesterolin, kokonaiskolesterolin, apolipoproteiini B:n (ApoB:n) ja ei-HDL-kolesterolin pitoisuutta, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhdetta, ApoB/ApoA1-suhdetta ja VLDL-kolesterolin, triglyseridien ja lipoproteiini (a):n (Lp(a):n) pitoisuutta ja suurensi HDL-kolesterolin ja ApoA1:n pitoisuutta primaarista hyperkolesterolemiaa ja sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavilla potilailla.

Kun evolokumabia annettiin kerta-annoksena 140 mg tai 420 mg ihon alle, veressä olevan sitoutumattoman PCSK9:n alhaisin pitoisuus saavutettiin 4 tunnissa. Sitä seurasi LDL-kolesterolitason

lasku, joka saavutti alhaisimman tason keskimäärin 14 vuorokauden kuluttua 140 mg:n annoksen jälkeen ja 21 vuorokauden kuluttua 420 mg:n annoksen jälkeen. Sitoutumattoman PCSK9:n ja seerumin lipoproteiinien muutokset palautuivat ennalleen evolokumabihoidon lopettamisen jälkeen. Sitoutumattoman PCSK9:n tai LDL-kolesterolin pitoisuus ei noussut lähtötason yläpuolelle, kun evolokumabi poistui elimistöstä. Tämä viittaa siihen, ettei hoidon aikana esiinny kompensoivia mekanismeja, jotka lisäävät PCSK9:n ja LDL-kolesterolin tuotantoa.

Annostukset 140 mg ihon alle kahden viikon välein ja 420 mg ihon alle kerran kuukaudessa olivat samanarvoisia keskimääräisen LDL-kolesterolitason laskun (viikkojen 10 ja 12 mittausten keskiarvon) perusteella, ja lasku lähtötasosta oli 57–72 % lumeryhmään verrattuna. Evolokumabi laski LDL-kolesteroliarvoa yhtä paljon yksinään käytettynä kuin yhteiskäytössä muiden rasva-arvoja pienentävien lääkkeiden kanssa.

Kliininen teho primaarisen hyperkolesterolemian ja sekamuotoisen dyslipidemian hoidossa

Evolokumabi laski LDL-kolesterolipitoisuutta noin 55–75 % jo ensimmäisellä viikolla, ja vaikutus säilyi pitkäaikaishoidossa. Maksimaalinen vaste saavutettiin yleensä 1–2 viikon kuluessa, kun annostus oli 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa. Evolokumabi oli tehokas kaikissa alaryhmissä lumevalmisteseen ja etsetimibiin verrattuna, eikä seuraaviin kriteereihin perustuvien alaryhmien välillä ollut havaittavia eroja: ikä, etninen tausta, sukupuoli, alue, painoindeksi, NCEP-kriteerien (National Cholesterol Education Program) mukainen riski, nykyinen tupakointi, sepelvaltimotaudin riskitekijät lähtötilanteessa, perinnöllinen varhaisen sepelvaltimotaudin riski, sokeriaineenvaihdunnan tila (tyypin 2 diabetes, metabolinen oireyhtymä tai ei kumpaakaan), hypertensio, statiinin annos ja intensiteetti, sitoutumattoman PCSK9:n pitoisuus lähtötilanteessa, LDL-kolesterolin lähtöarvo ja triglyseridipitoisuus lähtötilanteessa.

Evolokumabi laski LDL-kolesteroliarvoa ≥ 50 % viikkojen 10 ja 12 mittausten keskiarvon perusteella 80–85 prosentilla kaikista jompaakumpaa annostusta saaneista primaarista hyperlipidemiaa sairastaneista potilaista. Jompaakumpaa evolokumabiannostusta saaneista potilaista jopa 99 prosentilla LDL-kolesteroli laski tasolle $< 2,6$ mmol/l, ja jopa 95 % saavutti LDL-kolesterolitason $< 1,8$ mmol/l viikkojen 10 ja 12 mittausten keskiarvon perusteella.

Yhdistelmähoitona statiinin tai statiinin ja muiden veren rasva-arvoja alentavien hoitojen kanssa

LAPLACE-2 oli kansainvälinen kaksoissokkoutettu satunnaistettu 12 viikon monikeskustutkimus, jossa oli mukana 1896 primaarista hyperkolesterolemiaa tai sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavaa potilasta. Potilaat saivat satunnaistetusti evolokumabia yhdessä eri statiinien (rosuvastatiinin, simvastatiinin tai atorvastatiinin) kanssa. Evolokumabia verrattiin lumevalmisteseen rosuvastatiini- ja simvastatiiniryhmissä ja lumevalmisteseen ja etsetimibiin atorvastatiiniryhmässä.

Repatha laski LDL-kolesteroliarvoa merkitsevästi lähtötasosta viikkojen 10 ja 12 mittausten keskiarvon perusteella lumevalmisteseen verrattuna rosuvastatiini- ja simvastatiiniryhmissä ja lumevalmisteseen ja etsetimibiin verrattuna atorvastatiiniryhmässä ($p < 0,001$). Repatha pienensi merkitsevästi kokonaiskolesteroli-, ApoB- ja ei-HDL-kolesterolipitoisuutta, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhdetta, ApoB/ApoA1-suhdetta, VLDL-kolesteroli-, triglyseridi- ja Lp(a)-pitoisuutta ja suurensi HDL-kolesterolipitoisuutta lähtötasosta viikkojen 10 ja 12 mittausten keskiarvon perusteella lumevalmisteseen verrattuna rosuvastatiini- ja simvastatiiniryhmissä ($p < 0,05$) ja pienensi merkitsevästi kokonaiskolesteroli-, ApoB- ja ei-HDL-kolesterolipitoisuutta, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhdetta, ApoB/ApoA1-suhdetta ja Lp(a)-arvoa lumevalmisteseen ja etsetimibiin verrattuna atorvastatiiniryhmässä ($p < 0,001$) (ks. taulukot 2 ja 3).

RUTHERFORD-2 oli kansainvälinen kaksoissokkoutettu satunnaistettu 12 viikon monikeskus-lumevertailututkimus, jossa oli mukana 329 heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavaa potilasta, jotka käyttivät rasva-arvoja alentavia lääkkeitä. Repatha pienensi merkitsevästi LDL-kolesterolipitoisuutta lähtötasosta viikkojen 10 ja 12 mittausten keskiarvon perusteella lumevalmisteseen verrattuna ($p < 0,001$). Repatha pienensi merkitsevästi kokonaiskolesteroli-, ApoB- ja ei-HDL-kolesterolipitoisuutta, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhdetta,

ApoB/ApoA1-suhdetta, VLDL-kolesteroli-, triglyseridi- ja Lp(a)-pitoisuutta ja suurensi HDL-kolesteroli- ja ApoA1-pitoisuutta lähtötasosta viikkojen 10 ja 12 mittausten keskiarvon perusteella lumevalmisteseen verrattuna ($p < 0,05$) (ks. taulukko 2).

Taulukko 2. Evolokumabin hoitovaikutukset lumevalmisteseen verrattuna primaarista hyperkolesterolemiaa ja sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavilla potilailla – prosentuaalinen muutos (keskiarvo) lähtötasosta viikkojen 10 ja 12 mittaustulosten keskiarvon perusteella (% , 95 % CI)

Tutkimus	Annos- ohjel- ma	LDL- Kol (%)	Ei- HDL- Kol (%)	ApoB (%)	Kol (%)	Lp(a) (%)	VLDL- Kol (%)	HDL- Kol (%)	Trigly (%)	ApoA1 (%)	Kol/ HDL- Kol- suhde %	ApoB/ ApoA1 -suhde %
LAPLACE-2 (HMD) (rosuvastatiini-, simvastatiini- & atorvastatiini- ryhmät yhdistettyinä)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75,-69)	-60 ^b (-63,-58)	-56 ^b (-58,-53)	-41 ^b (-43,-39)	-30 ^b (-35,-25)	-18 ^b (-23,-14)	6 ^b (4,8)	-17 ^b (-22,-13)	3 ^b (1,5)	-45 ^b (-47,-42)	-56 ^b (-59,-53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 ^b (-73,-65)	-60 ^b (-63,-57)	-56 ^b (-58,-53)	-40 ^b (-42,-37)	-27 ^b (-31,-24)	-22 ^b (-28,-17)	8 ^b (6,10)	-23 ^b (-28,-17)	5 ^b (3,7)	-46 ^b (-48,-43)	-58 ^b (-60,-55)
RUTHER- FORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67,-55)	-56 ^b (-61,-51)	-49 ^b (-54,-44)	-42 ^b (-46,-38)	-31 ^b (-38,-24)	-22 ^b (-29,-16)	8 ^b (4,12)	-22 ^b (-29,-15)	7 ^a (3,12)	-47 ^b (-51,-42)	-53 ^b (-58,-48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 ^b (-72,-61)	-60 ^b (-65,-55)	-55 ^b (-60,-50)	-44 ^b (-48,-40)	-31 ^b (-38,-24)	-16 ^b (-23,-8)	9 ^b (5,14)	-17 ^b (-24,-9)	5 ^a (1,9)	-49 ^b (-54,-44)	-56 ^b (-61,-50)

Lyhenteet: Q2W = kahden viikon välein, QM = kerran kuukaudessa, HMD = primaarinen hyperkolesterolemia ja sekamuotoinen dyslipidemia, HeFH = heterosygoottinen perheellinen hyperkolesterolemia, ^a p-arvo < 0,05 lumevalmisteseen verrattuna, ^b p-arvo < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna.

Potilaat, jotka eivät siedä statiineja

GAUSS-2 oli kansainvälinen kaksoissokkoutettu satunnaistettu 12 viikon monikeskus-vertailututkimus, jossa vertailuaineena oli etsetimibi. Tutkimuksessa oli mukana 307 potilasta, jotka eivät sietäneet statiineja tai statiinin tehokasta hoitoannosta. Repatha pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta merkitsevästi etsetimibiin verrattuna ($p < 0,001$). Repatha pienensi merkitsevästi kokonaiskolesteroli-, ApoB- ja ei-HDL-kolesterolipitoisuutta, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhdetta, ApoB/ApoA1-suhdetta ja Lp(a)-arvoa lähtötasosta viikkojen 10 ja 12 mittausten keskiarvon perusteella etsetimibiin verrattuna ($p < 0,001$) (ks. taulukko 3).

Hoito ilman statiinia

MENDEL-2 oli kansainvälinen kaksoissokkoutettu satunnaistettu 12 viikon monikeskus-vertailututkimus, jossa Repathan vertailuaineina olivat lumevalmiste ja etsetimibi. Tutkimuksessa oli mukana 614 primaarista hyperkolesterolemiaa ja sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavaa potilasta. Repatha pienensi merkitsevästi LDL-kolesterolipitoisuutta lähtötasosta viikkojen 10 ja 12 mittausten keskiarvon perusteella sekä lumevalmisteseen että etsetimibiin verrattuna ($p < 0,001$). Repatha pienensi merkitsevästi kokonaiskolesteroli-, ApoB- ja ei-HDL-kolesterolipitoisuutta, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhdetta, ApoB/ApoA1-suhdetta ja Lp(a)-arvoa lähtötasosta viikkojen 10 ja 12 mittausten keskiarvon perusteella sekä lumevalmisteseen että etsetimibiin verrattuna ($p < 0,001$) (ks. taulukko 3).

Taulukko 3. Evolokumabin hoitovaikutukset etsetimibiin verrattuna primaarista hyperkolesterolemiaa ja sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavilla potilailla – prosentuaalinen muutos (keskiarvo) lähtötasosta viikkojen 10 ja 12 mittauksien keskiarvon perusteella (% , 95 % CI)

Tutkimus	Annos- tus- ohjelma	LDL- Kol (%)	Ei- HDL- Kol (%)	ApoB (%)	Kol (%)	Lp(a) (%)	VLDL- Kol (%)	HDL- Kol (%)	Trigly (%)	ApoA1 (%)	Kol/ HDL- Kol- suhde %	ApoB/ ApoA1- suhde %
LAPLACE-2 (HMD) (atorvastatii- niryhmät yhdistettynä)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 ^c (-50, -37)	-34 ^c (-39, -30)	-34 ^c (-38, -30)	-23 ^c (-26, -19)	-30 ^c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, -23)	-38 ^c (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (potilaat, jotka eivät siedä statiineja)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (hoito ilman statiinia)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

Lyhenteet: Q2W = kahden viikon välein, QM = kerran kuukaudessa, HMD = primaarinen hyperkolesterolemia ja sekamuotoinen dyslipidemia, ^a p-arvo < 0,05 etsetimibiin verrattuna, ^b p-arvo < 0,001 etsetimibiin verrattuna, ^c nimellinen p-arvo < 0,001 etsetimibiin verrattuna.

Pitkäaikainen teho primaarisen hyperkolesterolemian ja sekamuotoisen dyslipidemian hoidossa

DESCARTES oli kansainvälinen kaksoissokkoutettu satunnaistettu 52 viikon monikeskus-lumevertailututkimus. Tutkimuksessa oli mukana 901 hyperlipidemiapotilasta, jotka saivat pelkkää ruokavaliohoitoa, atorvastatiinia tai atorvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmähoitoa. Repatha 420 mg kerran kuukaudessa pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta merkitsevästi lähtötasosta viikon 52 mittauksen perusteella lumevalmisteeseen verrattuna ($p < 0,001$). Hoitovaikutukset säilyivät vuoden ajan, mistä oli osoituksena viikolla 12 todetun LDL-kolesteroliarvon laskun säilyminen viikolle 52 asti. Viikolla 52 todettu LDL-kolesteroliarvon lasku lähtötasosta lumevalmisteeseen verrattuna oli yhdenmukainen kaikissa hoitoryhmissä, joissa rasva-arvoja alentava perushoito oli optimoitu LDL-kolesterolipitoisuuden ja sydän- ja verisuonitautiriskin suhteen.

Repatha pienensi merkitsevästi kokonaiskolesteroli-, ApoB- ja ei-HDL-kolesterolipitoisuutta, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhdetta, ApoB/ApoA1-suhdetta, VLDL-kolesteroli-, triglyseridi- ja Lp(a)-pitoisuutta ja suurensi HDL-kolesteroli- ja ApoA1-pitoisuutta viikon 52 mittauksen perusteella lumevalmisteeseen verrattuna ($p < 0,001$) (ks. taulukko 4).

Taulukko 4. Evolokumabin hoitovaikutukset lumevalmisteseen verrattuna primaarista hyperkolesterolemiaa ja sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavilla potilailla – prosentuaalinen muutos (keskiarvo) lähtötasosta viikolla 52 (% , 95 % CI)

Tutkimus	Annos- ohjelma	LDL- Kol (%)	Ei- HDL- Kol (%)	ApoB (%)	Kol (%)	Lp(a) (%)	VLDL- Kol (%)	HDL- Kol (%)	Trigly (%)	ApoA1 (%)	Kol/ HDL- Kol- suhde %	ApoB/ ApoA1 -suhde %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59 ^b (-64, -55)	-50 ^b (-54, -46)	-44 ^b (-48, -41)	-33 ^b (-36, -31)	-22 ^b (-26, -19)	-29 ^b (-40, -18)	5 ^b (3, 8)	-12 ^b (-17, -6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, -34)	-46 ^b (-50, -43)

Lyhenteet: QM = kerran kuukaudessa, ^a nimellinen p-arvo < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna, ^b p-arvo < 0,001 lumevalmisteseen verrattuna.

OSLER ja OSLER-2 olivat kaksi satunnaistettua avointa vertailevaa jatkotutkimusta, joissa arvioitiin Repathan pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa potilailla, jotka olivat mukana päätutkimuksessa hoidon loppuun asti. Kummassakin jatkotutkimuksessa potilaat jaettiin satunnaistetusti 2:1 Repathaa ja tavanomaista hoitoa saavaan ryhmään (evolokumabiryhmä) tai pelkkää tavanomaista hoitoa saavaan ryhmään (vertailuryhmä) ensimmäisen tutkimusvuoden ajaksi. Ensimmäisen vuoden lopussa (OSLER-tutkimuksessa viikolla 52 ja OSLER-2-tutkimuksessa viikolla 48) potilaat siirtyivät Repatha-jaksoon, jossa kaikki potilaat saivat avointa Repatha-hoitoa vielä 4 vuoden (OSLER) tai 2 vuoden (OSLER-2) ajan.

OSLER-tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1324 potilasta. Repatha 420 mg kerran kuukaudessa laski LDL-kolesteroliarvoa merkitsevästi lähtötasosta viikon 12 ja viikon 52 mittausten perusteella vertailuryhmään verrattuna (nimellinen p-arvo < 0,001). Hoitovaikutukset säilyivät 272 viikon ajan, minkä osoittaa LDL-kolesteroliarvon laskun säilyminen päätutkimuksen viikolta 12 avoimen jatkotutkimuksen viikolle 260. OSLER-2-tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 3681 potilasta. Repatha laski LDL-kolesteroliarvoa merkitsevästi lähtötasosta viikon 12 ja viikon 48 mittausten perusteella vertailuryhmään verrattuna (nimellinen p-arvo < 0,001). Hoitovaikutukset säilyivät, mistä on osoituksena viikolla 12 todetun LDL-kolesteroliarvon laskun säilyminen avoimen jatkotutkimuksen viikolle 104. Repatha pienensi merkitsevästi kokonaiskolesteroli-, ApoB- ja ei-HDL-kolesterolipitoisuutta, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhdetta, ApoB/ApoA1-suhdetta sekä VLDL-kolesteroli-, triglyseridi- ja Lp(a)-pitoisuutta ja suurensi HDL-kolesteroli- ja ApoA1-pitoisuutta lähtötasosta OSLER-tutkimuksessa viikon 52 ja OSLER-2-tutkimuksessa viikon 48 mittausten perusteella vertailuryhmään verrattuna (nimellinen p-arvo < 0,001). LDL-kolesteroli ja muut lipidiparametrit palautuivat lähtötasolle 12 viikon kuluessa Repatha-hoidon lopettamisen jälkeen OSLER- tai OSLER-2-tutkimuksen alussa. Viitteitä arvojen tilapäisestä huononemisesta (rebound) ei havaittu.

TAUSSIG oli 5 vuoden avoin monikeskus-jatkotutkimus, jossa arvioitiin Repathan pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa muihin rasva-arvoja alentaviin hoitoihin yhdistettynä vaikean familiaalisen hyperkolesterolemian (FH), myös homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian, hoidossa. TAUSSIG-tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 194 vaikeaa familiaalista hyperkolesterolemiaa (ei-HoFH) ja 106 homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavaa potilasta. Kaikki tutkimukseen otetut potilaat saivat aluksi Repathaa 420 mg kerran kuukaudessa, lukuun ottamatta potilaita, jotka saivat lipidiaferesihoitoa tutkimuksen sisäänottovaiheessa. Näille potilaille Repatha-hoito aloitettiin annostuksella 420 mg kahden viikon välein. Potilaille, jotka eivät saaneet afereesihoitoa, annostiheys voitiin nostaa tasolle 420 mg kahden viikon välein LDL-kolesterolivasteen ja PCSK9-pitoisuuden perusteella. Repathan pitkäaikainen käyttö osoitti, että hoitovaikutus on pitkäkestoinen, mistä oli osoituksena vaikeaa familiaalista hyperkolesterolemiaa (ei-HoFH) sairastavien potilaiden LDL-kolesteroliarvon lasku (ks. taulukko 5).

Myös muiden lipidiparametrien (kokonaiskolesterolin, ApoB:n, ei-HDL-kolesterolin, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhteen ja ApoB/ApoA1-suhteen) muutokset osoittivat, että pitkäaikaisen Repatha-hoidon teho säilyy pitkään vaikeaa familiaalista hyperkolesterolemiaa (ei-HoFH) sairastavilla potilailla.

Taulukko 5. Evolokumabin vaikutus LDL-kolesteroliin vaikean familiaalisen hyperkolesterolemian (ei-HoFH) hoidossa – prosentuaalinen muutos lähtötasosta (keskiarvo) avoimen jatkotutkimuksen (OLE) viikkoon 216 mennessä (ja vastaava 95 % CI)

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

Lyhenteet: OLE = avoin jatkotutkimus (open-label extension), N (n) = Arvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä (N) ja niiden potilaiden lukumäärä, joiden LDL-kolesteroliarvo oli määritetty tietyllä aikataulun mukaisella käynnillä (n) vaikean familiaalisen hyperkolesterolemian (ei-HoFH) loppuanalysissä.

Heterotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoito lapsipotilailla

HAUSER-RCT oli kaksoissokkoutettu satunnaistettu lumekontrolloitu ja rinnakkaisryhmissä toteutettu 24 viikon monikeskustutkimus, jossa oli mukana 158 heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata (HeFH) sairastavaa, 10 vuotta täyttänyt mutta alle 18-vuotias lapsipotilas. Potilaiden edellytettiin noudattavan vähärasvaista ruokavaliota ja saavan perushoitona optimaalista rasva-arvoja alentavaa lääkehoitoa (statiinihoitoa optimaalisella annoksella ilman annoksen nostamisen tarvetta). Tutkimukseen otetut potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 24 viikkoa Repathaa 420 mg ihon alle kerran kuukaudessa tai lumevalmistetta.

Tutkimuksessa tehon ensisijainen päätetapahtuma oli LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen muutos lähtötasosta viikolla 24. Repatha- ja lumeryhmän välinen ero LDL-kolesterolipitoisuuden keskimääräisessä prosentuaalisessa muutoksessa lähtötasosta viikolla 24 oli 38 % (95 % CI: 45 %, 31 %; $p < 0,0001$). LDL-kolesterolipitoisuus oli pienentynyt ($p < 0,0001$) lähtötasosta viikolla 24 Repatha-ryhmässä 44 % (keskivirhe, SE 2 %) ja lumevalmistetta saaneiden ryhmässä 6 % (SE 3 %). Tulos on laskettu pienimpien neliösummien keskiarvona. Absoluuttisten LDL-kolesterolipitoisuuksien keskiarvo viikolla 24 oli Repatha-ryhmässä 2,69 mmol/l (104 mg/dl) ja lumevalmistetta saaneissa ryhmässä 4,45 mmol/l (172 mg/dl). LDL-kolesterolipitoisuuden pieneneminen havaittiin ensimmäisessä lähtötason jälkeisessä arvioinnissa viikolla 12 ja säilyi koko tutkimuksen ajan.

Tutkimuksen toissijainen päätetapahtuma oli LDL-kolesterolipitoisuuden keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötasosta viikoilla 22 ja 24, missä viikko 22 edustaa ihon alle kerran kuukaudessa annosteluvälin huippupitoisuutta ja viikko 24 annosteluvälin jäännöspitoisuutta, antaen tietoa Repatha-hoidon ajan suhteen keskiarvoistetusta vaikutuksesta koko annosteluvälin ajalta. Repatha- ja lumevalmistehoidon ero LDL-kolesterolipitoisuuden keskimääräisessä prosentuaalisessa muutoksessa lähtötasosta viikkojen 22 ja 24 keskiarvoon oli 42 % (laskettu pienimpien neliösummien keskiarvoista, 95 % CI: 48 %, 36 %; $p < 0,0001$). Tulokset on esitelty laajemmin taulukossa 6.

Taulukko 6. Repathan hoitovaikutukset lumevalmisteseen verrattuna heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavilla lapsipotilailla – prosentuaalinen muutos (keskiarvo) lähtötasosta viikolla 24 (%), 95 % CI)

Tutkimus	Annostus-ohjelma	LDL-Kol (%)	Ei-HDL-Kol (%)	ApoB (%)	Kol/HDL-Kol-suhde (%)	ApoB/ApoA1-suhde (%)
HAUSER-RCT (HeFH-lapsipotilaat)	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 = kerran kuukaudessa (ihon alle), CI (Confidence Interval) = luottamusväli, LDL-Kol = LDL (Low Density Lipoprotein) -kolesteroli; HDL-Kol = HDL (High Density Lipoprotein) -kolesteroli, ApoB = apolipoproteiini B, ApoA1 = apolipoproteiini A1, Kol = kokonaiskolesteroli

Kaikki mukautetut p-arvot < 0,0001

N = satunnaistettujen ja annoksen saaneiden potilaiden määrä koko analyysijoukossa

HAUSER-OLE oli 80 viikon avoin, yhden haaran monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Repathaa. Tutkimukseen osallistui 150 10–17-vuotiaasta HeFH-lapsipotilasta, jotka siirtyivät HAUSER-RCT-tutkimuksesta, ja 13 *de novo* HoFH-lapsipotilasta. Potilaiden edellytettiin noudattavan vähärasvaista ruokavaliota ja saavan perushoitona rasva-arvoja alentavaa lääkehoitoa. Kaikki tähän tutkimukseen osallistuneet HeFH-potilaat saivat Repathaa 420 mg ihon alle kerran kuukaudessa (altistuksen mediaanikesto: 18,4 kuukautta). Laskennallisen LDL-kolesterolin keskimääräiset (SE) prosentuaaliset muutokset lähtötasosta olivat –44,4 % (1,7 %) viikolla 12, –41,0 % (2,1 %) viikolla 48 ja –35,2 % (2,5 %) viikolla 80.

Lipidejä koskevien muiden päätetapahtumien keskimääräiset (SE) prosentuaaliset muutokset lähtötasosta viikolle 80 olivat –32,1 % (2,3 %) ei-HDL-Kol, –25,1 % (2,3 %) ApoB, –28,5 % (2,0 %) Kol/HDL-Kol-suhde, –30,3 % (2,2 %) ApoB/ApoA1-suhde ja –24,9 % (1,9 %) Kol.

Homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoito

TESLA oli 12 viikon kansainvälinen kaksoissokkoutettu, satunnaistettu monikeskus-lumevertailututkimus, jossa oli mukana 49 homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavaa 12–65-vuotiaasta potilasta. Repatha 420 mg kerran kuukaudessa yhdistettynä muihin rasva-arvoja alentaviin lääkkeisiin (esim. statiineihin, sappihappoja sitoviin aineisiin) laski merkitsevästi LDL-kolesteroli- ja ApoB-arvoja viikon 12 mittauksen perusteella lumevalmisteseeseen verrattuna ($p < 0,001$) (ks. taulukko 7). Myös muiden lipidiparametrien (kokonaiskolesterolin, ei-HDL-kolesterolin, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhteen ja ApoB/ApoA1-suhteen) muutokset osoittivat Repathan hoitotehon homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavilla potilailla.

Taulukko 7. Evolokumabin hoitovaikutukset lumevalmisteseeseen verrattuna homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavilla potilailla – prosentuaalinen muutos (keskiarvo) lähtötasosta viikolla 12 (% , 95 % CI)

Tutkimus	Annos- ohjelma	LDL- Kol (%)	Ei- HDL- Kol (%)	ApoB (%)	Kol (%)	Lp(a) (%)	VLDL- Kol (%)	HDL- Kol (%)	Trigly (%)	Kol/ HDL- Kol- suhde %	ApoB/ ApoA1- suhde %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	–32 ^b (–45, –19)	–30 ^a (–42, –18)	–23 ^b (–35, –11)	–27 ^a (–38, –16)	–12 (–25, 2)	–44 (–128, 40)	–0,1 (–9, 9)	0,3 (–15, 16)	–26 ^a (–38, –14)	–28 ^a (–39, –17)

Lyhenteet: HoFH = homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, QM = kerran kuukaudessa,

^a nimellinen p-arvo < 0,001 lumevalmisteseeseen verrattuna, ^b p-arvo < 0,001 lumevalmisteseeseen verrattuna.

Pitkäaikainen teho homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa

TAUSSIG-tutkimuksessa pitkäaikaishoitona annetun Repathan hoitoteho oli pitkäkestoinen. Tästä oli osoituksena noin 20–30 prosentin lasku LDL-kolesteroliarvossa homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavilla potilailla, jotka eivät saaneet afereesihoitoa, ja noin 10–30 prosentin lasku afereesihoitoa saavilla homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavilla potilailla (ks. taulukko 8). Myös muiden lipidiparametrien (kokonaiskolesterolin, ApoB:n, ei-HDL-kolesterolin, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhteen ja ApoB/ApoA1-suhteen) muutokset osoittivat, että pitkäaikaisen Repatha-hoidon teho on pitkäkestoinen homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavilla potilailla. LDL-kolesterolin lasku ja muiden lipidiparametrien muutokset ovat 14 nuorella (ikäjakausma ≥ 12 - < 18 vuotta) homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavalla potilaalla vertailukelpoiset koko homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavassa potilasjoukossa havaittujen muutosten kanssa.

Taulukko 8. Evolokumabin vaikutus LDL-kolesteroliin homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla – prosentuaalinen muutos lähtötasosta (keskiarvo) avoimen jatkotutkimuksen (OLE) viikkoon 216 mennessä (ja vastaava 95 % CI)

Potilas-joukko (N)	OLE viikko 12	OLE viikko 24	OLE viikko 36	OLE viikko 48	OLE viikko 96	OLE viikko 144	OLE viikko 192	OLE viikko 216
HoFH (N = 106)	-21,2 (-26,0, -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8, -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1, -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4, -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2, -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9, -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9, -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0, -14,0) (n = 68)
Ei afereesihoitoa (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)
Afereesihoito (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)

Lyhenteet: OLE = avoin jatkotutkimus (open-label extension). N (n) = Arvioitavissa olevien potilaiden lukumäärä (N) ja niiden potilaiden lukumäärä, joiden LDL-arvo oli määritetty tietyllä aikataulun mukaisella käynnillä (n) homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian (HoFH) loppuanalyysissä.

HAUSER-OLE oli 80 viikon avoin, yhden haaran monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Repathan turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa LDL-kolesterolin alentamisessa 10 vuotta täyttäneillä mutta alle 18-vuotiailla HoFH-lapsipotilailla. Tutkimukseen osallistui 12 potilasta. Potilaiden edellytettiin noudattavan vähärasvaista ruokavaliota ja saavan perushoitona rasva-arvoja alentavaa lääkettä. Kaikki tutkimukseen osallistuneet potilaat saivat Repathaa 420 mg ihon alle kerran kuukaudessa. LDL-kolesterolipitoisuuden mediaani (Q1, Q3) lähtötilanteessa oli 10,29 mmol/l (8,87; 12,28 mmol/l) [398 mg/dl (343, 475 mg/dl)]. LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalisen muutoksen mediaani (Q1, Q3) lähtötasosta viikolla 80 oli -14 % (-41, 4). LDL-kolesterolipitoisuuden pieneneminen havaittiin ensimmäisessä arvioinnissa viikolla 12 ja säilyi koko tutkimuksen ajan. Pienentyminen vaihteli välillä 12 % (-3, 32) ja 15 % (-4, 39) (mediaani (Q1, Q3)). Tulokset on esitelty laajemmin taulukossa 9.

Taulukko 9. Evolokumabin hoitovaikutukset lumevalmisteseen verrattuna homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla – prosentuaalinen muutos lähtötasosta viikolla 80 (mediaani (Q1, Q3))

Tutkimus	Annostus-ohjelma	LDL-Kol (%)	Ei-HDL-Kol (%)	ApoB (%)	Kol/HDL-Kol-suhde (%)	ApoB/ApoA1-suhde (%)
HAUSER-OLE (HoFH-lapsipotilaat)	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 = kerran kuukaudessa (ihon alle), LDL-Kol = LDL (Low Density Lipoprotein) -kolesteroli; HDL-Kol = HDL (High Density Lipoprotein) -kolesteroli, ApoB = apolipoproteiini B, ApoA1 = apolipoproteiini A1, Kol = kokonaiskolesteroli

N = satunnaistettujen ja annoksen saaneiden potilaiden määrä välianalyysijoukossa

Vaikutus ateroskleroottisen sairauden taakkaan

Kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa 78 viikon lumevertailututkimuksessa arvioitiin 420 mg:n annoksina kerran kuukaudessa annetun Repathan vaikutuksia ateroskleroottisen sairauden taakkaan suonensisäisellä kaikukuvauksella (IVUS) mitattuna. Tutkimuksessa oli mukana 968 sepelvaltimotautia sairastavaa potilasta, jotka saivat vakaana perushoitona optimaalista statiinihoitoa. Repatha vähensi sekä aterooman prosentuaalista osuutta suonen seinämässä (PAV; 1,01 % [95 prosenttin luottamusväli (95 % CI) 0,64–1,38], $p < 0,0001$) että ateroomamassan kokonaistilavuutta (TAV; 4,89 mm³ [95 % CI 2,53–7,25], $p < 0,0001$) lumevalmisteseen verrattuna. Aterooman prosentuaalisen osuuden perusteella mitattuna ateroskleroosin vähenemistä havaittiin

64,3 prosentilla (95 % CI 59,6–68,7) Repathaa saaneista ja 47,3 prosentilla (95 % CI 42,6–52,0) lumevalmistetta saaneista potilaista. Kokonaistilavuuden perusteella mitattuna ateroskleroosin vähenemistä havaittiin 61,5 prosentilla (95 % CI 56,7–66,0) Repathaa saaneista ja 48,9 prosentilla (95 % CI 44,2–53,7) lumevalmistetta saaneista potilaista. Tutkimuksessa ei selvitetty korrelaatiota ateroskleroottisen sairauden lievittymisen ja sydän- ja verisuonitautitapahtumien välillä.

Vaikutus sepelvaltimoiden ateroskleroottisten plakkien morfologiaan

Repathan (420 mg kerran kuukaudessa) vaikutuksia sepelvaltimoiden ateroskleroottisiin plakkeihin arvioitiin valokerroskuvauksella (OCT) kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumekontrolloidussa 52 viikon mittaisessa tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistuneiden aikuispotilaiden hoito aloitettiin 7 vuorokauden kuluessa ST-nousuttoman äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän (NSTEMI) ilmenemisestä. Potilailla oli käytössä suurin siedetty statiiniannos. Ensisijaisena päätetapahtumana oli sidekudoskaton pienimmän paksuuden absoluuttinen muutos lähtötilanteeseen verrattuna vastaavassa valtimosegmentissä. Muutos laskettiin pienimpien neliösummien keskiarvona (95 % CI). Paksuus lisääntyi lähtötilanteeseen verrattuna Repatha-ryhmässä 42,7 µm (32,4–53,1) ja lumeryhmässä 21,5 µm (10,9–32,1), eli ero lumevalmisteseen oli 21,2 µm (4,7–37,7) ($p = 0,015$; 38 %:n ero [$p = 0,041$]). Toissijaisina löydöksiä raportoitiin hoitoryhmien välisiä eroja, kuten sidekudoskaton pienimmän paksuuden keskiarvon muutos (kasvua 32,5 µm [12,7–52,4]; $p = 0,016$) ja maksimaalisen lipidikaaren absoluuttinen muutos (-26° [-49,6...-2,4]; $p = 0,041$).

Sydän- ja verisuonisairauksien riskin pienentäminen aikuisilla, joilla on todettu ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus

Repathan hoitotulostutkimus (FOURIER) oli satunnaistettu, tapahtumaohjattu kaksoissokkoututkimus, jossa oli mukana 27 564 tutkittavaa, joiden ikäjakauma oli 40–86 vuotta (keski-ikä 62,5 vuotta) ja joilla oli todettu ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus: 81 prosentilla oli ollut sydäninfarktitaapahtuma ja 19 prosentilla aivohalvaustapahtuma ja 13 prosentilla oli perifeerinen valtimosairaus. Yli 99 % potilaista sai kohtalaisen tai suuren intensiteetin statiinia ja vähintään yhtä muuta sydän- ja verisuonisairauksien lääkettä, kuten verihiutaleiden estäjiä, beetasalpaajia, angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. LDL-kolesterolipitoisuuden mediaani (Q1, Q3) lähtötilanteessa oli 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). Absoluuttinen sydän- ja verisuonisairauksien riski oli tasapainossa hoitoryhmien välillä, ja indeksitapahtuman lisäksi kaikilla potilailla oli vähintään yksi merkittävä tai kaksi vähäisempää sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijää: 80 prosentilla oli hypertensio, 36 prosentilla oli diabetes ja 28 % tupakoi päivittäin. Potilaat jaettiin satunnaistetusti suhteessa 1:1 joko Repathaa (140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa) tai vastaavaa lumevalmistetta saavaan ryhmään. Potilaiden seuranta-ajan keskiarvo oli 26 kuukautta.

LDL-kolesteroliarvon huomattava alenema säilyi koko tutkimuksen ajan. Saavutettu LDL-kolesterolipitoisuuden mediaani oli 0,8–0,9 mmol/l jokaisessa mittauksessa, ja 25 prosentilla potilaista LDL-kolesterolipitoisuus oli alle 0,5 mmol/l. Saavutetuista hyvin alhaisista LDL-kolesteroliarvoista huolimatta uusia turvallisuusongelmia ei havaittu (ks. kohta 4.8). Uusien diabetestapausten ja kognitiivisten tapahtumien esiintymistiheys oli samalla tasolla potilailla, joiden LDL-kolesterolipitoisuus oli < 0,65 mmol/l, kuin niillä, joiden LDL-kolesteroliarvo oli korkeampi.

Repatha pienensi merkittävästi sydän- ja verisuonitautitapahtumien riskiä, jonka kriteerinä oli aika ensimmäiseen sydän- ja verisuonitautikuolemaan, sydäninfarktiin, aivohalvaukseen, sepelvaltimoiden revaskularisaatioon tai epästabiliin angina pectoriksesta johtuvaan sairaalahoitoon (ks. taulukko 10). Ensisijaisen päätetapahtuman ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien yhdistelmän Kaplan–Meier-kuvaajat erosivat toisistaan noin 5 kuukauden kohdalla (ks. kuva 1, kolmen vuoden Kaplan–Meier-kuvaaja MACE-tapahtumista). Yhdistettyjen MACE-tapahtumien (sydän- ja verisuonitautikuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus) suhteellinen riski pieneni merkitsevästi, 20 %. Hoitovaikutus oli yhdenmukainen kaikissa alaryhmissä (joihin kuuluivat ikä, sairaustyyppi, LDL-kolesterolin lähtöarvo, statiinin intensiteetti lähtötilanteessa, etsetimibin käyttö ja diabetes), ja se perustui sydäninfarktiin, aivohalvaukseen ja sepelvaltimoiden revaskularisaation riskin pienenemiseen.

Sydän- ja verisuonitautikuolleisuudessa tai kokonaiskuolleisuudessa ei havaittu merkitsevää eroa, mutta tällaisen eron osoittaminen ei ollut tutkimusasetelman tavoitteena.

Taulukko 10. Evolokumabin vaikutus merkittäviin sydän- ja verisuonitautitapahtumiin

	Lume (N = 13 780) n (%)	Evolokumabi (N = 13 784) n (%)	Vaarasuhde (HR)^a (95 % CI)	p-arvo^b
MACE+ (MACE, sepelvaltimoiden revaskularisaatio tai epästabiiilista angina pectoriksesta johtuva sairaalahoito)	1563 (11,34)	1344 (9,75)	0,85 (0,79–0,92)	< 0,0001
MACE (sydän- ja verisuonitautikuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus)	1013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73–0,88)	< 0,0001
Sydän- ja verisuonitautikuolema	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88–1,25)	0,62
Kuolleisuus, kaikki kuolinsyyt	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91–1,19)	0,54
Sydäninfarkti (kuolemaan johtanut tai muu)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65–0,82)	< 0,0001 ^c
Aivohalvaus (kuolemaan johtanut tai muu) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66–0,95)	0,0101 ^c
Sepelvaltimoiden revaskularisaatio	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71–0,86)	< 0,0001 ^c
Epästabiilista angina pectoriksesta johtuva sairaalahoito ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82–1,18)	0,89

^a Perustuu Coxin malliin ositettuna vuorovaikutteisen äänipalvelujärjestelmän (Interactive Voice Response System, IVRS) kautta kerättyjen, satunnaistamisen osituksessa käytettyjen tekijöiden mukaan.

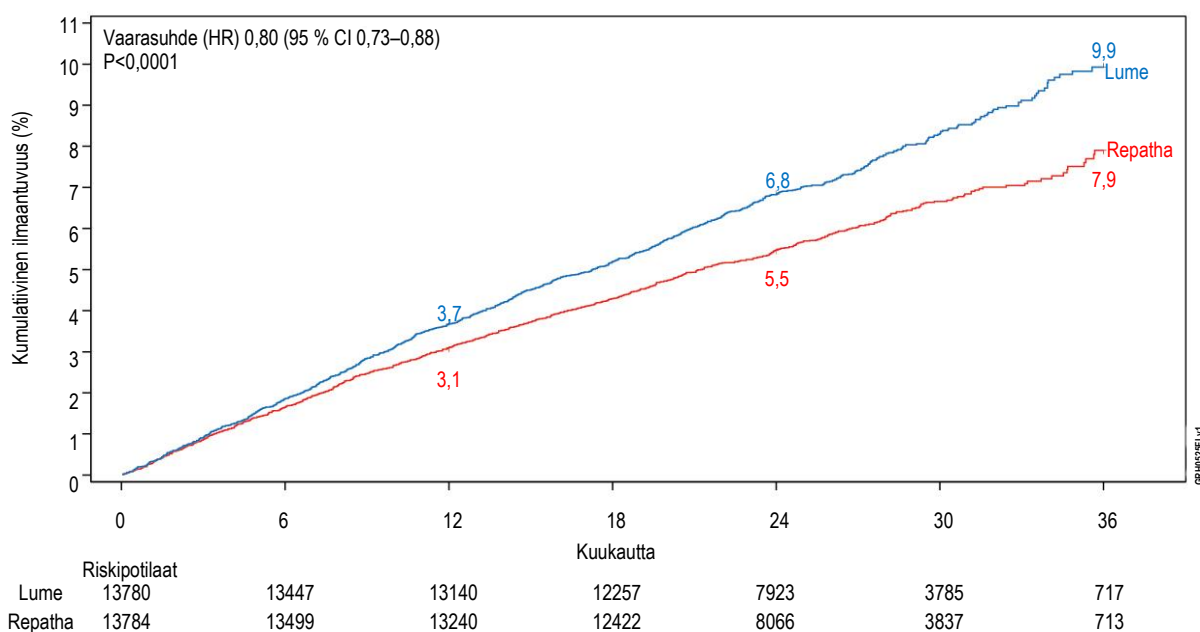
^b Kaksisuuntainen logrank-testi ositettuna IVRS-järjestelmän kautta kerättyjen, satunnaistamisen osituksessa käytettyjen tekijöiden mukaan.

^c Nimellinen merkitsevyys.

^d Hoidon vaikutus aivohalvauksiin perustui iskeemisen aivohalvauksen riskin pienenemiseen; sillä ei ollut vaikutusta verenvuodon aiheuttamaan eikä määrittämättömään aivohalvaukseen.

^e Aika epästabiiilista angina pectoriksesta johtuvaan sairaalahoitoon arvioitiin *ad hoc*.

Kuva 1. Aika MACE-tapahtumaan (sydän- ja verisuonitautikuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus), 3 vuoden Kaplan–Meier



FOURIER OLE (FOURIER avoin jatkotutkimus) koostui kahdesta avoimesta yhden haaran monikeskustutkimuksesta (tutkimus 1 ja tutkimus 2), joissa arvioitiin Repathan pitkäaikaista turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa potilailla, joilla oli todettu sydän- ja verisuonisairaus ja jotka olivat loppuun asti mukana FOURIER-tutkimuksessa. Mukaan otetut potilaat saivat Repathaa joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa noin 5 vuoden ajan. Samalla jatkettiin kohtalaisen (22,2 %:lla potilaista) tai suuren intensiteetin (74,8 %:lla potilaista) perushoitoa statiinilla. Tutkimuksessa 1 vähintään yhden Repatha-annoksen saaneista 5 031 potilaasta 2 499 oli saanut FOURIER-tutkimuksessa Repathaa ja 2 532 potilasta lumevalmistetta. Tutkimuksessa 2 vähintään yhden Repatha-annoksen saaneista 1 599 potilaasta 854 oli saanut FOURIER-tutkimuksessa Repathaa ja 745 potilasta lumevalmistetta. Kun tutkimukset 1 ja 2 päättyivät, Repatha-kokonaisaltistus oli FOURIER-tutkimuksessa Repatha-hoitoon satunnaistetuilla tutkimuksen 1 potilailla enimmillään 8,4 vuotta (mediaani 85,4 kuukautta) ja tutkimuksen 2 potilailla enimmillään 8,0 vuotta (mediaani 80,2 kuukautta) ja vastaavasti FOURIER-tutkimuksessa lumeryhmään satunnaistetuilla tutkimuksen 1 potilailla enimmillään 5,25 vuotta (mediaani 60,0 kuukautta) ja tutkimuksen 2 potilailla enimmillään 4,9 vuotta (mediaani 55,1 kuukautta).

Tutkimusten 1 ja 2 yhdistettyjen tulosten mukaan 72,4 %:lla (n = 4 802) potilaista saavutettu alhaisin lähtötason jälkeinen LDL-kolesteroliarvo oli < 0,65 mmol/l (25 mg/dl), 87,0 % (n = 5 765) potilaista saavutti LDL-kolesteroliarvon < 1,03 mmol/l (40 mg/dl), ja 11,9 %:lla (n = 792) potilaista kaikkien lähtötason jälkeisten LDL-kolesterolimittausten arvo oli $\geq$ 1,03 mmol/l (40 mg/dl). Kun tarkastellaan potilaita, jotka saavuttivat lähtötilanteen jälkeen alhaisen LDL-kolesteroliarvon (< 0,65 mmol/l [25 mg/dl] tai < 1,03 mmol/l [40 mg/dl]), hoidon aikaisia haittatapahtumia ilmeni kaiken kaikkiaan 80,0 %:lla potilaista, jotka saavuttivat LDL-kolesteroliarvon < 0,65 mmol/l (25 mg/dl), ja 82,7 %:lla potilaista, jotka saavuttivat LDL-kolesteroliarvon < 1,03 mmol/l (40 mg/dl). Vastaava ilmaantuvuusluku oli 85,0 % potilailla, joiden LDL-kolesteroliarvo oli $\geq$ 1,03 mmol/l (40 mg/dl). Hoidon aikana ilmeni vakavia haittatapahtumia kaiken kaikkiaan 37,7 %:lla niistä potilaista, jotka saavuttivat LDL-kolesteroliarvon < 0,65 mmol/l (25 mg/dl), ja 40,0 %:lla niistä potilaista, jotka saavuttivat LDL-kolesteroliarvon < 1,03 mmol/l (40 mg/dl). Vastaava ilmaantuvuusluku oli 41,5 % potilailla, joiden LDL-kolesteroliarvo oli $\geq$ 1,03 mmol/l (40 mg/dl).

LDL-kolesteroliarvon prosentuaalinen pieneneminen (keskiarvo) lähtötasosta pysyi vakaana avoimessa jatkotutkimusvaiheessa: tutkimuksessa 1 vaihteluväli oli 53,4–59,1 %, ja tutkimuksessa 2 se oli 62,5–67,2 % riippumatta siitä, mihin hoitoryhmään potilas oli FOURIER-tutkimuksessa alun perin satunnaistettu. Tämä vaikuttaisi olevan syynä siihen, että todettujen eksploratiivisten yhdistettyjen sydän- ja verisuonitautien päätetapahtumien (sydän- ja verisuonitautikuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) ilmaantuvuus oli numeerisesti pienempi potilailla, jotka saivat Repathaa sekä FOURIER- että FOURIER OLE -tutkimuksessa, kuin potilailla, jotka saivat FOURIER-tutkimuksessa lumevalmistetta ja FOURIER OLE -tutkimuksessa Repathaa.

Kaiken kaikkiaan näissä tutkimuksissa ei tunnistettu uusia turvallisuuslöydöksiä.

Vaikutus LDL-kolesteroliin äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän (ACS) akuutissa vaiheessa

EVOPACS oli yhdessä maassa tehty, 8 viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu, satunnaistettu monikeskus-lumevertailututkimus, jossa oli mukana 308 äkillistä sepelvaltimo-oireyhtymää sairastavaa potilasta, joilla evolokumabihoito aloitettiin sairaalassa 24–72 tunnin sisällä oireiden ilmenemisestä.

Jos potilaat eivät ennen seulontaa saaneet statiinihoitoa tai saivat muuta statiinihoitoa kuin 40 mg atorvastatiinia, hoito lopetettiin ja aloitettiin hoito 40 mg:n atorvastatiiniannoksella kerran vuorokaudessa. Satunnaistaminen ositettiin tutkimuskeskuksen mukaan ja sen mukaan, oliko potilaalla vakaa statiinihoito $\geq$ 4 viikkoa ennen potilaan ottamista tutkimukseen. Suurimmalla osalla tutkittavista (241 [78 %]) ei ollut vakaata statiinihoitoa $\geq$ 4 viikon ajan ennen seulontaa, eikä suurimmalla osalla (235 [76 %]) ollut statiinihoitoa lähtötilanteessa. Viikkoon 4 mennessä 281 (97 %) tutkittavaa sai suuren intensiteetin statiinia. Kerran kuukaudessa annettu 420 mg:n annos evolokumabia pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta merkitsevästi lähtötasosta viikkoon 8 mennessä lumevalmisteseen verrattuna (p < 0,001). Laskennallinen LDL-kolesteroliarvo oli pienentynyt lähtötasosta viikolla 8

evolokumabiryhmässä 77,1 % (15,8 %) (keskiarvo (SD)) ja lumevalmistetta saaneessa ryhmässä 35,4 % (26,6 %). Pienimpien neliösummien (LS) keskiarvojen ero (95 % CI) oli 40,7 % (36,2–45,2 %). Lähtötilanteen LDL-kolesteroliarvot olivat 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) evolokumabiryhmässä ja 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) lumevalmistetta saaneessa ryhmässä. LDL-kolesteroliarvojen pieneneminen tässä tutkimuksessa oli yhdenmukaista aiempien tutkimusten kanssa, joissa evolokumabia annettiin vakaan lipidilääkityksen lisäksi. Sen osoittivat tämän tutkimuksen viikolla 8 mitatut hoitoa saaneiden LDL-kolesterolitasot (kuvastaen suuren intensiteetin statiinihoidon vaikutuksen vakiintumista molemmissa hoitohaaroissa). LDL-kolesterolitasot olivat 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) evolokumabia ja atorvastatiinia saaneessa ryhmässä ja 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) lumevalmistetta ja atorvastatiinia saaneessa ryhmässä.

Evolokumabin vaikutukset tässä potilasjoukossa olivat yhdenmukaisia aiemmissa evolokumabin kliinisen kehitysohjelman tutkimuksissa havaittujen vaikutusten kanssa eikä uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita havaittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Kun terveille aikuisille annettiin evolokumabia 140 mg tai 420 mg kerta-annoksena ihon alle, seerumin huippupitoisuuksien mediaani saavutettiin 3–4 vuorokaudessa. Ihon alle annetun 140 mg:n kerta-annoksen jälkeen C_{max} -arvojen keskiarvo (SD) oli 13,0 (10,4) µg/ml ja AUC_{last} -arvojen keskiarvo (SD) 96,5 (78,7) vrk•µg/ml. Ihon alle annetun 420 mg:n kerta-annoksen jälkeen C_{max} -keskiarvo (SD) oli 46,0 (17,2) µg/ml ja AUC_{last} -keskiarvo (SD) 842 (333) vrk•µg/ml. Kolme ihon alle annettua 140 mg:n annosta olivat biologisesti samanarvoiset yhden ihon alle annetun 420 mg:n annoksen kanssa. Farmakokineettisistä malleista määritetty absoluuttinen hyötyosuus oli 72 % ihon alle annetun annoksen jälkeen.

Kun evolokumabia annettiin 420 mg kerta-annoksena laskimoon, vakaan tilan aikaisen jakautumistilavuuden keskiarvon (SD) arvioitiin olevan 3,3 (0,5) litraa, mikä viittaa siihen, että evolokumabin jakautuminen kudoksiin on vähäistä.

Biotransformaatio

Evolokumabi muodostuu yksinomaan aminohapoista ja hiilihydraateista luontaisen immunoglobuliinin tavoin, joten se ei todennäköisesti eliminoidu metaboloitumalla maksassa. Se metaboloituu ja eliminoiduu todennäköisesti immunoglobuliinipuhdistuman reittejä pitkin ja pilkkoutuu pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Evolokumabin efektiivisen puoliintumisajan arvioitiin olevan 11–17 vuorokautta.

Systeeminen evolokumabialtistus oli suuria statiiniannoksia saavilla primaarista hyperkolesterolemiaa tai sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavilla potilailla hieman pienempi kuin pieniä tai kohtalaisia statiiniannoksia saavilla (AUC_{last} -arvojen suhde 0,74 [90 % CI 0,29–1,9]). Puhdistuman suureneminen noin 20 % johtuu osittain siitä, että statiinit suurentavat PCSK9-pitoisuutta. Tämä ei heikentänyt evolokumabin farmakodynaamista vaikutusta lipideihin. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu huomattavia eroja seerumin evolokumabipitoisuuksissa (ei-familiaalista tai familiaalista) hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla, jotka käyttivät samanaikaisesti statiineja.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Laskimoon annetun 420 mg:n kerta-annoksen jälkeen systeemisen puhdistuman keskiarvon (SD) arvioitiin olevan 12 (2) ml/h. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin toistuvia annoksia ihon alle 12 viikon ajan, lääkeainealtistus suureni suoraan suhteessa annokseen, kun annos oli 140 mg tai suurempi. Seerumin jäännöspitoisuuksissa havaittiin noin 2–3-kertainen kumuloituminen annettaessa

140 mg:n annoksia kahden viikon välein ($C_{\min}$ (SD) 7,21 (6,6)) tai 420 mg:n annoksia kerran kuukaudessa ($C_{\min}$ (SD) 11,2 (10,8)), ja jäännöspitoisuudet seerumissa lähenivät vakaata tilaa, kun hoito oli kestänyt 12 viikkoa.

Seerumin lääkeainepitoisuuksissa ei havaittu ajasta riippuvia muutoksia 124 viikon jakson aikana.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista. Evolokumabin kliinisten tutkimusten tulosten perusteella evolokumabin farmakokinetiikassa ei havaittu eroa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja niiden potilaiden välillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla 18 potilaalla oli joko normaali munuaisten toiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [$eGFR$] ≥ 90 ml/min/1,73 m², n = 6), vaikea munuaisten vajaatoiminta ($eGFR$ 15–29 ml/min/1,73 m², n = 6) tai hemodialyysillä hoidettava loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (n = 6), arvioitu altistus sitoutumattomalle evolokumabille ihon alle annetun 140 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli $C_{\max}$ -arvon perusteella 30 % pienempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja 45 % pienempi hemodialyysillä hoidettavaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. AUC_{last} -arvon perusteella arvioitu altistus oli noin 24 % pienempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja noin 45 % pienempi hemodialyysillä hoidettavaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla.

Farmakokineettisten erojen tarkat syyt eivät ole tiedossa, mutta nämä erot eivät selity potilaiden painoeroilla. Tulosten tulkinnassa on syytä huomioida eräitä tekijöitä, mukaan lukien pieni otoskoko sekä tutkittavien välinen suuri vaihtelu. Evolokumabin farmakodynamiikka ja turvallisuus olivat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla samanlaiset kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali, eikä LDL-kolesteroliarvon laskussa havaittu kliinisesti merkittäviä eroja. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa vaikean munuaisten vajaatoiminnan tai hemodialyysillä hoidettavan loppuvaiheen munuaissairauden vuoksi.

Maksan vajaatoiminta

Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) ei vaadi annoksen muuttamista. Evolokumabia annettiin 140 mg:n kerta-annoksina ihon alle 8 potilaalle, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, 8 potilaalle, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta, ja 8 terveelle tutkittavalle.

Evolokumabialtistuksen havaittiin olevan noin 40–50 % pienempi kuin terveillä tutkittavilla. PCSK9:n lähtötason ja PCSK9:n neutraloitumisasteen ja neutraloitumiseen kuluvan ajan havaittiin kuitenkin olevan lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samanlaiset kuin terveillä tutkittavilla. Tämän seurauksena myös LDL-kolesterolipitoisuuden absoluuttiseen laskuun kuluva aika ja laskun laajuus olivat samanlaiset. Evolokumabia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.4).

Paino

Paino oli merkittävä kovariaatti populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Se vaikutti evolokumabin jäännöspitoisuuksiin, mutta LDL-kolesteroliarvon laskuun sillä ei ollut vaikutusta. Kun evolokumabia annettiin toistuvina annoksina 140 mg ihon alle 2 viikon välein, viikon 12 jäännöspitoisuus oli 69 kg painavien potilaiden ryhmässä 147 % suurempi ja 93 kg painavien ryhmässä 70 % pienempi kuin tyypillisellä 81 kg painavalla tutkittavalla todettu jäännöspitoisuus. Painon vaikutus oli vähäisempi, kun evolokumabia annettiin toistuvina annoksina 420 mg ihon alle kerran kuukaudessa.

Muut erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettiset analyysit viittaavat siihen, ettei annostusta tarvitse muuttaa iän, etnisen taustan eikä sukupuolen perusteella. Potilaan paino vaikutti evolokumabin farmakokinetiikkaan, mutta sillä ei ollut havaittavaa vaikutusta LDL-kolesteroliarvon laskuun. Siksi annosta ei tarvitse muuttaa potilaan painon perusteella.

Repathan farmakokinetiikkaa arvioitiin 103:lla heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavalla 10 vuotta täyttäneellä mutta alle 18-vuotiaalla lapsipotilaalla (HAUSER-RCT). Kun Repathaa oli annettu kerran kuukaudessa 420 mg ihon alle, seerumin keskimääräinen (SD) jäännöspitoisuus viikolla 12 oli 22,4 (14,7) mikrog/ml, viikolla 22 64,9 (34,4) mikrog/ml ja viikolla 24 25,8 (19,2) mikrog/ml. Repathan farmakokinetiikkaa arvioitiin 12:lla homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavalla 10 vuotta täyttäneellä mutta alle 18-vuotiaalla lapsipotilaalla (HAUSER-OLE). Kun Repathaa oli annettu kerran kuukaudessa 420 mg ihon alle, seerumin keskimääräinen (SD) jäännöspitoisuus viikolla 12 oli 20,3 (14,6) mikrog/ml ja viikolla 80 17,6 (28,6) mikrog/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Evolokumabi ei ollut karsinogeeninen hamstereille altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin evolokumabia 420 mg kerran kuukaudessa saavien potilaiden altistus. Evolokumabin mutageenisuutta ei ole arvioitu.

Hamstereilla ja jaavanmakakeilla ei havaittu urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin evolokumabia 420 mg kerran kuukaudessa saavien potilaiden altistus.

Jaavanmakakeilla ei havaittu alkion- tai sikiönkehitykseen eikä postnataaliseen kehitykseen (6 kuukauden ikään asti) kohdistuvia vaikutuksia altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin evolokumabia 420 mg kerran kuukaudessa saavien potilaiden altistus.

Lukuun ottamatta T-soluista riippuvaisen vasta-ainevasteen heikkenemistä kolmen kuukauden ajan evolokumabia saaneilla KLH:lla (keyhole limpet haemocyanin) immunisoiduilla jaavanmakakeilla, haittavaikutuksia ei havaittu hamstereilla (enintään 3 kuukautta) eikä jaavanmakakeilla (enintään 6 kuukautta), kun altistustasot olivat huomattavasti suurempia kuin evolokumabia 420 mg kerran kuukaudessa saavien potilaiden altistus. Tavoiteltu farmakologinen vaikutus eli seerumin LDL-kolesteroli- ja kokonaiskolesterolipitoisuuden pieneneminen tuli esiin näissä tutkimuksissa, ja arvot palautuivat ennalleen hoidon lopettamisen jälkeen.

Jaavanmakakeilla, jotka saivat evolokumabia yhdessä rosuvastatiinin kanssa 3 kuukauden ajan, ei havaittu haittavaikutuksia altistustasoilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin evolokumabia 420 mg kerran kuukaudessa saavien potilaiden altistus. Seerumin LDL-kolesteroli- ja kokonaiskolesterolipitoisuuden lasku oli selvempi kuin aikaisemmin, kun evolokumabia annettiin yksinään, ja arvot palautuivat ennalleen hoidon lopettamisen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Prolini
Väkevä etikkahappo
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

3 vuotta.

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

3 vuotta.

Repatha 420 mg injektioneste, liuos, sylinteriampulli

2 vuotta.

Kun Repatha on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) alkuperäispakkauksessa, ja se on käytettävä 1 kuukauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätä.

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Repatha 420 mg injektioneste, liuos, sylinteriampulli

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1 ml liuosta kertakäyttöisessä esitäytetyssä ruiskussa, joka on valmistettu tyypin I lasista ja jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu 27 G:n neula.

Esitäytetyn ruiskun neulansuojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista (lateksin johdannainen, ks. kohta 4.4).

Pakkauksessa on yksi esitäytetty ruisku.

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

1 ml liuosta kertakäyttöisessä esitäytetyssä kynässä, joka on valmistettu tyypin I lasista ja jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu 27 G:n neula.

Pakkauskoot: yksi, kaksi tai kolme esitäytettyä kynää tai kerrannaispakkaus, jossa on 6 (3 pakkausta, kussakin 2) esitäytettyä kynää.

Repatha 420 mg injektioneste, liuos, sylinteriampulli

3,5 ml liuosta kertakäyttöisessä sylinteriampullissa, joka on valmistettu syklisestä polyolefiinimuovista ja jossa on elastomeerinen väliseinä ja mäntä (valmisteen kanssa kosketuksissa)

olevat materiaalit) sekä hartsitulppa. Esitäytetty sylinteriampulli on kiinnitetty teleskooppiruuvilaitteeseen. Sylinteriampulliosa on samassa pakkauksessa annostelulaitteen kanssa. Nestereitti annostelulaitteen sisällä on valmistettu ruostumattomasta teräksestä ja dietyyliheksyyliiftalaattia (DEHP) sisältämättömästä polyvinyylikloridista (PVC), ja siinä on ruostumattomasta teräksestä valmistettu 29 G:n neula. Annostelulaitteessa on sinkki-hopeaoksidiparistot, ja laitteeseen on kiinnitetty polyesteriteipistä valmistettu kiinnikelaastari, jossa liima-aineena on akrylaatti. Annostelulaite on tarkoitettu käyttäväksi vain pakkauksessa mukana olevan 3,5 ml:n esitäytetyn sylinteriampullin kanssa.

Pakkauksessa on yksi sylinteriampulli ja automatisoitu miniannostelija tai kolme sylinteriampullia ja automatisoitua miniannostelijaa (kerrannaispakkaus 3 x 1).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos on tarkistettava ennen käyttöä. Liuosta ei saa injisoida, jos siinä on hiukkasia tai se on sameaa tai sen väri on muuttunut. Jotta pistos olisi miellyttävämpi, lääkevalmisteen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) ennen pistämistä. Koko sisältö injisoidaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/15/1016/001 – 1 esitäytetty ruisku

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/15/1016/002 – 1 esitäytetty kynä

EU/1/15/1016/003 – 2 esitäytettyä kynää

EU/1/15/1016/004 – 3 esitäytettyä kynää

EU/1/15/1016/005 – 6 (3 x 2) esitäytettyä kynää (kerrannaispakkaus)

Repatha 420 mg injektioneste, liuos, sylinteriampulli

EU/1/15/1016/006 – 1 sylinteriampulli ja automatisoitu miniannostelija samassa pakkauksessa

EU/1/15/1016/007 – 3 (3 x 1) sylinteriampullia ja automatisoitua miniannostelijaa (kerrannaispakkaus)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. heinäkuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. huhtikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT
VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
evolokumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 140 mg evolokumabia 1 millilitrassa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Proliini, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.
1 esitäytetty ruisku.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sisältää lateksia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1016/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repatha 140 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ESITÄYTETYN RUISKUN MUOVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repatha 140 mg injektioneste, liuos
evolocumab

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Amgen Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Repatha 140 mg injektioneste
evolocumab
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
evolokumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 140 mg evolokumabia 1 millilitrassa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Proliini, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

1 SureClick esitäytetty kynä.

2 SureClick esitäytettyä kynää.

3 SureClick esitäytettyä kynää.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1016/002

EU/1/15/1016/003

EU/1/15/1016/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Repatha 140 mg kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (sisältää sinisellä kehystetyn alueen)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
evolokumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 140 mg evolokumabia 1 millilitrassa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Proliini, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

Kerrannaispakkaus: 6 (3 pakkausta, kussakin 2) SureClick esitäytettyä kynää.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1016/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repatha 140 mg kynä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN SISÄKOTELO (ilman sinisellä kehystettyä aluetta)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
evolokumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 140 mg evolokumabia 1 millilitrassa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Proliini, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

2 SureClick esitäytettyä kynää. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1016/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repatha 140 mg kynä

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Repatha 140 mg injektioneste
evolocumab
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**AUTOMATISOIDUN MINIANNOSTELIJAN KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repatha 420 mg injektioneste, liuos, sylinteriampulli
evolokumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi sylinteriampulli sisältää 420 mg evolokumabia 3,5 millilitrassa liuosta (120 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Proliini, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

1 sylinteriampulli ja automatisoitu miniannostelija.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1016/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repatha 420 mg sylinteriampulli

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (sisältää sinisellä kehystetyn alueen)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repatha 420 mg injektioneste, liuos, sylinteriampulli
evolokumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi sylinteriampulli sisältää 420 mg evolokumabia 3,5 millilitrassa liuosta (120 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Proliini, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

Kerrannaispakkaus: 3 (3 pakkausta, kussakin 1) sylinteriampullia ja automatisoitua miniannostelijaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1016/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repatha 420 mg sylinteriampulli

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN SISÄKOTELO (ilman sinisellä kehystettyä aluetta)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repatha 420 mg injektioneste, liuos, sylinteriampulli
evolokumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi sylinteriampulli sisältää 420 mg evolokumabia 3,5 millilitrassa liuosta (120 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Proliini, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

1 sylinteriampulli ja automatisoitu miniannostelija. Osa kerrannaispakkausta, ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1016/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repatha 420 mg sylinteriampulli

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
SYLINTERIAMPULLIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Repatha 420 mg injektioneste
evolocumab
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku evolokumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämän pakkausselosteen varoitukset ja ohjeet on kirjoitettu lääkkeen ottavan henkilön luettavaksi. Jos kuitenkin olet vanhempi tai muu hoitaja ja vastaat lääkkeen antamisesta jollekulle toiselle, esimerkiksi lapselle, huomioi se, kun sovellat näitä ohjeita.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Repatha on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Repatha-valmistetta
3. Miten Repatha-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Repatha-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Repatha on ja mihin sitä käytetään

Mitä Repatha on ja kuinka se vaikuttaa

Repatha on lääke, joka pienentää tietyntyyppisen rasva-aineen eli niin kutsutun ”pahan” kolesterolin määrää veressä.

Repatha-valmisteen vaikuttava aine on evolokumabi, joka on monoklonaalinen vasta-aine (eräänlainen erikoistunut proteiini, joka kiinnittyy elimistössä olevaan kohdeaineeseen). Evolokumabi on suunniteltu siten, että se kiinnittyy PCSK9:ksi kutsuttuun aineeseen, joka heikentää maksan kykyä sitoa kolesterolia. Kiinnittymällä PCSK9:ään evolokumabi estää sen toiminnan, mikä lisää kolesterolin siirtymistä maksaan ja pienentää samalla kolesterolin määrää veressä.

Mihin Repatha-valmistetta käytetään

Repatha-valmistetta käytetään kolesteroliarvoja alentavan ruokavalion ohella:

- aikuisille, joiden veren kolesteroliarvo on liian korkea (tavallinen eli primaarinen [heterotsygoottinen familiaalinen ja ei-familiaalinen] hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen veren rasva-aineenvaihdunnan häiriö eli dyslipidemia). Sitä annetaan:
 - yhdessä statiinin tai muun kolesteroliarvoa alentavan lääkityksen kanssa, ellei suurin statiiniannos laske kolesteroliarvoa riittävästi.
 - yksinään tai yhdessä muiden kolesteroliarvoa alentavien lääkkeiden kanssa, jos statiinit eivät tehoa riittävän hyvin tai niitä ei voida käyttää.
- 10 vuotta täyttäneille lapsille, joiden veren korkea kolesteroliarvo johtuu perinnöllisestä sairaudesta (heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia). Sitä annetaan yksinään tai yhdessä muiden kolesteroliarvoa alentavien hoitojen kanssa.

- aikuisille tai 10 vuotta täyttäneille lapsille, joiden veren korkea kolesteroliarvo johtuu perinnöllisestä sairaudesta (homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia). Sitä annetaan yhdessä muiden kolesteroliarvoa alentavien hoitojen kanssa.
- aikuisille, joiden veren kolesteroliarvo on liian korkea ja joilla on todettu ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus (aikaisempi sydänkohtaus tai aivohalvaus tai verisuonisairauksia). Sitä annetaan:
 - yhdessä statiinin tai muun kolesteroliarvoa alentavan lääkityksen kanssa, ellei suurin statiiniannos laske kolesteroliarvoa riittävästi.
 - yksinään tai yhdessä muiden kolesteroliarvoa alentavien lääkkeiden kanssa, jos statiinit eivät tehoa riittävän hyvin tai niitä ei voida käyttää.

Repatha on tarkoitettu potilaille, joiden kolesteroliarvot eivät laske riittävästi pelkän kolesteroliarvoa laskevan ruokavalion avulla. Sinun on jatkettava kolesteroliarvoa alentavaa ruokavaliotasi myös tämän lääkkeen käytön aikana. Repatha voi auttaa ehkäisemään valtimoihin muodostuvien rasvakovettumien aiheuttamia sydänkohtauksia ja aivohalvauksia (niin kutsuttuja ateroskleroottisia sydän- ja verisuonisairauksia) ja sydämen verenkiertoa parantavien toimenpiteiden tarvetta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Repatha-valmistetta

Älä käytä Repatha-valmistetta, jos olet allerginen evolokumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Repatha-valmistetta, jos sinulla on maksasairaus.

Lasisen esitäytetyn ruiskun neulansuojus on valmistettu kuivasta luonnonkumista (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita.

Tämän lääkevalmisteen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on dokumentoitava sinulle annetun valmisteen nimi ja eränumero potilastietoihisi. Myös sinun kannattaa kirjata nämä tiedot muistiin siltä varalta, että niitä kysytään sinulta myöhemmin.

Lapset ja nuoret

Repatha-valmisteen käyttöä on tutkittu 10 vuotta täyttäneiden lasten heterotsygoottisen ja homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa.

Repatha-valmistetta ei ole tutkittu alle 10-vuotiaiden lasten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Repatha

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Repatha-valmistetta ei ole tutkittu raskauden aikana. Ei tiedetä, vahingoittaako Repatha sikiötä.

Ei tiedetä, erittyykö Repatha ihmisen rintamaitoon.

On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos imetät tai harkitset imettämistä. Lääkäri auttaa sinua päättämään, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Repatha-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Repatha-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Repatha sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Repatha-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun annos riippuu perussairaudesta:

- aikuisten tavallisen hyperkolesterolemian ja sekamuotoisen veren rasva-aineenvaihdunnan häiriön hoidossa annos on joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa.
- 10 vuotta täyttäneiden lasten heterosygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa annos on joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa.
- aikuisten tai 10 vuotta täyttäneiden lasten homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa suositeltu aloitusannos on 420 mg kerran kuukaudessa. Kun hoitoa on jatkettu 12 viikkoa, lääkäri saattaa nostaa annostuksen 420 mg:aan kahden viikon välein. Jos saat myös afereesihoitoa, lääkäri saattaa aloittaa hoidon annostuksella 420 mg kahden viikon välein, jotta se osuisi samaan aikaan afereesihoitosi kanssa. Afereesi on dialyysin kaltainen toimenpide, jolla kolesterolia ja muita rasvoja poistetaan verestä.
- aikuisille, joilla on todettu ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus (aikaisempi sydänkohtaus tai aivohalvaus tai verisuonisairauksia), annos on joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa.

Repatha annetaan pistoksena eli injektiona ihon alle (subkutaanisesti).

Jos lääkäri määrää sinulle 420 mg:n annoksen, sinun on käytettävä kolme esitäytettyä ruiskua, sillä yksi esitäytetty ruisku sisältää vain 140 mg lääkettä. Kun ruiskut ovat lämmenneet huoneenlämpöisiksi, kaikki pistokset on annettava 30 minuutin aikana.

Jos lääkäri päättää, että voit itse pistää Repatha-annoksesi tai sinusta huolehtiva henkilö voi pistää ne sinulle, sinun tai Repatha-annokset pistävän henkilön on saatava opetusta Repatha-pistosten valmistelussa ja pistämisessä. Älä yritä pistää Repatha-valmistetta, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja ole neuvonut sinulle oikeaa pistotekniikkaa.

Tämän pakkausselosteen lopussa kohdassa Käyttöohjeet on yksityiskohtaiset ohjeet Repatha-valmisteen säilyttämisestä, annosten valmistelemisestä ja pistämisestä kotona.

Ennen kuin aloitat Repatha-hoidon, sinun on noudatettava ruokavaliota kolesteroliarvosi alentamiseksi. Sinun on jatkettava tätä kolesteroliarvoa alentavaa ruokavaliota myös Repatha-hoidon aikana.

Jos lääkäri on määrännyt Repatha-valmistetta yhdessä toisen kolesteroliarvoa alentavan lääkkeen kanssa, noudata lääkärin ohjeita näiden lääkkeiden yhteiskäytöstä. Lue tällöin annostusohjeet myös toisen sinulle määrätyn lääkkeen pakkausselosteesta.

Jos käytät enemmän Repatha-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos unohdat ottaa Repatha-valmistetta

Ota unohtamasi Repatha-annos heti kun voit. Ota sitten yhteyttä lääkäriin, joka neuvoo sinulle, milloin sinun pitäisi ottaa seuraava annos, ja noudata uutta aikataulua juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Influenssa (kuume, kurkkukipu, nenän vuotaminen, yskä ja vilunväristykset)
- Nuhakuume, kuten nenän vuotaminen, kurkkukipu tai nenän sivuonteloiden tulehdukset (nenänielun tai ylähengitysteiden infektiot)
- Pahoinvointi
- Selkäkipu
- Nivelkipu (nivelsärky)
- Lihaskipu
- Pistoskohdan reaktiot, kuten mustelmat, punoitus, verenvuoto, kipu tai turvotus
- Allergiset reaktiot, mukaan lukien ihottuma
- Päänsärky

Melko harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Nokkosihottuma, punaiset kutiavat paukamat iholla
- Influenssan kaltaiset oireet

Harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- Kasvojen, suun, kielen tai nielun turpoaminen (angioedeema)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Repatha-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitetyt ruisku voidaan ottaa pois jääkaapista ja antaa sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) ennen pistämistä, jotta pistos olisi miellyttävämpi. Kun Repatha on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) alkuperäispakkauksessa, ja se on käytettävä 1 kuukauden kuluessa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että se on värjäytynyttä tai siinä on suuria paakkuja, hiutaleita tai värillisiä hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Repatha sisältää

- Vaikuttava aine on evolokumabi. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 140 mg evolokumabia 1 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat proliini, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Repatha on kirkas tai opalisoiva, väritön tai kellertävä liuos, eikä siinä ole käytännöllisesti katsoen lainkaan hiukkasia.

Pakkauksessa on yksi kertakäyttöinen esitäytetty ruisku.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

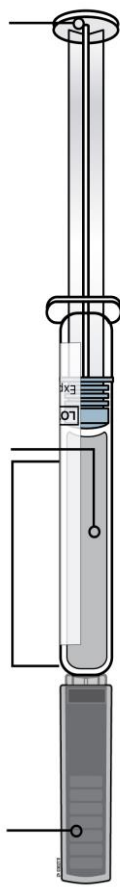
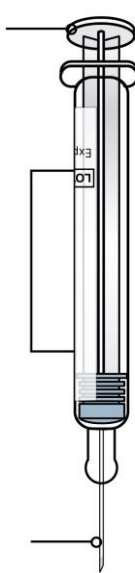
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohjeet:
Kertakäyttöinen esitäytetty Repatha-ruisku

Ruiskun osat	
Ennen käyttöä	Käytön jälkeen
Männän varsi  Lääke Ruiskun säiliö Harmaa neulansuojus paikoillaan	Mäntä käytön jälkeen  Ruiskun säiliö käytön jälkeen Neula käytön jälkeen  Harmaa neulansuojus pois paikoiltaan
	Neula on suojuksen sisällä.

Tärkeää

Lue nämä tärkeät tiedot ennen kuin käytät kertakäyttöistä esitäytettyä Repatha-ruiskua:

- **Älä** päästä esitäytettyä Repatha-ruiskua jäätymään äläkä käytä ruiskua, jos se on jäänyt.
- **Älä** käytä esitäytettyä Repatha-ruiskua, jos pakkaus on auki tai vaurioitunut.
- **Älä** käytä esitäytettyä Repatha-ruiskua, jos se on pudonnut kovalle pinnalle. Jokin ruiskun osa on voinut mennä rikki, vaikka ruisku näyttäisi ehjältä. Ota käyttöön uusi esitäytetty Repatha-ruisku.
- **Älä** poista harmaata neulansuojusta esitäytetystä Repatha-ruiskusta ennen kuin olet valmis pistämään annoksen.

Vaihe 1: Esivalmistelut

A Ota esitäytetyn Repatha-ruiskun pakkaus ulos jääkaapista ja odota 30 minuuttia.

Odota vähintään 30 minuuttia, jotta pahvikotelon sisällä oleva esitäytetty ruisku ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen annoksen pistämistä.

Tarkista, että kotelossa on nimi Repatha.

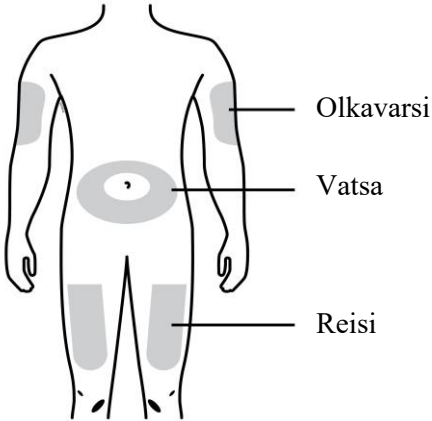
- **Älä** yritä lämmittää esitäytettyä Repatha-ruiskua millään lämmönlähteellä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa.
- **Älä** jätä esitäytettyä Repatha-ruiskua suoraan auringonvaloon.
- **Älä** ravista esitäytettyä Repatha-ruiskua.

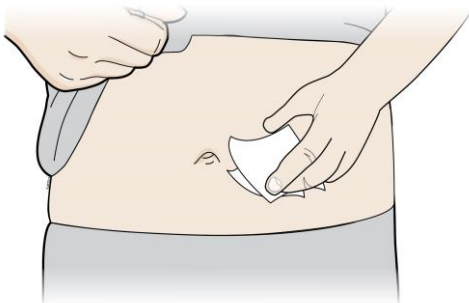
B Ota esiin kaikki pistosta varten tarvittavat välineet.

Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.

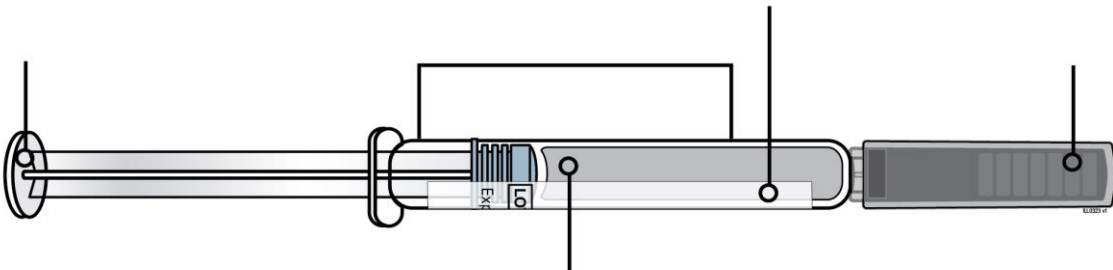
Aseta puhtaalle, hyvin valaistulle ja tasaiselle työtasolle:

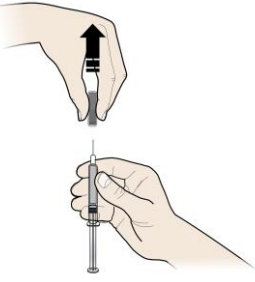
- Yksi esitäytetty Repatha-ruisku muovikotelossaan.
- Desinfiointipyyhkeitä.
- Vanutuppo tai harsotaitos.
- Laastari.
- Teräville jätteille tarkoitettu keräysastia.
- **Älä** käytä esitäytettyä Repatha-ruiskua, jos koteloon merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.

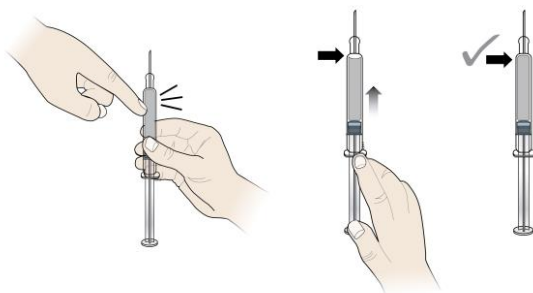
C	Valitse pistoskohta.
	
Sopivat pistoskohdat:	
• Reisi. • Vatsa, lukuun ottamatta 5 senttimetrin aluetta navan ympärillä. • Olkavarren ulkopinta (vain jos joku pistää annoksesi sinulle). • Älä valitse ihoaluetta, joka aristaa, punoittaa, tuntuu kovalta tai jossa on mustelma. Vältä ihoalueita, joissa on arpia tai raskausarpia.	
 Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla. Jos joudut pistämään samalle alueelle, älä pistä aivan samaan kohtaan kuin edellisellä kerralla.	

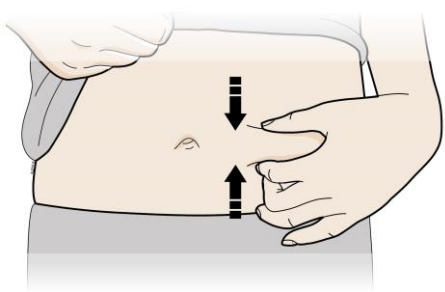
D	Puhdista valitsemasi pistoskohta.
	
Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä. Anna ihon kuivua ennen pistämistä.	
• Älä koske tähän ihoalueeseen enää ennen pistämistä.	

E	Ota esitäytetty ruisku pois muovikotelosta.
Käännä kotelo ylösalaisin  Paina varovasti 	
Näin otat ruiskun muovikotelosta: • Irrota muovikotelon paperikansi. • Ota kotelo käteesi. • Käännä kotelo ylösalaisin ja paina varovasti kotelon keskeltä niin, että ruisku putoaa kämmenellesi. • Ellei esitäytetty ruisku irtoa muovikotelosta, paina koteloa varovasti. • Älä nosta äläkä vedä esitäytettyä ruiskua männän varresta äläkä harmaasta neulansuojuksesta. Se voi vahingoittaa ruiskua. • Älä poista harmaata neulansuojusta esitäytetystä ruiskusta ennen kuin olet valmis pistämään annoksen.  Pidä aina kiinni esitäytetyn ruiskun säiliöstä.	

F	Tarkasta lääke ja ruisku.
Männän varsi Ruiskun säiliö Ruiskun etiketti, jossa on viimeinen käyttöpäivämäärä Harmaa neulansuojus paikoillaan  Lääke	
Pidä aina kiinni esitäytetyn ruiskun säiliöstä. Tarkista, että: • Esitäytetyn ruiskun etiketissä on nimi Repatha. • Esitäytetyssä ruiskussa oleva lääke on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää. • Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos jokin esitäytetyn ruiskun osa näyttää rikkiinäiseltä tai siinä on säröjä. • Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos harmaa neulansuojus puuttuu tai se ei ole kunnolla paikoillaan. • Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos lääke on värjäytynyttä tai siinä on suuria paakkuja, hiutaleita tai värillisiä hiukkasia. • Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos esitäytetyssä ruiskussa oleva viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.	

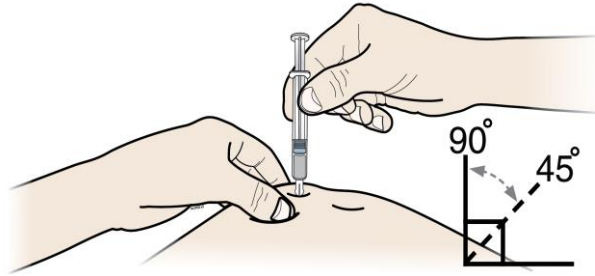
Vaihe 2: Pistoksen valmistelu	
A	Vedä harmaa neulansuojus varovasti pois suoraan ulospäin ja itsestäsi poispäin. Harmaa neulansuojus ei saa olla poissa paikoiltaan pitempään kuin 5 minuuttia. Muutoin lääke voi kuivua.
1.	 Neulan kärjessä voi näkyä tippa lääkettä. Tämä on normaalia.
2.	 Heitä neulansuojus heti keräysastiaan.
• Älä kierrä äläkä taivuta harmaata neulansuojusta. Se voi vahingoittaa neulaa. • Älä pane harmaata neulansuojusta takaisin esitäytettyyn ruiskuun.	

B	Poista ilmakupla / tyhjä tila.
Saatat havaita esitäytetyssä Repatha-ruiskussa ilmakuplan tai tyhjää tilaa. Jos havaitset ilmakuplan tai tyhjää tilaa: • Pidä esitäytettyä ruiskua siten, että neula osoittaa ylöspäin. • Naputa sormilla kevyesti ruiskun säiliötä, kunnes ilmakupla / tyhjä tila nousee ruiskun yläosaan. • Paina esitäytetyn ruiskun mäntää hitaasti ja varovasti ylöspäin, jotta ilma poistuu ruiskusta. Varo, ettei ruiskusta pääse ulos yhtään lääkettä.	
	
• Älä naputa ruiskun neulaa.	

C	PURISTA pistoskohtaa niin, että siihen muodostuu kiinteä pinta.
	
Purista noin 5 senttimetriä leveä ihopoimu napakasti peukalon ja muiden sormien väliin.	
 On tärkeää, että ihopoimu on puristettuna sormien väliin, kun annos pistetään.	

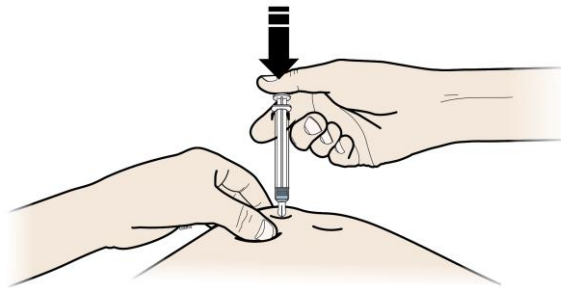
Vaihe 3: Annoksen pistäminen

A **PIDÄ** pistoskohtaa sormien välissä. Työnnä neula ihon sisään 45–90 asteen kulmassa.

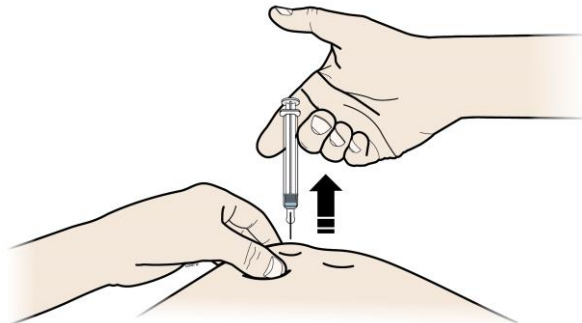


- Älä paina sormillasi mäntää, kun työnnät neulaa ihon sisään.

B **PAINA** mäntä hitaasti ja tasaisesti aivan pohjaan asti, kunnes ruisku on tyhjä.



C **IRROTA** peukalo männästä ja vedä sitten varovasti neula pois ihon sisältä.



- Älä pane harmaata neulansuojusta takaisin käytettyyn ruiskuun.

Vaihe 4: Kun annos on pistetty	
A	Laita käytetty ruisku heti teräville jätteille tarkoitettuun keräysastiaan. Keskustele terveydenhoitohenkilökunnan kanssa tarvikkeiden oikeasta hävittämisestä. Hävittämisohjeissa voi olla paikallisia eroja. • Älä käytä uudelleen käytettyä ruiskua. • Älä käytä käytettyyn ruiskuun jäänyttä lääkettä. • Älä kierrätä ruiskua tai keräysastiaa äläkä heitä niitä talousjätteeseen. ! Pidä käytetty ruisku ja keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
B	Tarkasta pistoskohta. Jos pistoskohdassa näkyy verta, paina vanutuppo tai harsotaitos sen päälle. Voit tarvittaessa panna siihen laastarin. • Älä hankaa pistoskohtaa.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Repatha 140 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä evolokumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämän pakkausselosteen varoitukset ja ohjeet on kirjoitettu lääkkeen ottavan henkilön luettavaksi. Jos kuitenkin olet vanhempi tai muu hoitaja ja vastaat lääkkeen antamisesta jollekulle toiselle, esimerkiksi lapselle, huomioi se, kun sovellat näitä ohjeita.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Repatha on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Repatha-valmistetta
3. Miten Repatha-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Repatha-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Repatha on ja mihin sitä käytetään

Mitä Repatha on ja kuinka se vaikuttaa

Repatha on lääke, joka pienentää tietyntyyppisen rasva-aineen eli niin kutsutun ”pahan” kolesterolin määrää veressä.

Repatha-valmisteen vaikuttava aine on evolokumabi, joka on monoklonaalinen vasta-aine (eräänlainen erikoistunut proteiini, joka kiinnittyy elimistössä olevaan kohdeaineeseen). Evolokumabi on suunniteltu siten, että se kiinnittyy PCSK9:ksi kutsuttuun aineeseen, joka heikentää maksan kykyä sitoa kolesterolia. Kiinnittymällä PCSK9:ään evolokumabi estää sen toiminnan, mikä lisää kolesterolin siirtymistä maksaan ja pienentää samalla kolesterolin määrää veressä.

Mihin Repatha-valmistetta käytetään

Repatha-valmistetta käytetään kolesteroliarvoja alentavan ruokavalion ohella:

- aikuisille, joiden veren kolesteroliarvo on liian korkea (tavallinen eli primaarinen [heterotsygoottinen familiaalinen ja ei-familiaalinen] hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen veren rasva-aineenvaihdunnan häiriö eli dyslipidemia). Sitä annetaan:
 - yhdessä statiinin tai muun kolesteroliarvoa alentavan lääkityksen kanssa, ellei suurin statiiniannos laske kolesteroliarvoa riittävästi.
 - yksinään tai yhdessä muiden kolesteroliarvoa alentavien lääkkeiden kanssa, jos statiinit eivät tehoa riittävän hyvin tai niitä ei voida käyttää.
- 10 vuotta täyttäneille lapsille, joiden veren korkea kolesteroliarvo johtuu perinnöllisestä sairaudesta (heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia). Sitä annetaan yksinään tai yhdessä muiden kolesteroliarvoa alentavien hoitojen kanssa.

- aikuisille tai 10 vuotta täyttäneille lapsille, joiden veren korkea kolesteroliarvo johtuu perinnöllisestä sairaudesta (homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia). Sitä annetaan yhdessä muiden kolesteroliarvoa alentavien hoitojen kanssa.
- aikuisille, joiden veren kolesteroliarvo on liian korkea ja joilla on todettu ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus (aikaisempi sydänkohtaus tai aivohalvaus tai verisuonisairauksia). Sitä annetaan:
 - yhdessä statiinin tai muun kolesteroliarvoa alentavan lääkityksen kanssa, ellei suurin statiiniannos laske kolesteroliarvoa riittävästi.
 - yksinään tai yhdessä muiden kolesteroliarvoa alentavien lääkkeiden kanssa, jos statiinit eivät tehoa riittävän hyvin tai niitä ei voida käyttää.

Repatha on tarkoitettu potilaille, joiden kolesteroliarvot eivät laske riittävästi pelkän kolesteroliarvoa laskevan ruokavalion avulla. Sinun on jatkettava kolesteroliarvoa alentavaa ruokavaliotasi myös tämän lääkkeen käytön aikana. Repatha voi auttaa ehkäisemään valtimoihin muodostuvien rasvakovettumien aiheuttamia sydänkohtauksia ja aivohalvauksia (niin kutsuttuja ateroskleroottisia sydän- ja verisuonisairauksia) ja sydämen verenkiertoa parantavien toimenpiteiden tarvetta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Repatha-valmistetta

Älä käytä Repatha-valmistetta, jos olet allerginen evolokumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Repatha-valmistetta, jos sinulla on maksasairaus.

Tämän lääkevalmisteen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on dokumentoitava sinulle annetun valmisteen nimi ja eränumero potilastietoihisi. Myös sinun kannattaa kirjata nämä tiedot muistiin siltä varalta, että niitä kysytään sinulta myöhemmin.

Lapset ja nuoret

Repatha-valmisteen käyttöä on tutkittu 10 vuotta täyttäneiden lasten heterotsygoottisen ja homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa.

Repatha-valmistetta ei ole tutkittu alle 10-vuotiaiden lasten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Repatha

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Repatha-valmistetta ei ole tutkittu raskauden aikana. Ei tiedetä, vahingoittaako Repatha sikiötä.

Ei tiedetä, erittyykö Repatha ihmisen rintamaitoon.

On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos imetät tai harkitset imettämistä. Lääkäri auttaa sinua päättämään, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Repatha-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Repatha-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Repatha sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Repatha-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun annos riippuu perussairaudesta:

- aikuisten tavallisen hyperkolesterolemian ja sekamuotoisen veren rasva-aineenvaihdunnan häiriön hoidossa annos on joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa.
- 10 vuotta täyttäneiden lasten heterosygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa annos on joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa.
- aikuisten tai 10 vuotta täyttäneiden lasten homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa suositeltu aloitusannos on 420 mg kerran kuukaudessa. Kun hoitoa on jatkettu 12 viikkoa, lääkäri saattaa nostaa annostuksen 420 mg:aan kahden viikon välein. Jos saat myös afereesihoitoa, lääkäri saattaa aloittaa hoidon annostuksella 420 mg kahden viikon välein, jotta se osuisi samaan aikaan afereesihoitosi kanssa. Afereesi on dialyysin kaltainen toimenpide, jolla kolesterolia ja muita rasvoja poistetaan verestä.
- aikuisille, joilla on todettu ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus (aikaisempi sydänkohtaus tai aivohalvaus tai verisuonisairauksia), annos on joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa.

Repatha annetaan pistoksena eli injektiona ihon alle (subkutaanisesti).

Jos lääkäri määrää sinulle 420 mg:n annoksen, sinun on käytettävä kolme esitäytettyä kynää, sillä yksi esitäytetty kynä sisältää vain 140 mg lääkettä. Kun kynät ovat lämmenneet huoneenlämpöiseksi, kaikki pistokset on annettava 30 minuutin aikana.

Jos lääkäri päättää, että voit itse pistää Repatha-annoksesi tai sinusta huolehtiva henkilö voi pistää ne sinulle, sinun tai Repatha-annokset pistävän henkilön on saatava opetusta Repatha-pistosten valmistelussa ja pistämisessä. Älä yritä pistää Repatha-valmistetta, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja ole neuvonut sinulle oikeaa pistotekniikkaa.

Tämän pakkausselosteen lopussa kohdassa Käyttöohjeet on yksityiskohtaiset ohjeet Repatha-valmisteen säilyttämisestä, annosten valmistelemisesta ja pistämisestä kotona. Jos käytät esitäytettyä kynää, **asetä kynän oikea (keltainen) pää ihoa vasten ennen pistoksen antamista.**

Ennen kuin aloitat Repatha-hoidon, sinun on noudatettava ruokavaliota kolesteroliarvosi alentamiseksi. Sinun on jatkettava tätä kolesteroliarvoa alentavaa ruokavaliota myös Repatha-hoidon aikana.

Jos lääkäri on määrännyt Repatha-valmistetta yhdessä toisen kolesteroliarvoa alentavan lääkkeen kanssa, noudata lääkärin ohjeita näiden lääkkeiden yhteiskäytöstä. Lue tällöin annostusohjeet myös toisen sinulle määrätyn lääkkeen pakkausselosteesta.

Jos käytät enemmän Repatha-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos unohdat ottaa Repatha-valmistetta

Ota unohtamasi Repatha-annos heti kun voit. Ota sitten yhteyttä lääkäriin, joka neuvoo sinulle, milloin sinun pitäisi ottaa seuraava annos, ja noudata uutta aikataulua juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Influenssa (kuume, kurkkukipu, nenän vuotaminen, yskä ja vilunväristykset)
- Nuhakuume, kuten nenän vuotaminen, kurkkukipu tai nenän sivuonteloiden tulehdukset (nenänielun tai ylähengitysteiden infektiot)
- Pahoinvointi
- Selkäkipu
- Nivelkipu (nivelsärky)
- Lihaskipu
- Pistoskohdan reaktiot, kuten mustelmat, punoitus, verenvuoto, kipu tai turvotus
- Allergiset reaktiot, mukaan lukien ihottuma
- Päänsärky

Melko harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Nokkosihottuma, punaiset kutiavat paukamat iholla
- Influenssan kaltaiset oireet

Harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- Kasvojen, suun, kielen tai nielun turpoaminen (angioedeema)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Repatha-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitäytetty kynä voidaan ottaa pois jääkaapista ja antaa sen lämmitä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) ennen pistämistä, jotta pistos olisi miellyttävämpi. Kun Repatha on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) alkuperäispakkauksessa, ja se on käytettävä 1 kuukauden kuluessa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että se on värjäytynyttä tai siinä on suuria paakkuja, hiutaleita tai värillisiä hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Repatha sisältää

- Vaikuttava aine on evolokumabi. Yksi SureClick esitäytetty kynä sisältää 140 mg evolokumabia 1 millilitrassa liuosta.
- Muut aineet ovat proliini, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Repatha on kirkas tai opalisoiva, väritön tai kellertävä liuos, eikä siinä ole käytännöllisesti katsoen lainkaan hiukkasia.

Pakkauksessa on yksi, kaksi, kolme tai kuusi kertakäyttöistä SureClick esitäytettyä kynää.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 422 06 06

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

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited

Tel: +44 (0)1223 420305

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohjeet:
Kertakäyttöinen Repatha SureClick esitäytetty kynä

Kynän osat

Ennen käyttöä

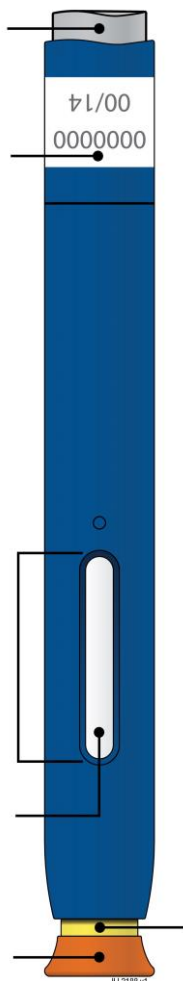
Harmaa
pistospainike

Viimeinen
käyttöpäivämäärä

Ikkuna

Lääke

Oranssi
suojakorkki
paikoillaan



Keltainen
turvasuojus
(neula on
sen sisällä)

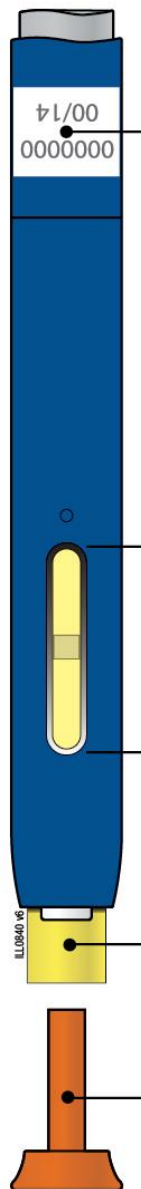
Käytön jälkeen

Viimeinen
käyttöpäivämäärä

Keltainen ikkuna
(pistos on
onnistunut)

Keltainen
turvasuojus
(neula on sen
sisällä)

Oranssi
suojakorkki pois
paikoiltaan



Tärkeää: Neula on keltaisen turvasuojuksen sisällä.

Tärkeää

Lue nämä tärkeät tiedot ennen kuin käytät esitäytettyä Repatha-kynää:

- **Älä** päästä esitäytettyä Repatha-kynää jäätymään äläkä käytä kynää, jos se on jäänyt.
- **Älä** poista esitäytetyn Repatha-kynän oranssia suojakorkkia ennen kuin olet valmis pistämään annoksen.
- **Älä** käytä esitäytettyä Repatha-kynää, jos se on pudonnut kovalle pinnalle. Jokin esitäytetyn Repatha-kynän osa on voinut mennä rikki, vaikka kynä näyttäisi ehjältä.

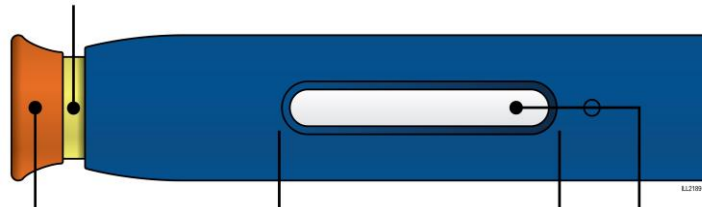
Vaihe 1: Esivalmistelut

A Ota yksi esitäytetty Repatha-kynä pakkauksesta.

1. Nosta esitäytetty kynä varovasti suoraan ulos laatikosta.
 2. Laita pakkaus takaisin jääkaappiin, jos pakkaukseen jäi vielä käyttämättömiä esitäytettyjä kyniä.
 3. Odota vähintään 30 minuuttia, jotta esitäytetty kynä ehtii lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen annoksen pistämistä.
- **Älä** yritä lämmittää esitäytettyä kynää millään lämmönlähteellä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa.
 - **Älä** jätä esitäytettyä kynää suoraan auringonvaloon.
 - **Älä** ravista esitäytettyä kynää.
 - **Älä** poista vielä esitäytetyn kynän oranssia suojakorkkia.

B Tarkasta esitäytetty Repatha-kynä.

Keltainen turvasuojus
(neula on sen sisällä)



Oranssi suojakorkki paikoillaan

Ikkuna

Lääke

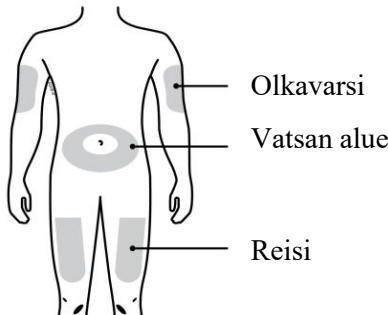
Tarkista, että ikkunasta näkyvä lääke on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää.

Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä.

- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on suuria paakkuja, hiutaleita tai hiukkasia.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos jokin osa on murtunut tai rikki.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on pudonnut.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos oranssi suojakorkki puuttuu tai se ei ole kunnolla paikoillaan.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt.

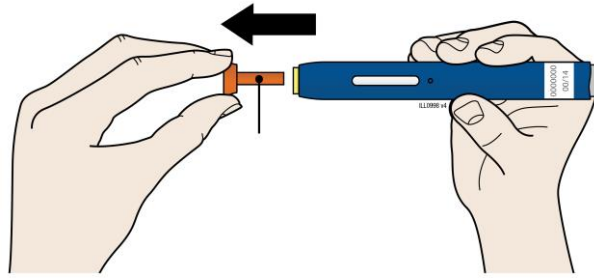
Kaikissa näissä tapauksissa on otettava käyttöön uusi kynä.

C	Ota esiin kaikki pistosta varten tarvittavat välineet.
Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä. Aseta puhtaalle, hyvin valaistulle työtasolle: • Uusi esitäytetty kynä. • Desinfiointipyyhkeitä. • Vanutuppo tai harsotaitos. • Laastari. • Teräville jätteille tarkoitettu keräysastia.	
	

D	Valitse pistoskohta ja puhdista se.
	
Sopivia pistoskohtia ovat vain seuraavat: • Reisi. • Vatsan alue, lukuun ottamatta 5 senttimetrin aluetta navan ympärillä. • Olkavarren ulkopinta (vain jos joku muu pistää annoksesi sinulle). Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä. Anna ihon kuivua. • Älä koske tähän ihoalueeseen enää ennen pistämistä. • Vaihda pistoskohtaa joka pistokerralla. Jos joudut pistämään samalle alueelle, älä pistä aivan samaan kohtaan kuin edellisellä kerralla. • Älä pistä ihoalueelle, joka aristaa, punoittaa, tuntuu kovalta tai jossa on mustelma. Vältä ihoalueita, joissa on arpia tai raskausarpia.	

Vaihe 2: Pistoksen valmistelu

- A** Poista oranssi suojakorkki vetämällä suoraan ulospäin, vasta kun olet valmis pistämään lääkkeen. Oranssi suojakorkki **ei saa** olla poissa paikoiltaan pitempään kuin **5 minuuttia**. Muutoin lääke voi kuivua.



Oranssi suojakorkki

Neulan kärjessä tai keltaisen turvasuojuksen päässä voi näkyä tippa nestettä. Tämä on normaalia.

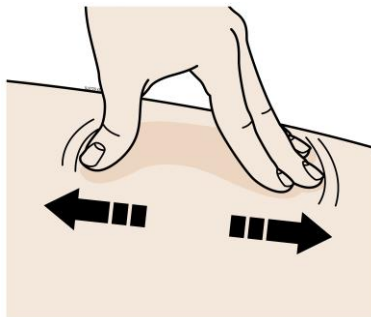
- **Älä** kierrä, taivuta äläkä heiluttele oranssia suojakorkkia.
- **Älä** pane oranssia suojakorkkia takaisin paikoilleen esitätettyyn kynään.
- **Älä** työnnä sormia keltaisen turvasuojuksen sisään.

Tärkeää: **Älä** poista esitätetyn kynän oranssia suojakorkkia ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.

Jos et pysty pistämään annosta, ota yhteys terveydenhoitohenkilökuntaan.

B	Luo kiinteä pinta valittuun pistoskohtaan (reiteen, vatsaan tai olkavarren ulkopintaan) venytysmenetelmällä tai puristusmenetelmällä.
----------	---

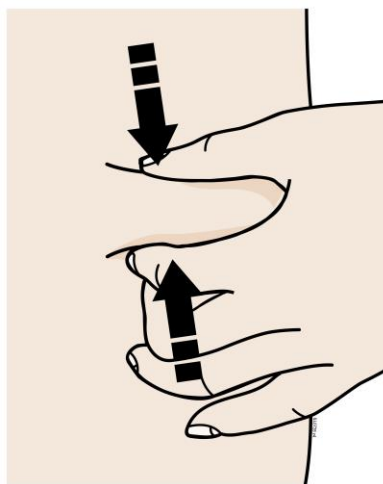
Venytysmenetelmä



Venytä iho tiukaksi liu'uttamalla peukaloa ja sormia vastakkaisiin suuntiin niin, että väliin jää noin 5 senttimetriä leveä ihoalue.

TAI

Puristusmenetelmä



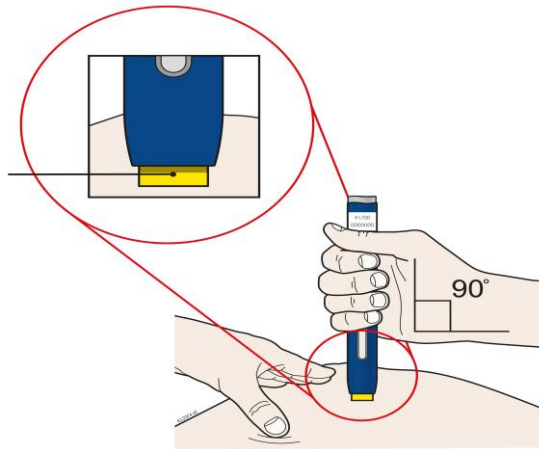
Purista noin 5 senttimetriä leveä ihopoimu napakasti peukalon ja muiden sormien väliin.

Tärkeää: On tärkeää, että iho on venytettyä tai puristettuna sormien väliin, kun annos pistetään.

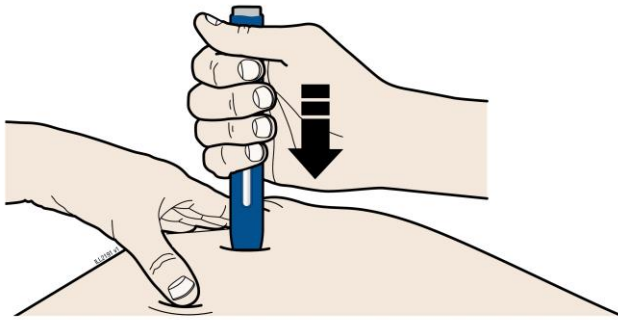
Vaihe 3: Annoksen pistäminen

- A** Pidä ihoalue venytettynä tai puristettuna sormien väliin. Kun oranssi suojakorkki on poistettu, **asetä** keltainen turvasuojus kohtisuoraan (90 asteen kulmassa) ihoa vasten. **Neula on keltaisen turvasuojuksen sisällä.** **Älä** koske harmaaseen pistospainikkeeseen vielä.

Keltainen turvasuojus
(neula on sen sisällä)



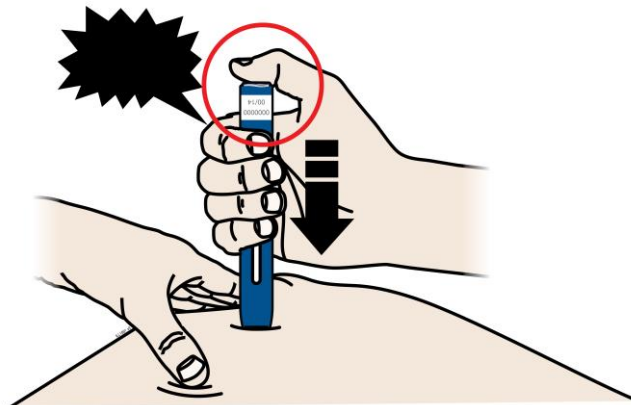
- B** **Paina** esitäytetty kynä tiukasti ihoa vasten, kunnes se ei enää liiku.



Tärkeää: Paina kynää alaspäin niin pitkälle kuin se menee, mutta **älä** koske harmaaseen pistospainikkeeseen ennen kuin olet valmis pistämään annoksen.

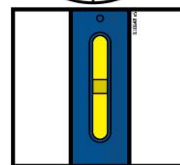
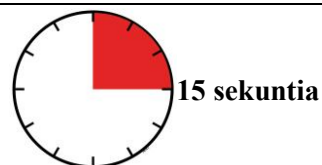
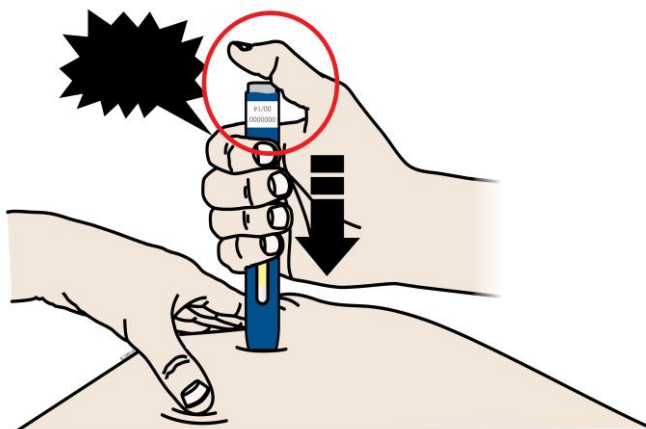
- C** Kun olet valmis pistämään, **paina** harmaata pistospainiketta. Kuulet naksahduksen ("klik").

"klik"

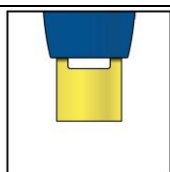


D Pidä kynä painettuna ihoa vasten. **Irrota** sitten peukalo pistospainikkeesta, mutta pidä esitäytetty kynä edelleen ihoa vasten. Pistos voi kestää noin 15 sekuntia.

”klik”



Ikkuna muuttuu kirkkaasta keltaiseksi, kun pistos on annettu. Saatat kuulla toisen naksahduksen (”klik”).



HUOM: Kun nostat esitäytetyn kynän irti ihosta, turvasuojus peittää neulan automaattisesti.

Vaihe 4: Kun annos on pistetty

A Hävitä käytetty esitäytetty kynä ja oranssi suojakorkki.



Heitä käytetty esitäytetty kynä ja oranssi suojakorkki teräville jätteille tarkoitettuun keräysastiaan. Keskustele terveydenhoitohenkilökunnan kanssa tarvikkeiden oikeasta hävittämisestä. Hävittämisohjeissa voi olla paikallisia eroja.

Pidä esitäytetty kynä ja keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

- **Älä** käytä esitäytettyä kynää uudelleen.
- **Älä** laita suojakorkkia takaisin esitäytettyyn kynään äläkä työnnä sormia keltaisen turvasuojuksen sisään.
- **Älä** kierrätä esitäytettyä kynää tai keräysastiaa äläkä heitä niitä talousjätteeseen.

B Tarkasta pistoskohta.

Jos pistoskohdassa näkyy verta, paina vanutuppo tai harsotaitos sen päälle. **Älä** hankaa pistoskohtaa. Voit tarvittaessa panna siihen laastarin.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Repatha 420 mg injektioneste, liuos, sylinteriampulli evolokumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämän pakkausselosteen varoitukset ja ohjeet on kirjoitettu lääkkeen ottavan henkilön luettavaksi. Jos kuitenkin olet vanhempi tai muu hoitaja ja vastaat lääkkeen antamisesta jollekulle toiselle, esimerkiksi lapselle, huomioi se, kun sovellat näitä ohjeita.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Repatha on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Repatha-valmistetta
3. Miten Repatha-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Repatha-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Repatha on ja mihin sitä käytetään

Mitä Repatha on ja kuinka se vaikuttaa

Repatha on lääke, joka pienentää tietyntyyppisen rasva-aineen eli niin kutsutun ”pahan” kolesterolin määrää veressä.

Repatha-valmisteen vaikuttava aine on evolokumabi, joka on monoklonaalinen vasta-aine (eräänlainen erikoistunut proteiini, joka kiinnittyy elimistössä olevaan kohdeaineeseen). Evolokumabi on suunniteltu siten, että se kiinnittyy PCSK9:ksi kutsuttuun aineeseen, joka heikentää maksan kykyä sitoa kolesterolia. Kiinnittymällä PCSK9:ään evolokumabi estää sen toiminnan, mikä lisää kolesterolin siirtymistä maksaan ja pienentää samalla kolesterolin määrää veressä.

Mihin Repatha-valmistetta käytetään

Repatha-valmistetta käytetään kolesteroliarvoja alentavan ruokavalion ohella:

- aikuisille, joiden veren kolesteroliarvo on liian korkea (tavallinen eli primaarinen [heterosygoottinen familiaalinen ja ei-familiaalinen] hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen veren rasva-aineenvaihdunnan häiriö eli dyslipidemia). Sitä annetaan:
 - yhdessä statiinin tai muun kolesteroliarvoa alentavan lääkityksen kanssa, ellei suurin statiiniannos laske kolesteroliarvoa riittävästi.
 - yksinään tai yhdessä muiden kolesteroliarvoa alentavien lääkkeiden kanssa, jos statiinit eivät tehoa riittävän hyvin tai niitä ei voida käyttää.
- 10 vuotta täyttäneille lapsille, joiden veren korkea kolesteroliarvo johtuu perinnöllisestä sairaudesta (heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia). Sitä annetaan yksinään tai yhdessä muiden kolesteroliarvoa alentavien hoitojen kanssa.

- aikuisille tai 10 vuotta täyttäneille lapsille, joiden veren korkea kolesteroliarvo johtuu perinnöllisestä sairaudesta (homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia). Sitä annetaan yhdessä muiden kolesteroliarvoa alentavien hoitojen kanssa.
- aikuisille, joiden veren kolesteroliarvo on liian korkea ja joilla on todettu ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus (aikaisempi sydänkohtaus tai aivohalvaus tai verisuonisairauksia). Sitä annetaan:
 - yhdessä statiinin tai muun kolesteroliarvoa alentavan lääkityksen kanssa, ellei suurin statiiniannos laske kolesteroliarvoa riittävästi.
 - yksinään tai yhdessä muiden kolesteroliarvoa alentavien lääkkeiden kanssa, jos statiinit eivät tehoa riittävän hyvin tai niitä ei voida käyttää.

Repatha on tarkoitettu potilaille, joiden kolesteroliarvot eivät laske riittävästi pelkän kolesteroliarvoa laskevan ruokavalion avulla. Sinun on jatkettava kolesteroliarvoa alentavaa ruokavaliotasi myös tämän lääkkeen käytön aikana. Repatha voi auttaa ehkäisemään valtimoihin muodostuvien rasvakovettumien aiheuttamia sydänkohtauksia ja aivohalvauksia (niin kutsuttuja ateroskleroottisia sydän- ja verisuonisairauksia) ja sydämen verenkiertoa parantavien toimenpiteiden tarvetta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Repatha-valmistetta

Älä käytä Repatha-valmistetta, jos olet allerginen evolokumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Repatha-valmistetta, jos sinulla on maksasairaus.

Tämän lääkevalmisteen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan on dokumentoitava sinulle annetun valmisteen nimi ja eränumero potilastietoihisi. Myös sinun kannattaa kirjata nämä tiedot muistiin siltä varalta, että niitä kysytään sinulta myöhemmin.

Lapset ja nuoret

Repatha-valmisteen käyttöä on tutkittu 10 vuotta täyttäneiden lasten heterotsygoottisen ja homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa.

Repatha-valmistetta ei ole tutkittu alle 10-vuotiaiden lasten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Repatha

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Repatha-valmistetta ei ole tutkittu raskauden aikana. Ei tiedetä, vahingoittaako Repatha sikiötä.

Ei tiedetä, erittykö Repatha ihmisen rintamaitoon.

On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos imetät tai harkitset imettämistä. Lääkäri auttaa sinua päättämään, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Repatha-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Repatha-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Repatha sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Repatha-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun annos riippuu perussairaudesta:

- aikuisten tavallisen hyperkolesterolemian ja sekamuotoisen veren rasva-aineenvaihdunnan häiriön hoidossa annos on joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa.
- 10 vuotta täyttäneiden lasten heterosygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa annos on joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa.
- aikuisten tai 10 vuotta täyttäneiden lasten homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa suositeltu aloitusannos on 420 mg kerran kuukaudessa. Kun hoitoa on jatkettu 12 viikkoa, lääkäri saattaa nostaa annostuksen 420 mg:aan kahden viikon välein. Jos saat myös afereesihoitoa, lääkäri saattaa aloittaa hoidon annostuksella 420 mg kahden viikon välein, jotta se osuisi samaan aikaan afereesihoitosi kanssa. Afereesi on dialyysin kaltainen toimenpide, jolla kolesterolia ja muita rasvoja poistetaan verestä.
- aikuisille, joilla on todettu ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus (aikaisempi sydänkohtaus tai aivohalvaus tai verisuonisairauksia), annos on joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa.

Repatha annetaan pistoksena eli injektiona ihon alle (subkutaanisesti).

Jos lääkäri päättää, että voit pistää itse tai sinusta huolehtiva henkilö voi pistää Repatha-annoksesi automatisoitua miniannostelijaa käyttäen, sinun tai Repatha-annokset pistävän henkilön on saatava opetusta Repatha-pistosten valmistelussa ja pistämisessä. Älä yritä käyttää automatisoitua miniannostelijaa, ellei lääkäri tai sairaanhoitaja ole neuvonut sinulle sen oikeaa käyttöä. Jos 10–13-vuotiaat lapset käyttävät automatisoitua miniannostelijaa, sen tulisi tapahtua aikuisen valvonnassa.

Tämän pakkausselosteen lopussa kohdassa Käyttöohjeet on yksityiskohtaiset ohjeet automatisoidun Repatha-miniannostelijan säilyttämisestä, valmistelusta ja käytöstä kotona.

Ennen kuin aloitat Repatha-hoidon, sinun on noudatettava ruokavaliota kolesteroliarvosi alentamiseksi. Sinun on jatkettava tätä kolesteroliarvoa alentavaa ruokavaliota myös Repatha-hoidon aikana.

Jos lääkäri on määrännyt Repatha-valmistetta yhdessä toisen kolesteroliarvoa alentavan lääkkeen kanssa, noudata lääkärin ohjeita näiden lääkkeiden yhteiskäytöstä. Lue tällöin annostusohjeet myös toisen sinulle määrätyn lääkkeen pakkausselosteesta.

Jos käytät enemmän Repatha-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos unohdat ottaa Repatha-valmistetta

Ota unohtamasi Repatha-annos heti kun voit. Ota sitten yhteyttä lääkäriin, joka neuvoa sinulle, milloin sinun pitäisi ottaa seuraava annos, ja noudata uutta aikataulua juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Influenssa (kuume, kurkkukipu, nenän vuotaminen, yskä ja vilunväristykset)
- Nuhakuume, kuten nenän vuotaminen, kurkkukipu tai nenän sivuonteloiden tulehdukset (nenänielun tai ylähengitysteiden infektiot)
- Pahoinvointi
- Selkäkipu
- Nivelkipu (nivelsärky)
- Lihaskipu
- Pistoskohdan reaktiot, kuten mustelmat, punoitus, verenvuoto, kipu tai turvotus
- Allergiset reaktiot, mukaan lukien ihottuma
- Päänsärky

Melko harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Nokkosihottuma, punaiset kutiavat paukamat iholla
- Influenssan kaltaiset oireet

Harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- Kasvojen, suun, kielen tai nielun turpoaminen (angioedeema)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Repatha-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Lääke (sylinteriampulli ja automatisoitu miniannostelija) voidaan ottaa pois jääkaapista ja antaa sen lämmitä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) ennen pistämistä, jotta pistos olisi miellyttävämpi. Kun Repatha on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) alkuperäispakkauksessa, ja se on käytettävä 1 kuukauden kuluessa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että se on värjäytynyttä tai siinä on suuria paakkuja, hiutaleita tai värillisiä hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Repatha sisältää

- Vaikuttava aine on evolokumabi. Yksi sylinteriampulli sisältää 420 mg evolokumabia 3,5 millilitrassa liuosta (120 mg/ml).
- Muut aineet ovat proliini, väkevä etikkahappo, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Repatha on kirkas tai opalisoiva, väritön tai kellertävä liuos, eikä siinä ole käytännöllisesti katsoen lainkaan hiukkasia.

Pakkauksessa on yksi kertakäyttöinen sylinteriampulli ja kertakäyttöinen automatisoitu miniannostelija.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

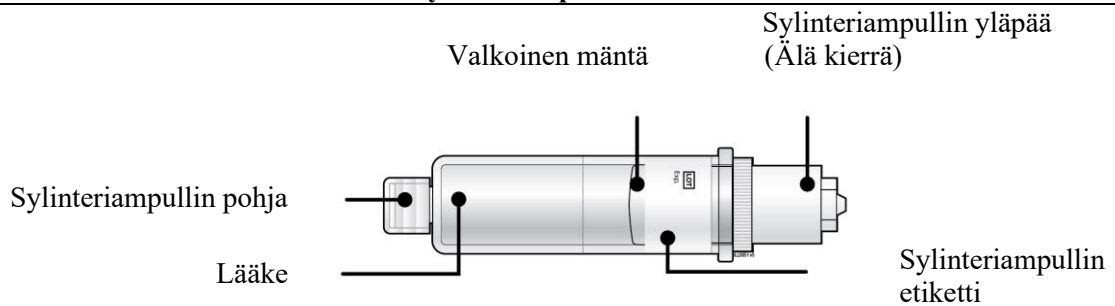
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohjeet:

Kertakäyttöinen automatisoitu Repatha-miniannostelija ja sylinteriampulli

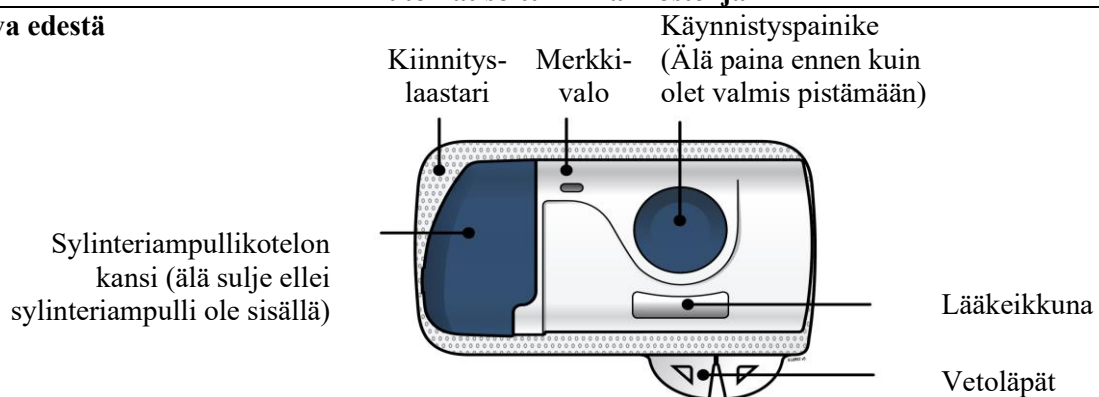
Sylinteriampullin ja automatisoidun miniannostelijan osat

Sylinteriampulli

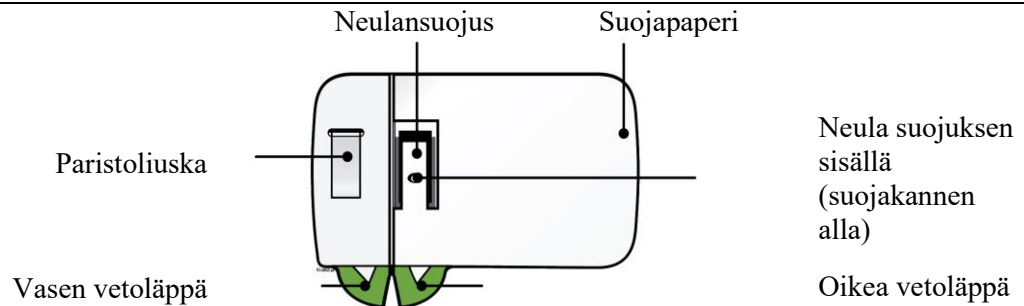


Automatisoitu miniannostelija

Kuva edestä



Kuva takaa



Tärkeää: Neula on suojuksen sisällä.

Tärkeää

Lue nämä tärkeät tiedot ennen kuin käytät automatisoitua miniannostelijaa ja sylinteriampullia Repatha-valmisteen pistämiseen:

Automatisoidun miniannostelijan ja sylinteriampullin säilyttäminen

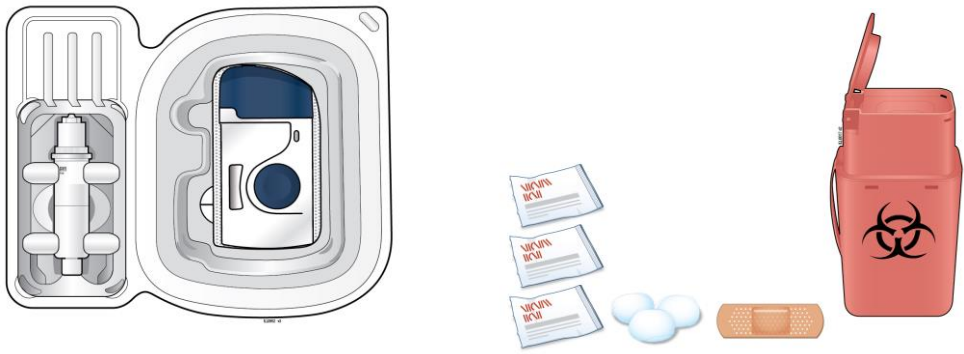
- Pidä automatisoitu miniannostelija ja sylinteriampulli poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- **Älä** säilytä automatisoitua miniannostelijaa ja sylinteriampullia hyvin kuumassa tai kylmässä lämpötilassa. Älä pidä niitä esimerkiksi auton hansikaslokerossa tai tavaratilassa. Ne **eivät saa** jäätyä.

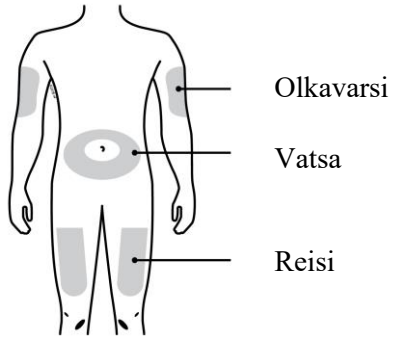
Automatisoidun miniannostelijan ja sylinteriampullin käyttö

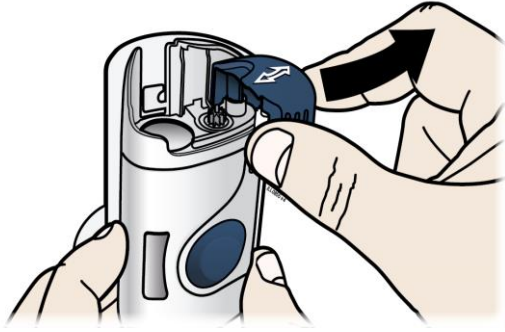
- **Älä** ravista automatisoitua miniannostelijaa äläkä sylinteriampullia.
- **Älä** ota automatisoitua miniannostelijaa ja sylinteriampullia pois pakkauksesta ja läpinäkyvästä muovikotelosta ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.
- **Älä** koske käynnistuspainikkeeseen ennen kuin sylinteriampulli on automatisoidun miniannostelijan sisällä ja olet kiinnittänyt käyttövalmiin automatisoidun miniannostelijan ihoosi ja olet valmis pistämään lääkkeen.
- Jos 13-vuotiaat tai sitä nuoremmat lapset käyttävät automatisoitua miniannostelijaa ja sylinteriampullia, sen tulisi tapahtua aikuisen valvonnassa.
- Käynnistuspainiketta voi painaa vain kerran. Jos tapahtuu virhe, automatisoitua miniannostelijaa ei voi enää käyttää.
- **Älä** käytä automatisoitua miniannostelijaa äläkä sylinteriampullia, jos jompikumpi niistä on pudonnut kovalle alustalle. Automatisoidun miniannostelijan tai sylinteriampullin jokin osa on voinut mennä rikki, vaikka ne näyttäisivät ehjiltä. Ota käyttöön uusi automatisoitu miniannostelija ja sylinteriampulli.
- **Älä** käytä automatisoitua miniannostelijaa ja sylinteriampullia uudelleen. Automatisoitu miniannostelija ja sylinteriampulli on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.
- **Älä** kastele automatisoitua miniannostelijaa vedellä äläkä muilla nesteillä. Se sisältää elektroniikkaa, joka ei saa kastua.
- Kertakäyttöinen automatisoitu miniannostelija on tarkoitettu lääkkeen pistämiseen ihon alle, ja sitä saa käyttää vain sylinteriampullin kanssa.

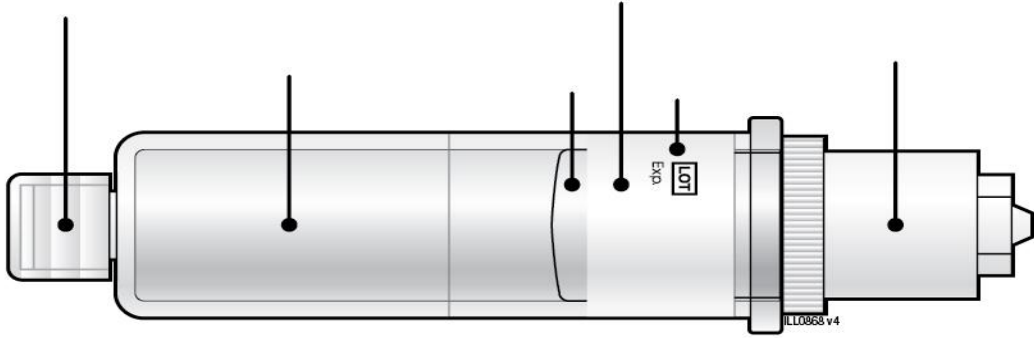
Jos jokin edellä kuvatuista tapahtuu, ota käyttöön uusi automatisoitu miniannostelija ja sylinteriampulli. Jos sinulla on kysyttävää, käännä Repatha-valmisteen käyttöön perehtyneen terveydenhoitohenkilökunnan puoleen.

Vaihe 1: Esivalmistelut	
A	Ota automatisoidun miniannostelijan ja sylinteriampullin sisältävä pakkaus jääkaapista. Odota 45 minuuttia. Tärkeää: Odota vähintään 45 minuuttia, jotta automatisoitu miniannostelija ja sylinteriampulli ehtivät lämmetä huoneenlämpöisiksi pakkauksessa, ennen kuin pistät annoksen. • Älä yritä lämmittää sylinteriampullia millään lämmönlähteellä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa. • Älä ravista automatisoitua miniannostelijaa äläkä sylinteriampullia. • Älä käytä, jos näyttää siltä, että jokin sylinteriampullin osa on murtunut tai rikki. • Älä käytä, jos pakkauksen etikettiin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt. Jos jokin edellä kuvatuista tapahtuu, ota käyttöön uusi automatisoitu miniannostelija ja sylinteriampulli.
B	Avaa pakkaus ja irrota valkoinen paperikansi. Poista automatisoidun miniannostelijan kansi läpinäkyvästä muovikotelosta. The diagram illustrates the process of opening the product packaging. On the left, a transparent plastic case is shown with a hand removing a white paper cap from the automatic dispenser. On the right, the same hand is shown removing the cylinder ampoule from the case. Labels with leader lines identify the 'Läpinäkyvä muovikotelo' (transparent plastic case), 'Sylinteriampulli' (cylinder ampoule), 'Automatisoitu miniannostelija' (automatic dispenser), and 'Muovikansi' (plastic cap). Jätä automatisoitu miniannostelija ja sylinteriampulli läpinäkyvään muovikoteloon, kunnes olet valmis pistämään lääkkeen. • Älä koske käynnistuspainikkeeseen ennen kuin automatisoitu miniannostelija on kiinnitetty ihoon ja olet valmis pistämään lääkkeen. • Älä käytä laitetta, jos valkoinen paperikansi puuttuu tai se on vaurioitunut.

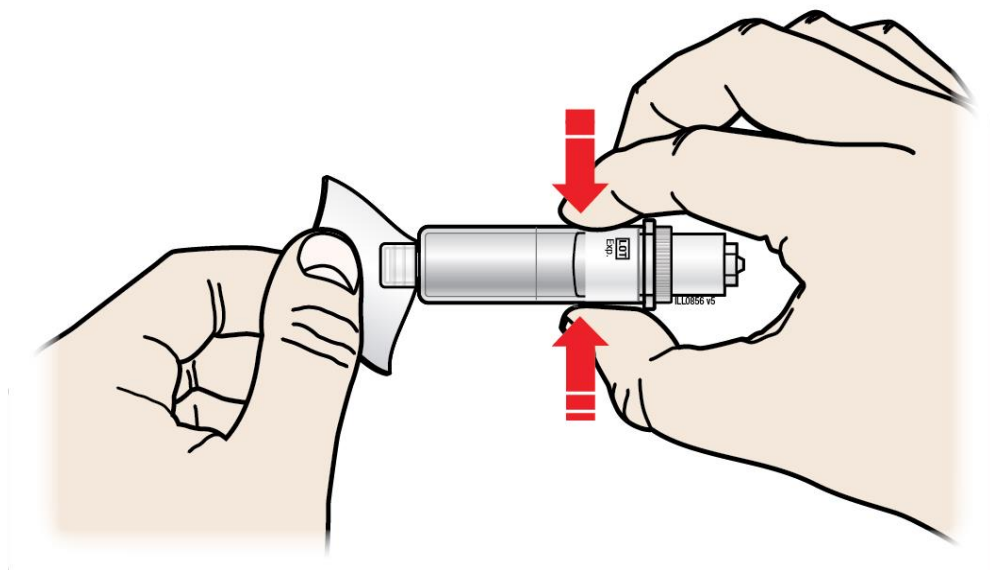
C	Ota esiin kaikki pistosta varten tarvittavat välineet ja pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.
Aseta puhtaalle, hyvin valaistulle työtasolle: • Läpinäkyvä muovikotelo, jossa ovat automatisoitu miniannostelija ja sylinteriampulli • Desinfiointipyyhkeitä • Vanutuppo tai harsotaitos • Laastari • Teräville jätteille tarkoitettu keräysastia	
	

D	Valitse kohta, johon kiinnität automatisoidun miniannostelijan. Valitse olkavarren ulkopinta vain, jos joku muu pistää lääkkeen.
Sopivat pistoskohdat: • Reisi • Vatsa, lukuun ottamatta 5 senttimetrin aluetta navan ympärillä • Olkavarren ulkopinta (vain jos joku muu pistää lääkkeen)	
	
Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä. Anna ihon kuivua. • Älä koske tähän ihoalueeseen enää ennen pistämistä. • Älä pistä ihoalueelle, joka aristaa, punoittaa, tuntuu kovalta tai jossa on mustelma. Vältä myös ihoalueita, joissa on ryppyjä, ihopoimuja, arpia, raskausarpia, luomia tai runsaasti karvoitusta. Jos haluat käyttää samaa pistosaluetta kuin edellisellä pistokerralla, varmista, että et pistä aivan samaan kohtaan.	
Tärkeää: Valitse kiinteä ja tasainen ihoalue, jotta automatisoitu miniannostelija kiinnittyy kunnolla ihoon.	

Vaihe 2: Pistoksen valmistelu	
E	Avaa automatisoitu miniannosteliija kääntämällä sylinteriampullikotelon kantta oikealle. Jätä kansi auki.
Älä paina käynnistuspainiketta ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen. 	

F Tarkasta sylinteriampulli.	
Sylinteriampullin pohja Lääke Valkoinen mäntä Viimeinen käyttöpäivämäärä Sylinteriampullin etiketti Sylinteriampullin yläpää (älä kierrä) 	
Tarkista, että sylinteriampullissa oleva lääke on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää. • Älä käytä, jos lääke on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on hiutaleita tai hiukkasia. • Älä käytä, jos näyttää siltä, että jokin sylinteriampullin osa on murtunut tai rikki. • Älä käytä, jos jokin sylinteriampullin osa puuttuu tai ei ole kunnolla paikoillaan. • Älä käytä, jos sylinteriampulliin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä on jo mennyt. Jos jokin edellä kuvatuista tapahtuu, ota käyttöön uusi automatisoitu miniannosteliija ja sylinteriampulli.	

G Puhdista sylinteriampullin pohja.

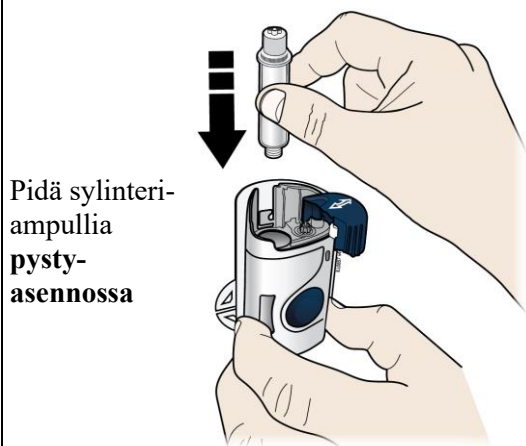


Pidä kiinni näin

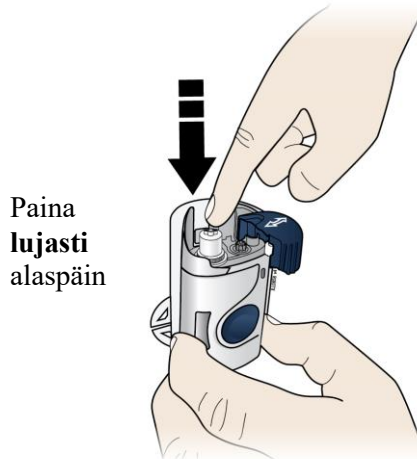
Pidä toisella kädellä kiinni sylinteriampullin säiliöstä ja puhdista sylinteriampullin pohja desinfiointipyyhkeellä.

- Älä koske enää sylinteriampullin pohjaan, kun olet puhdistanut sen desinfiointipyyhkeellä.
- Älä irrota äläkä kierrä sylinteriampullin yläpäästä äläkä pohjaa.

H Aseta puhdistettu sylinteriampulli automatisoidun miniannostelijan sisään ja paina sitä yläpäästä lujasti alaspäin, kunnes se kiinnittyy paikoilleen.



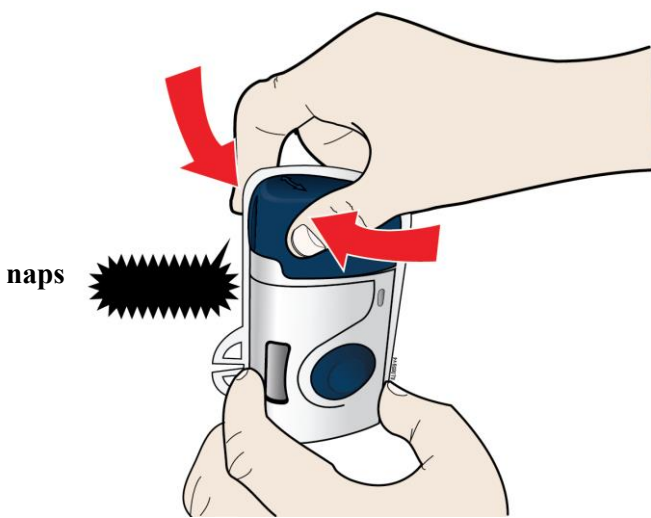
Pidä sylinteri-ampullia pysty-asennossa

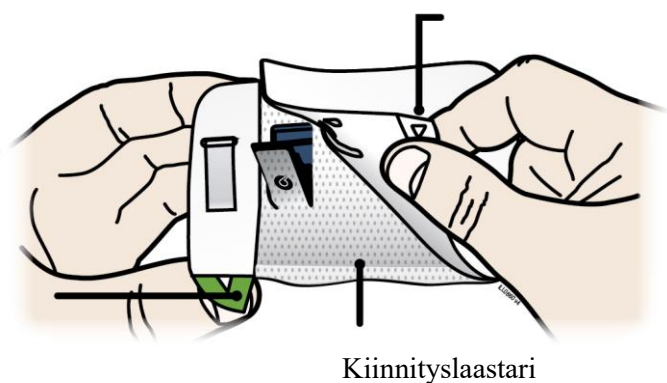
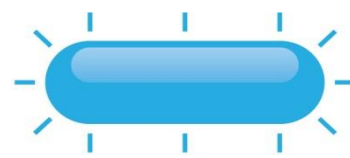
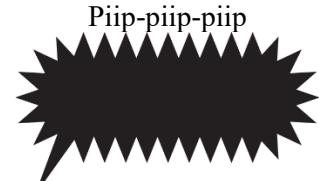


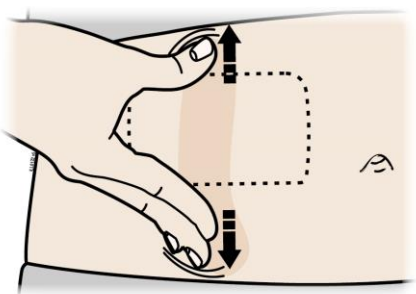
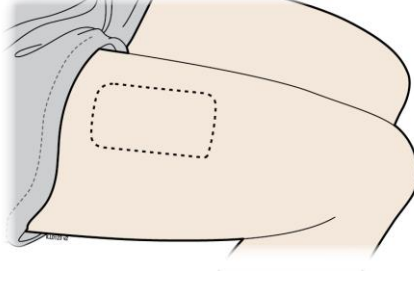
Paina lujasti alaspäin

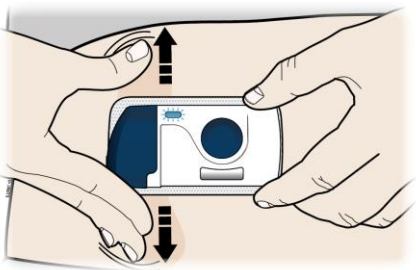
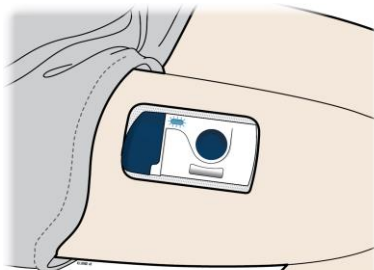
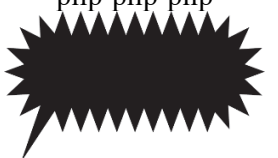
Työnnä sylinteriampulli sisään pohja edellä.

- Aseta sylinteriampulli paikoilleen **vasta** 5 minuuttia ennen pistämistä. Muutoin lääke voi kuivua.
- Älä koske käynnistuspainikkeeseen ennen kuin olet kiinnittänyt käyttövalmiin automatisoidun miniannostelijan ihoon.

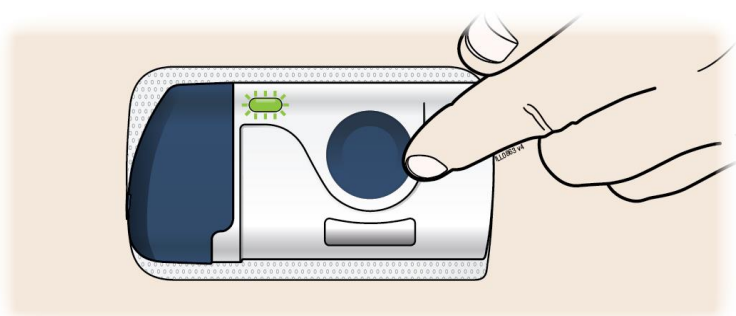
I	Käännä kantta vasemmalle. Purista lujasti, kunnes kansi napsahtaa kiinni.
Purista lujasti  naps	
Tarkista, että sylinteriampulli on kunnolla automatisoidun miniannostelijan sisällä ennen kuin suljet kannen. • Älä sulje kantta, jos sylinteriampulli puuttuu tai se ei ole kokonaan laitteen sisällä. • Älä koske käynnistuspainikkeeseen ennen kuin olet kiinnittänyt käyttövalmiin automatisoidun miniannostelijan ihoon. Tärkeää: Kun automatisoitu miniannostelija on käyttövalmis, etene heti seuraavaan vaiheeseen.	

Vaihe 3: Annoksen pistäminen	
J	Vedä molemmista vihreistä vetoläpistä, jotta kiinnityslaastari tulee näkyviin. Automatisoitu miniannostelija on kytkeytynyt päälle, kun sininen merkkivalo vilkkuu.
Oikea vetoläppä  Vasen vetoläppä Kiinnityslaastari Vilkkuva valo  Piip-piip-piip 	
Käyttövalmis automatisoitu miniannostelija kytkeytyy päälle vasta, kun molemmat vihreät vetoläpät on poistettu. Laitteesta kuuluu merkkiääni (piip-piip-piip) ja sininen valo alkaa vilkkua. • Älä koske kiinnityslaastariin. • Älä koske käynnistuspainikkeeseen ennen kuin olet kiinnittänyt käyttövalmiin automatisoidun miniannostelijan ihoon. • Älä koske neulansuojuksen alueeseen äläkä anna sen likaantua. • Älä kiinnitä käyttövalmista automatisoitua miniannostelijaa ihoon, jos punainen merkkivalo vilkkuu kauemmin kuin 5 sekuntia. • Älä irrota kiinnityslaastaria automatisoidusta miniannostelijasta. • Älä taita kiinnityslaastaria kaksinkerroin.	

K	Esivalmistelet ja puhdistat pistosaluet, jossa ei ole karvoitusta, tai aja ihokarvat pois pistosalueelta, jotta automatisoitu miniannostelija kiinnittyy kunnolla ihoon. Valitse kiinteä ja tasainen ihoalue.
Kiinnittäminen vatsan alueelle  Kiinnittäminen reiteen  TAI Venytä vatsan ihoa Älä venytä reiden ihoa Tärkeää: Vaihda asentoa tarvittaessa, jotta ihoon ei muodostu poimuja eikä pullistumia.	

L	Kun sininen valo vilkkuu, automatisoitu miniannostelija on käyttövalmis. Venytä ihoa (vain vatsan alueella). Pidä käyttövalmista automatisoitua miniannostelijaa niin, että näet sinisen valon, ja kiinnitä laite ihoon. Laitteesta voi kuulua merkkiäni (piip-piip-piip).
 TAI  Vilkkuva valo  piip-piip-piip  Käyttövalmis automatisoitu miniannostelija on tiiviisti ihoa vasten. Varmista, että kiinnityslaastari on kokonaan kiinnittynyt ihoon. Vedä sormella laastarin reunoja pitkin, jotta se kiinnittyy kunnolla. Tarkista, etteivät vaatteet peitä automatisoitua miniannostelijaa ja että näet sinisen valon koko ajan. Älä yritä vaihtaa käyttövalmiin automatisoidun miniannostelijan paikkaa, kun se on jo kiinnitetty ihoon.	

M **Paina** käynnistuspainiketta lujasti **ja vapauta** se. Vilkkuva vihreä valo ja merkkiäänet kertovat, että pistos on käynnistynyt.



Vilkkuva valo



piip-piip-piip



- Saatat kuulla pumppausäänen.
- Voit tuntea neulanpiston.
- Tarkista, että näet vilkkuvan vihreän merkkivalon.
- Saatat kuulla piippausääniä, jotka kertovat, että lääkkeen pistäminen on alkanut.

Tärkeää: Jos käyttövalmiista automatisoidusta miniannostelijasta vuotaa lääkettä, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

N **Annoksen pistäminen kestää noin 5 minuuttia. Kun annos on annettu, vihreä merkkivalo palaa yhtäjaksoisesti ja laitteesta kuuluu merkkiääni.**



Vilkkuva valo



5 min



Yhtenäinen valo



Saatat kuulla pumppausäänen alkavan ja loppuvan pistoksen aikana.

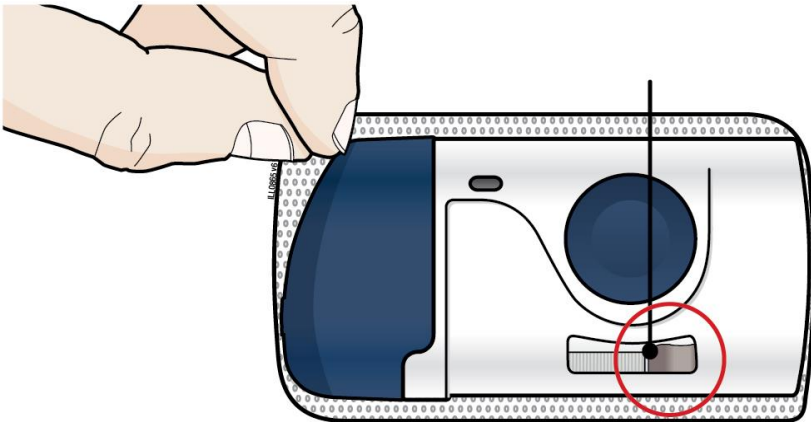
- Voit liikkua kevyesti pistoksen aikana, esimerkiksi kävellä, kurkotella ja kumarrella.

Annos on pistetty, kun:

- Vihreä merkkivalo lakkaa vilkkumasta ja palaa yhtäjaksoisesti.
- Kuulet useita merkkiääniä (piip-piip-piip).

piip-piip-piip



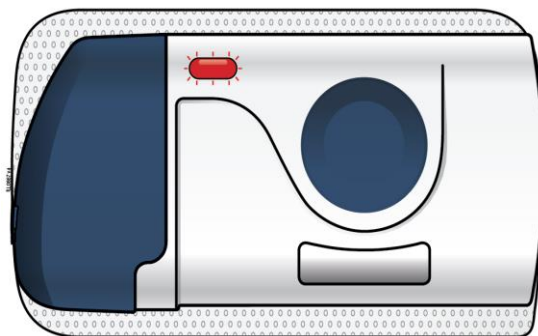
Vaihe 4: Kun annos on pistetty	
O	Kun annos on pistetty, tartu kiinnityslaastariin ja irrota automatisoitu miniannostelija varovasti ihosta. Kun laite on irrotettu, tarkista lääkeikkuna. Vihreän valon pitää nyt olla sammunut.
Mäntä käytön jälkeen  Valo on sammunut  piip-piip-piip  Tarkista, että mäntä peittää kokonaan lääkeikkunan ja yhtenäinen vihreä valo on sammunut. Tämä osoittaa, että koko lääkeannos on pistetty. Ellei mäntä peitä ikkunaa, ota yhteyttä lääkäriin. • Käytetystä automatisoidusta miniannostelijasta kuuluu merkkiäni, kun se irrotetaan ihosta. • Iholla voi näkyä muutamia nestepisaroita, kun käytetty automatisoitu miniannostelija on poistettu. Tämä on normaalia.	

P	Laita käytetty automatisoitu miniannostelija teräville jätteille tarkoitettuun keräysastiaan.
• Automatisoidun miniannostelijan sisällä on paristoja, elektroniikkaa ja neula. • Laita käytetty automatisoitu miniannostelija terävien jätteiden keräysastiaan heti käytön jälkeen. Älä hävitä automatisoitua miniannostelijaa talousjätteiden mukana (älä heitä sitä kodin roska-astiaan). • Keskustele terveydenhoitohenkilökunnan kanssa tarvikkeiden oikeasta hävittämisestä. Hävittämisohjeissa voi olla paikallisia eroja. • Älä poista käytettyä sylinteriampullia automatisoidusta miniannostelijasta. • Älä käytä automatisoitua miniannostelijaa uudelleen. • Älä kierrätä automatisoitua miniannostelijaa tai terävien jätteiden keräysastiaa äläkä hävitä niitä talousjätteiden mukana. Tärkeää: Pidä aina terävien jätteiden keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.	
	

Q	Tarkasta pistoskohta.
Jos pistoskohdassa näkyy verta, paina vanutuppo tai harsotaitos sen päälle. Älä hankaa pistoskohtaa. Voit tarvittaessa panna siihen laastarin.	

Vianetsintä

Mitä pitäisi tehdä, jos punainen merkkivalo vilkkuu jatkuvasti käyttövalmiissa automatisoidussa miniannostelijassa ja laitteesta kuuluu toistuvia merkkiääniä.



Vilkkuva varoitusvalo



piip-piip-piip-piip-piip



Lopeta käyttövalmiin automatisoidun miniannostelijan käyttö. Jos automatisoitu miniannostelija on jo kiinnitetty ihoon, irrota se varovasti.

Muut käyttöolosuhteet

Suhteellinen kosteus 15–85 %.

Korkeusrajat –300 metriä - 3500 metriä.

Pistämisen aikana automatisoidun miniannostelijan on oltava vähintään 30 cm:n etäisyydellä muista elektronisista laitteista, kuten matkapuhelimista.

Varoitus: Älä muokkaa laitetta.

Automatisoidun miniannostelijan käyttölämpötila on 15–40 °C.

www.devicepatents.com

MERKKIEN SELITYKSET

Älä käytä, jos pakkaus on vaurioitunut	Pidä kuivana	Tutustu käyttöohjeisiin	Tyypin BF liityntäosa	Kerta-käyttöinen	Steriloitu etyleenioksidilla



0344



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



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