

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
Repatha 420 mg stungulyf, lausn í rörlykju

2. INNIHALDSLÝSING

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 140 mg af evolocumabi í 1 ml af lausn.

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 140 mg af evolocumabi í 1 ml af lausn.

Repatha 420 mg stungulyf, lausn í rörlykju

Hver rörlykja inniheldur 420 mg af evolocumabi í 3,5 ml af lausn (120 mg/ml).

Repatha er einstofna IgG2 mannamótefni sem framleitt er í eggjastokkafrumum kínverskra hamstra (CHO) með DNA raðbrigðærfdækní.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.
Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (SureClick).
Stungulyf, lausn (sjálfvirkur smáskammtari).

Lausnin er tær til óþallýsandi, litlaus til fölgul og nánast laus við agnir.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kólesterólhækkun og blönduð blóðfituröskun

Repatha er ætlað, til viðbótar við sérstakt mataræði, til notkunar hjá fullorðnum með frumkomna kólesterólhækkun (arfblandna ættgenga kólesterólhækkun og kólesterólhækkun sem ekki er arfgeng) eða blandaða blóðfituröskun og hjá börnum 10 ára og eldri með arfblandna ættgenga kólesterólhækkun:

- í samhliðameðferð með statíni eða statíni með öðrum blóðfitulækkandi meðferðum hjá sjúklingum sem ná ekki viðmiðunarmörkum LDL-kólesteróls við hámarkspólskammt statína eða
- eitt og sér eða í samsetningu með öðrum blóðfitulækkandi meðferðum hjá sjúklingum sem ekki þola statín eða mega ekki nota statín.

Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun

Repatha er ætlað til notkunar hjá fullorðnum og börnum 10 ára og eldri með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun samhliða öðrum blóðfitulækkandi meðferðum.

Staðfestur hjarta- og æðasjúkdómur vegna æðakölkunar

Repatha er ætlað fullorðnum með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar (hjartadrep, slag eða útæðasjúkdóm) til að draga úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum með lækkun LDL-kólesteról gilda, sem viðbót við að ná tökum á öðrum áhættuþáttum:

- í samsetningu með þeim hámarksskammti sem þolist af statínunum með eða án annarra blóðfitulækkandi meðferða eða,
- eitt og sér eða í samsetningu með öðrum blóðfitulækkandi meðferðum hjá sjúklingum sem ekki þola statín eða mega ekki nota statín.

Varðandi rannsóknarniðurstöður á áhrifum á LDL-kólesteról, hjarta- og æðasjúkdóma og hópa sem voru rannsakaðir sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Áður en meðferð með evolocumabi er hafin skal útiloka að blóðfituhækkun eða blönduð blóðfituröskun sé einkenni um aðra undirliggjandi sjúkdóma (nýrungaheilkenni, vanstarfsemi skjaldkirtils).

Skammtar

Frumkomin kólesterólhækkun og blönduð blóðfituröskun (þar á meðal arfblendin ættgeng kólesterólhækkun)

Fullorðnir og börn (10 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur af evolocumabi er annaðhvort 140 mg á tveggja vikna fresti eða 420 mg einu sinni í mánuði; báðir skammtar eru klínískt jafngildir.

Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun hjá fullorðnum og börnum 10 ára og eldri

Ráðlagður upphafsskammtur er 420 mg einu sinni í mánuði. Að lokinni 12 vikna meðferð má auka tíðni skammta í 420 mg á 2 vikna fresti hafi ekki náðst klínískt mikilvæg svörun. Sjúklingar sem gangast undir blóðfrumuskiljun geta hafið meðferð með 420 mg á 2 vikna fresti til samræmis við tímasetningar blóðfrumuskiljunar.

Staðfestur hjarta- og æðasjúkdómur vegna æðakölkunar hjá fullorðnum

Ráðlagður skammtur af evolocumabi er annaðhvort 140 mg á tveggja vikna fresti eða 420 mg einu sinni í mánuði; báðir skammtar eru klínískt jafngildir.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (aldur ≥ 65 ára)

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, sjá kafla 4.4 um sjúklinga með í meðallagi og verulega skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi Repatha hjá börnum yngri en 10 ára með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun eða arfhreina ættgenga kólesterólhækkun eða hjá börnum með aðrar gerðir blóðfituröskunar.

Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

Evolocumab á að sprauta undir húð í kvið, læri eða upphandlegg. Skipta þarf um stungustaði og ekki má sprauta í svæði þar sem húð er aum, marin, rauð eða hörð.

Evolocumab má hvorki gefa í bláæð né í vöðva.

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Nota á staka áfyllta sprautu þegar 140 mg skammtur er gefinn.

Þegar gefinn er 420 mg skammtur á að nota 3 áfylltar sprautur sem gefnar eru samfelld innan 30 mínútna.

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Nota á stakan áfylltan penna þegar 140 mg skammtur er gefinn.

Þegar gefinn er 420 mg skammtur á að nota 3 áfyllta lyfjapenna sem gefnir eru samfelld innan 30 mínútna.

Repatha 420 mg stungulyf, lausn í rörlykju

Þegar gefinn er 420 mg skammtur á að nota eina rörlykju í sjálfvirka smáskammtarann.

Repatha er ætlað til sjálfsmeðhöndlunar sjúklings að lokinni viðeigandi þjálfun. Einstaklingur sem hefur verið þjálfaður í að gefa lyfið getur einnig gefið evolocumab.

Einnota.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi kom fram minnkuð heildarútsetning fyrir evolocumabi sem getur leitt til minnkaðra áhrifa til lækkunar LDL-kólesteróls. Því getur verið tilefni til að fylgjast náið með þessum sjúklingum.

Notkun lyfsins hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C) hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 5.2). Evolocumab á að nota með varúð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Þurr náttúrulegt gúmmí

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Nálarhlífin á áfylltu glersprautunni er gerð úr þurru náttúrulegu gúmmí (latexafleiða) sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Natríuminnihald

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Milliverkun vegna lyfjahvarfa milli statína og evolocumabs var metin í klínískum rannsóknum. Úthreinsun evolocumabs jókst um 20% hjá sjúklingum sem fengu statín samhliða. Þessi aukning á úthreinsun er að hluta til vegna þess að statín auka þéttni PCSK9 (Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin Type 9) sem hafði ekki neikvæð áhrif á lyfhrif evolocumabs á blóðfitur. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir statín við samhliða notkun með evolocumabi.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum vegna lyfjahvarfa og lyfhrifa milli evolocumabs og blóðfitulækkandi lyfja annarra en statína og ezetimibs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Repatha á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda ekki til beinna eða óbeinna eiturverkana á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki á að nota Repatha á meðgöngu nema meðferð með evolocumabi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort evolocumab skilst út í brjóstamjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Repatha.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif evolocumabs á frjósemi hjá mönnum. Áhrif á frjósemi komu ekki fram í dýratilraunum við endapunkt með flatarmál undir tímaferils (AUC) útsetningargildi mun hærri en hjá sjúklingum sem fá 420 mg af evolocumabi einu sinni í mánuði (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Repatha hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi notkunar lyfsins

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá við ráðlagða skammta eru nefkoksþólga (7,4%), sýking í efri öndunarvegi (4,6%), bakverkir (4,4%), liðverkir (3,9%), influensa (3,2%) og viðbrögð á stungustað (2,2%). Öryggisþættir hjá hópnum sem var með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun voru í samræmi við þá sem komu fram hjá hópnum með frumkomna kólesterólhækkun og blandaða blóðfituröskun.

Tafla með lista aukaverkana

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í klínískum lykilrannsóknum með samþanburðarhópi, og sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu, eru sýndar í töflu 1 flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni samkvæmt eftirfarandi skilgreiningu: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 1. Aukaverkun

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðniflokkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Inflúensa	Algengar
	Nefkoksþólga	Algengar
	Sýking í efri öndunarvegi	Algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Algengar
	Útbrot	Algengar
	Ofsakláði	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Algengar
Meltingarfæri	Ógleði	Algengar
Húð og undirhúð	Ofnæmisbjúgur	Mjög sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur	Algengar
	Liðverkir	Algengar
	Vöðvaverkir	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað ¹	Algengar
	Inflúensulíkur sjúkdómur	Sjaldgæfar

¹ Sjá kaflann Lýsingar á völdum aukaverkunum.

Samræmi var í öryggisupplýsingum á milli einstaklinga með LDL-kólesteról $< 0,65$ mmól/l (25 mg/dl) eða $< 1,03$ mmól/l (40 mg/dl) eftir upphafsgildi samanborið við sjúklinga með hærri LDL-kólesteról eftir upphafsgildi ($\geq 1,03$ mmól/l [40 mg/dl]), með miðgildi (Q1, Q3) útsetningar fyrir Repatha upp á 84,2 (78,1; 89,8) mánuði hjá einstaklingum sem fengu áfram Repatha og 59,8 (52,8; 60,3) mánuði hjá einstaklingum sem höfðu fengið lyfleysu og skiptu yfir í Repatha í opinni framhaldsrannsókn.

Lýsingar á völdum aukaverkunum

Viðbrögð á stungustað

Algengustu viðbrögð á stungustað voru mar á stungustað, roðapöt, blæðing, verkur á stungustað og þroti.

Börn

Sýnt hefur verið fram á öryggi og verkun Repatha hjá börnum með arfblendna og arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Í klínískri rannsókn var lagt mat á verkun Repatha hjá 158 börnum á aldrinum ≥ 10 til < 18 ára með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun. Engin ný vandamál vegna öryggis komu fram og öryggisgögnin í þessu sjúklingaþýði voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar lyfsins hjá fullorðnum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun. Tuttugu og sex börn með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun fengu meðferð með Repatha í klínískum rannsóknum sem fóru fram hjá sjúklingum á aldrinum ≥ 10 til < 18 ára. Enginn munur sást á öryggisþáttum milli barna og fullorðinna sjúklinga með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun.

Aldraðir

Af 18.546 sjúklingum á meðferð með evolocumabi í tvíblindum klínískum rannsóknum voru 7.656 (41,3%) ≥ 65 ára og 1.500 (8,1%) voru ≥ 75 ára. Enginn heildarmunur á öryggi eða verkun sást milli þessara sjúklinga og yngri sjúklinga.

Mótefnamyndun

Í klínískum rannsóknum mældist jákvæð svörun á myndun mótefna hjá 0,3% sjúklinga (48 af 17.992 sjúklingum), sem fengið höfðu að minnsta kosti einn skammt af evolocumabi. Sjúklingar, með jákvæða svörun í sermi fyrir bindandi mótefnum, gengust undir frekara skoðun m.t.t. hluteysandi mótefna og reyndist enginn sjúklinganna vera með jákvæða svörun fyrir hlutleysandi mótefnum. Lyfjahvarfafræðilegir þættir, svörun og öryggi evolocumabs breyttist ekki þótt til staðar væru and-evolocumab bindandi mótefni.

Myndun and-evolocumab mótefna greindist ekki í klínískum rannsóknum á börnum sem fengu meðferð með Repatha.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar aukaverkanir sáust í dýratilraunum við útsetningu allt að 300 falt hærri en hjá sjúklingum sem fá evolocumab 420 mg einu sinni í mánuði.

Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtnun evolocumabs. Komi til ofskömmtnunar á að meðhöndla sjúkling með tilliti til einkenna og veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðfitulækkandi lyf, önnur blóðfitulækkandi lyf. ATC-flokkur: C10AX13

Verkunarháttur

Evolocumab binst sértækt við PCSK9 og hindrar PCSK9 í blóðrás í að bindast LDL-viðtökum á yfirborði lifrarfrumu, og hindrar þannig niðurbrot LDL-viðtaka fyrir tilstilli PCSK9. Aukning á LDL-viðtökum í lifur veldur tengdri lækkun LDL-kólesteróls í sermi.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum lækkaði evolocumab óbundið PCSK9, LDL-kólesteról, heildarkólesteról (total cholesterol TC) apólípóprótein B (ApoB), kólesteról sem ekki er HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról, apólípóprótein B/apólípóprótein A1, VLDL-kólesteról, þríglýseríð og lípóprótein (a) og jók HDL-kólesteról og apólípóprótein A1 hjá sjúklingum með frumkomna kólesterólhækkun og blandaða blóðfituröskun.

Gjöf 140 mg eða 420 mg evolocumabs einu sinni undir húð leiddi til hámarks bælingar á óbundnu PCSK9 í blóði eftir 4 klst og lækkaði LDL-kólesteról í kjölfarið og náði meðaltals lággildi (nadir) svörunar eftir 14 og 21 dag, í þeirri röð. Breytingar á óbundnu PCSK9 og lípópróteinum í sermi gengu til baka þegar meðferð með evolocumabi var hætt. Ekki sást aukning á óbundnu PCSK9 eða LDL-kólesteróli upp fyrir grunnigildi á meðan evolocumab var að hreinsast út sem bendir til þess að uppbótarkerfi til að auka framleiðslu PCSK9 og LDL-kólesteróls fari ekki í gang á meðan á meðferð stendur.

Gjöf 140 mg á 2 vikna fresti og 420 mg einu sinni í mánuði undir húð var jafngild hvað varðar meðallækkun LDL-kólesteróls (meðaltal í 10. og 12. viku) sem leiddi til -72% til -57% frá upphafsgildi borið saman við lyfleysu. Meðferð með evolocumabi leiddi til sambærilegrar lækkunar á LDL-kólesteróli þegar það var notað eitt og þegar það var notað með öðrum blóðfitulækkandi meðferðum.

Verkun við frumkomna kólesterólhækkun og blandaða blóðfituröskun

Lækkun á LDL-kólesteróli um u.þ.b. 55%-75% náðist með evolocumabi í viku 1 og hélst meðan á langtíma meðferð stóð. Hámarkssvörun náðist yfirleitt innan 1 til 2 vikna við skammta 140 mg á 2 vikna fresti og 420 mg einu sinni í mánuði. Evolocumab verkaði hjá öllum undirhópum borið saman við lyfleysu og ezetimib og sást enginn marktækur munur milli undirhópa svo sem aldurs, kyns, kynþáttar, landsvæðis, líkamsþyngdarstuðuls (BMI), fræðsluáætlunar um áhættu kólesteróls (*National Cholesterol Education Program risk*), reykinga, áhættuþátta kransæðasjúkdóma í upphafi, ættarsögu um ótímabæra kransæðasjúkdóma, sykurbols (þ.e. sykursýki af tegund 2, efnaskiptaröskun eða hvorugt), háþrýstings, skammta og styrk statína, óbundins PCSK9 í upphafi, LDL-kólesteról í upphafi og þríglýseríða í upphafi.

Hjá 80-85% allra sjúklinga með frumkomna blóðfituhækkun, sem fengu meðferð með evolocumabi, hverri skammtastærðinni sem var, sást $\geq 50\%$ lækkun á LDL-kólesteróli að meðaltali í viku 10 og 12. Allt að 99% sjúklinga sem fengu meðferð með evolocumabi, hverri skammtastærðinni sem var, voru með LDL-kólesteról $< 2,6$ mmól/l og allt að 95% voru með styrk LDL-kólesteróls $< 1,8$ mmól/l að meðaltali í viku 10 og 12.

Samsett meðferð með statíni og statín ásamt annarri blóðfitulækkandi meðferð

LAPLACE-2 var alþjóðleg, fjölsetra, tvíblind, slembiröðuð rannsókn sem stóð yfir í 12 vikur hjá 1.896 sjúklingum með frumkomna kólesterólhækkun eða blandaða blóðfituröskun. Sjúklingum var slembiraðað til að fá evolocumab samhliða statíni (rosuvastatin, simvastatin eða atorvastatin). Evolocumab var borið saman við lyfleysu í hópnum sem fengu rosuvastatin og simvastatin og borið saman við lyfleysu og ezetimib hjá hópnum sem fékk atorvastatin.

Repatha lækkaði LDL-kólesteról marktækt frá upphafsgildi til meðaltals í vikum 10 og 12 borið saman við lyfleysu í hópnum með rosuvastatini og simvastatini og borið saman við lyfleysu og ezetimib í hópnum með atorvastatini ($p < 0,001$). Repatha lækkaði marktækt heildarkólesteról (TC), apólípóprótein B (ApoB), kólesteról sem ekki er HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról, apólípóprótein B/apólípóprótein A1, VLDL-kólesteról, þríglýseríð og lípóprótein (a) og jók HDL-kólesteról frá upphafsgildum að meðaltali í vikum 10 og 12 samanborið við lyfleysu í hópnum sem fengu rosuvastatin og simvastatin ($p < 0,05$) og lækkaði marktækt heildarkólesteról (TC), apólípóprótein B (ApoB), kólesteról sem ekki er HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról, apólípóprótein B/apólípóprótein A1 og lípóprótein (a) samanborið við lyfleysu og ezetimib í hópnum sem fékk atorvastatin ($p < 0,001$) (sjá töflur 2 og 3).

RUTHERFORD-2 var alþjóðleg, fjölsetra, tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 12 vikur hjá 329 sjúklingum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun á blóðfitulækkandi meðferð. Repatha minnkaði marktækt LDL-kólesteról frá upphafsgildi að meðaltali í vikum 10 og 12 samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$). Repatha minnkaði marktækt heildarkólesteról (TC), apólípóprótein B (ApoB), kólesteról sem ekki er HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról, apólípóprótein B/apólípóprótein A1, VLDL-kólesteról, þríglýseríð og lípóprótein (a) og jók HDL-kólesteról og apólípóprótein A1 frá upphafsgildi til meðaltals í vikum 10 og 12 borið saman við lyfleysu ($p < 0,05$) (sjá töflu 2).

Tafla 2. Áhrif meðferðar með evolocumabi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með frumkomna kólesterólhækkun og blandaða blóðfituröskun – meðaltals breyting í prósentum frá upphafsgildi til meðaltals í vikum 10 og 12 (%; 95% CI)

Rannsókn	Skammta stærðir	LDL-kólesteról (%)	Ekki-HDL-kólesteról (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-kólesteról (%)	HDL-kólesteról (%)	Þrí-glýseríð (%)	Apo A1 (%)	TC/HDL-kólesteról Hlutfall %	ApoB/ApoA1 Hlutfall %
LAPLACE-2 (HMD) (saman rosuvastatin, simvastatin, & atorvastatin hópar)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75, -69)	-60 ^b (-63, -58)	-56 ^b (-58, -53)	-41 ^b (-43, -39)	-30 ^b (-35, -25)	-18 ^b (-23, -14)	6 ^b (4,8)	-17 ^b (-22, -13)	3 ^b (1,5)	-45 ^b (-47, -42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6,10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3,7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-22 ^b (-29, -16)	8 ^b (4,12)	-22 ^b (-29, -15)	7 ^a (3,12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5,14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1,9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

Skammstafanir: Q2W = einu sinni á 2 vikna fresti, QM = einu sinni í mánuði, HMD = Frumkominn kólesterólhækkun og blönduð blóðfituröskun (primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia), HeFH = arfblendin ættgeng kólesterólhækkun (heterozygous familial hypercholesterolaemia), ^a p gildi < 0,05 borið saman við lyfleysu, ^b p gildi < 0,001 borið saman við lyfleysu.

Sjúklingar sem ekki þola statín

GAUSS-2 var alþjóðleg, fjölsetra, tvíblind, slembiröðuð, samanburðarrannsókn með ezetimíbi sem stóð yfir í 12 vikur hjá 307 sjúklingum sem ekki þoldu statín eða gátu ekki þolað virkan skammt af statíni. Repatha lækkaði marktækt LDL-kólesteról samanborið við ezetimíb ($p < 0,001$). Repatha lækkaði marktækt heildarkólesteról (TC), apólípóprótein B (ApoB), kólesteról sem ekki er HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról, apólípóprótein B/apólípóprótein A1 og lípóprótein (a) frá upphafsgildi til meðaltals í vikum 10 og 12 borið saman við ezetimíb ($p < 0,001$) (sjá töflu 3).

Meðferð þegar statín er ekki til staðar

MENDEL-2 var alþjóðleg, fjölsetra, tvíblind, slembiröðuð, samanburðarrannsókn á Repatha með lyfleysu og ezetimíbi sem stóð yfir í 12 vikur hjá 614 sjúklingum með frumkomna kólesterólhækkun og blandaða blóðfituröskun. Repatha lækkaði marktækt LDL-kólesteról frá upphafsgildi til meðaltals í vikum 10 og 12 samanborið við bæði ezetimíb og lyfleysu ($p < 0,001$). Repatha lækkaði marktækt heildarkólesteról (TC), apólípóprótein B (ApoB), kólesteról sem ekki er HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról, apólípóprótein B/apólípóprótein A1 og lípóprótein (a) frá upphafsgildi til meðaltals í vikum 10 og 12 borið saman við bæði lyfleysu og ezetimíb ($p < 0,001$) (sjá töflu 3).

Tafla 3. Áhrif meðferðar með evolocumabi samanborið við ezetimib hjá sjúklingum með frumkomna kólesterólhækkun og blandaða blóðfituröskun – meðaltals breyting í prósentum frá upphafsgildi til meðaltals í vikum 10 og 12 (%; CI 95%)

Rannsókn	Skammta- stærðir	LDL- kóle- steról (%)	Ekki- HDL- kóle- steról (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL- kóle- steról (%)	HDL- kóle- steról (%)	Þríglý- seríð (%)	Apo- A1 (%)	TC/ HDL- kóle- steról Hlut- fall %	ApoB/ ApoA1 Hlut- fall %
LAPLACE-2 (HMD) (sameinað atorvastatin hópar)	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 (statín þolist ekki)	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 (meðferð án statíns)	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)

Skammstafanir: Q2W = einu sinni á 2 vikna fresti, QM = einu sinni í mánuði, HMD = Frumkomin kólesterólhækkun og blönduð blóðfituröskun (primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia), ^a p gildi < 0,05 borið saman við ezetimib, ^b p gildi < 0,001 borið saman við ezetimib, ^c tölulegt p gildi < 0,001 borið saman við ezetimib.

Langtíma verkun við frumkomna kólesterólhækkun og blandaða blóðfituröskun

DESCARTES var alþjóðleg, fjölsetra, tvíblind, slembiröðuð, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 52 vikur hjá 901 sjúklingi með blóðfituhækkun sem fengu eingöngu sérstakt matarræði, atorvastatin eða samsetta meðferð með atorvastatini og ezetimibi. Repatha 420 mg einu sinni í mánuði lækkaði marktækt LDL-kólesteról frá upphafsgildi að 52. viku samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$). Meðferðaráhrif héldust í 1 ár eins og sást á lækkun á LDL-kólesteróli frá viku 12 til viku 52. Lækkun á LDL-kólesteróli frá upphafsgildi að viku 52 samanborið við lyfleysu var sambærileg milli blóðfitulækkandi meðferða sem voru hámarkaðar fyrir LDL-kólesteról og hættu á hjarta-og æðasjúkdómum.

Repatha lækkaði marktækt heildarkólesteról (TC), apólípóprótein B (ApoB), kólesteról sem ekki er HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról, apólípóprótein B/apólípóprótein A1, VLDL-kólesteról, þríglýseríð og lípóprótein (a) og jók HDL-kólesteról og apólípóprótein A1 í viku 52 borið saman við lyfleysu ($p < 0,001$) (sjá töflu 4).

Tafla 4. Áhrif meðferðar með evolocumabi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með frumkomna kólesterólhækkun og blandaða blóðfituröskun – meðaltals breyting í prósentum frá upphafsgildi til meðaltals í viku 52 (%; CI 95%)

Rannsókn	Skammta stærðir	LDL-kólesteról (%)	Ekki-HDL-kólesteról (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-kólesteról (%)	HDL-kólesteról (%)	Þríglýseríð (%)	Apo-A1 (%)	TC/HDL-kólesteról Hlutfall %	ApoB/ApoA1 Hlutfall %
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)

Skammstafanir: QM = einu sinni í mánuði, ^a tölulegt p gildi < 0,001 borið saman við lyfleysu. ^b p gildi < 0,001 borið saman við lyfleysu.

OSLER og OSLER-2 voru tvær slembiraðaðar, opnar, framhaldsrannsóknir með samanburðarhópi, til að meta öryggi og verkun Repatha til langs tíma hjá sjúklingum sem lokið hafa meðferð í fyrri rannsókn. Í hvorri framhaldsrannsókn var sjúklingum slembiraðað 2:1 til að fá annaðhvort Repatha auk staðlaðar meðferðar (evolocumab hópur) eða eingöngu staðlaða meðferð (samanburðarhópur) á fyrsta ári rannsóknarinnar. Við lok fyrsta árs (vika 52 í OSLER og vika 48 í OSLER-2) fóru sjúklingar í Repatha tímabil en þá fengu allir sjúklingar Repatha í opinni rannsókn í annaðhvort 4 ár til viðbótar (OSLER) eða 2 ár (OSLER-2).

Samtals 1.324 sjúklingar voru skráðir í OSLER. Repatha 420 mg einu sinni í mánuði lækkaði marktækt LDL-kólesteról frá upphafsgildi að viku 12 og viku 52 borið saman við samanburðarhópinn (tölulegt p < 0,001). Áhrif meðferðar héldust í 272 vikur eins og sást með lækun LDL-kólesteróls frá viku 12 í upphafsrannsókninni að viku 260 í opnu framhaldsrannsókninni. Samtals 3.681 sjúklingur var skráður í OSLER-2. Repatha lækkaði marktækt LDL-kólesteról frá upphafsgildi að viku 12 og viku 48 borið saman við samanburðarhópinn (tölulegt p < 0,001). Áhrif meðferðar héldust eins og sást með lækun á LDL-kólesteróli frá viku 12 til viku 104 í opnu framhaldsrannsókninni. Repatha lækkaði marktækt heildarkólesteról (TC), apólípóprótein B (ApoB), kólesteról sem ekki er HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról, apólípóprótein B/apólípóprótein A1, VLDL-kólesteról, þríglýseríð og lípóprótein (a) og jók HDL-kólesteról og apólípóprótein A1 frá upphafsgildum að viku 52 í OSLER og viku 48 í OSLER-2 borið saman við samanburðarhópinn (tölulegt p < 0,001). LDL-kólesteról og aðrir mælikvarðar blóðfitu náðu upphafsgildum innan 12 vikna eftir að Repatha meðferð var hætt í upphafi OSLER eða OSLER 2 án einkenna um afturkast.

TAUSSIG var opin, fjölsetra, 5 ára framhaldsrannsókn, sem er nú í gangi, til að meta öryggi og verkun Repatha til langs tíma sem viðbótar meðferð við aðra blóðfitulækkandi meðferð hjá sjúklingum með alvarlega ættgenga kólesterólhækkun (FH), þ.m.t. arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Samtals 194 sjúklingar með alvarlega ættgenga kólesterólhækkun (ekki HoFH) og 106 sjúklingar með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun voru skráðir í TAUSSIG. Allir sjúklingarnir í rannsókninni fengu í upphafi meðferð með Repatha 420 mg einu sinni í mánuði nema þeir sem voru í blóðfitufrumuskiljun í upphafi en þeir fengu Repatha 420 mg á 2 vikna fresti. Tíðni skammta hjá sjúklingum sem ekki voru í blóðfrumuskiljun var hægt að auka upp að 420 mg á tveggja vikna fresti samkvæmt LDL-kólesteról svörun og PCSK9 gildum. Langtímameðferð með Repatha leiddi í ljós að meðferðaráhrif héldust eins og kom í ljós með lækun LDL-kólesteróls hjá sjúklingum með alvarlega ættgenga kólesterólhækkun (ekki HoFH) (sjá töflu 5).

Breytingar á öðrum mælistærðum blóðfitu (heildarkólesteról (TC), apólípóprótein B (ApoB), kólesteról sem ekki er HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról og apólípóprótein B/apólípóprótein A1) sýndu einnig fram á að meðferðaráhrif héldust við gjöf Repatha til lengri tíma hjá sjúklingum með alvarlega ættgenga kólesterólhækkun (ekki HoFH).

Tafla 5. Áhrif evolocumabs á LDL-kólesteról hjá sjúklingum með alvarlega ættgenga kólesterólhækkun (ekki HoFH) – meðaltals breyting frá upphafsgildi að viku 216 í OLE í prósentum (og tengd 95% CI)

Sjúklingabyði (N)	OLE vika 12 (n = 191)	OLE vika 24 (n = 191)	OLE vika 36 (n = 187)	OLE vika 48 (n = 187)	OLE vika 96 (n = 180)	OLE vika 144 (n = 180)	OLE vika 192 (n = 147)	OLE vika 216 (n = 96)
Alvarleg FH (ekki 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)

Skammstafanir: OLE = opin framhaldsrannsókn, N (n) = Fjöldi sjúklinga sem hægt var að meta (N) og sjúklingar sem komu í fyrirfram tímasettar skoðanir og hægt var að sjá LDL-kólesterólgildi hjá (n) í endanlega greiningarhlutanum hjá hópnum með alvarlega ættgenga kólesterólhækkun (ekki HoFH) = FH (familial hypercholesterolaemia).

Meðferð við arfblendinni ættgengi kólesterólhækkun hjá börnum

HAUSER-RCT var slembiröðuð, fjölsetra, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 24 vikur hjá 158 börnum á aldrinum 10 til < 18 ára með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun. Sjúklingar þurftu að vera á fituskertu mataræði og hafa verið á blóðfitulækkandi meðferð (kjörskammtur af statíni, án skammtahækkunar). Skráðum sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá 420 mg af Repatha eða lyfleysu undir húð einu sinni á mánuði í 24 vikur.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi LDL-kólesteróls að viku 24. Munurinn á milli Repatha og lyfleysu, mældur sem miðgildi hlutfallslegrar breytingar LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að viku 24 var 38% (95% CI: 45%, 31%; $p < 0,0001$). Miðgildi minnstu fervika lækkunar (staðalfrávik) ($p < 0,0001$) LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að viku 24 var 44% (2%) í Repatha hópnum og 6% (3%) í lyfleysuhópnum. Lokamiðgildi LDL-kólesteróls í viku 24 voru 104 mg/dl í Repatha hópnum og 172 mg/dl í lyfleysuhópnum. Lækkun LDL-kólesteróls kom fram í fyrsta mati eftir upphafsgildi í viku 12 og hélst út rannsóknartímabilið.

Aukaendapunktur rannsóknarinnar var miðgildi hlutfallslegrar breytingar LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að vikum 22 og 24, þar sem vika 22 sýnir hágildi og vika 24 lággildi á mánaðarlega skammtatímabilinu undir húð og veitir upplýsingar um meðaltals tímaáhrif meðferðar með Repatha yfir allt skammtatímabilið. Meðferðarmunur minnstu fervika á milli Repatha og lyfleysu, mældur sem miðgildi hlutfallslegrar lækkunar LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að miðgildi viku 22 og viku 24 var 42% (95% CI: 48%, 36%; $p < 0,0001$). Frekari niðurstöður má sjá í töflu 6.

Tafla 6. Áhrif meðferðar með Repatha samanborið við lyfleysu hjá börnum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun – meðaltals breyting í prósentum frá upphafsgildi til meðaltals í viku 24 (%; 95% CI)

Rannsókn	Skammta- stærðir	LDL- kólesteról (%)	Ekki-HDL- kólesteról (%)	Apo B (%)	TC/ HDL- kólesteról Hlutfall (%)	ApoB/ ApoA1 Hlutfall (%)
HAUSER-RCT (börn með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun)	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 = einu sinni í mánuði (undir húð); CI = öryggisbil; ApoB = apólípóprótein B; ApoA1 = apólípóprótein A1, TC = heildarmagn kólesteróls

Öll aðlöguð p-gildi < 0,0001

N = fjöldi slembiraðaðra sjúklinga sem fengu skammtagjöf í heildargreiningarhlutanum.

HAUSER-OLE var opin, einarma, fjölsetra rannsókn á Repatha sem stóð yfir í 80 vikur hjá 150 börnum á aldrinum 10 til 17 ára með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun sem komu frá HAUSER-RCT og skráði 13 *de novo* börn með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Sjúklingar urðu að vera á fituskertu matarræði og í blóðfitulækkandi meðferð. Allir sjúklingar með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun í rannsókninni fengu 420 mg af Repatha undir húð einu sinni í mánuði (miðgildi útsetningartíma: 18,4 mánuðir). Meðaltalsbreyting (SE) í prósentum á útreiknuðu LDL-kólesteróli frá upphafsgildi var: -44,4% (1,7%) í viku 12, -41,0% (2,1%) í viku 48 og -35,2% (2,5%) í viku 80.

Meðaltalsbreyting (SE) í prósentum frá upphafsgildi fram að viku 80 hjá öðrum fituendapunktum var: -32,1% (2,3%) kólesteról sem ekki er HDL-kólesteról, -25,1% (2,3%) apólípóprótein B (ApoB), -28,5% (2,0%) heildarkólesteról/HDL-kólesteról hlutfall, -30,3% (2,2%) apólípóprótein B/apólípóprótein A1 hlutfall og -24,9% (1,9%) heildarmagn kólesteróls.

Meðferð við arfhreinni ættgengri kólesterólhækkun

TESLA var alþjóðleg, fjölsetra, tvíblind, slembiröðuð, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 12 vikur hjá 49 sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun á aldrinum 12 til 65 ára. Repatha 420 mg einu sinni í mánuði sem viðbót við aðra blóðfitulækkandi meðferðir (t.d. statín, gallskýrubindandi lyf) lækkaði marktækt LDL-kólesteról og apólípóprótein B (ApoB) í viku 12 borið saman við lyfleysu ($p < 0,001$) (sjá töflu 7). Breytingar á öðrum mælistærðum blóðfitu (heildarkólesteról (TC), kólesteról sem ekki er HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról og apólípóprótein B/apólípóprótein A1) sýndu einnig fram á meðferðaráhrif við gjöf Repatha hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun.

Tafla 7. Áhrif meðferðar með evolocumabi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun – meðaltals breyting í prósentum frá upphafsgildi til meðaltals í viku 12 (%; 95% CI)

Rannsókn	Skammta stærðir	LDL-kólesteról (%)	Ekki-HDL-kólesteról (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-kólesteról (%)	HDL-kólesteról (%)	Þrí-glýseríð (%)	TC/HDL-kólesteról hlutfall %	ApoB/ApoA1 hlutfall %
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)

Skammstafanir: HoFH = arfhrein ættgeng kólesterólhækkun (homozygous familial hypercholesterolaemia), QM = einu sinni í mánuði, ^a tölulegt p gildi $< 0,001$ borið saman við lyfleysu, ^b p gildi $< 0,001$ borið saman við lyfleysu.

Langtímaverkun við arfhreinni ættgengri kólesterólhækkun

Í TAUSSIG rannsókninni kom í ljós að við langtíma notkun Repatha héldust meðferðaráhrif eins og sást með lækkun LDL-kólesteróls um u.þ.b. 20% til 30% hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun, sem ekki fengu blóðfrumuskiljun og u.þ.b. 10% til 30% hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun, sem fengu blóðfrumuskiljun (sjá töflu 8). Breytingar á öðrum mælistærðum blóðfitu (heildarkólesteról (TC), apólípóprótein B, kólesteról sem ekki er HDL-kólesteról, heildarkólesteról/HDL-kólesteról, apólípóprótein B/apólípóprótein A1) sýndu einnig fram á meðferðaráhrif við gjöf Repatha til lengri tíma hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Lækkun LDL-kólesteróls og breytingar á öðrum mælistærðum blóðfitu hjá 14 sjúklingum á unglingsaldri (aldur ≥ 12 til < 18 ára) með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun eru sambærilegar við breytingar hjá öllu sjúklingabýði með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun.

Tafla 8. Áhrif evolocumabs á LDL-kólesteról hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun – meðaltals breyting í prósentum frá upphafsgildi að viku 216 í OLE (og tengd 95% CI)

Sjúklinga- þýði (N)	OLE vika 12	OLE vika 24	OLE vika 36	OLE vika 48	OLE vika 96	OLE vika 144	OLE vika 192	OLE vika 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)
Ekki blóðfrumuskiljun (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)
Blóðfrumuskiljun (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)

Skammstafanir: OLE = opin framhaldsrannsókn, N (n) = Fjöldi sjúklinga sem hægt var að meta (N) og sjúklingar sem komu í fyrirfram tímasettar skoðanir og hægt var að sjá LDL-kólesterólgildi hjá (n) í endanlega greiningarhlutanum hjá hópnum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun = HoFH (homozygous familial hypercholesterolaemia).

HAUSER-OLE var opin, einarma, fjölsetra rannsókn sem stóð yfir í 80 vikur hjá 12 einstaklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun til að leggja mat á öryggi, þolanleika og verkun Repatha á lækkun LDL-kólesteróls hjá börnum á aldrinum ≥ 10 ára til < 18 ára með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Sjúklingar urðu að vera á fituskertu mataræði og í blóðfitulækkandi meðferð. Allir sjúklingar í rannsókninni fengu 420 mg af Repatha undir húð einu sinni í mánuði. Miðgildi (Q1; Q3) upphafsgildis LDL-kólesteróls var 398 (343; 475) mg/dl. Miðgildisbreyting (Q1; Q3) á LDL-kólesteróli í prósentum frá upphafsgildi að viku 80 var -14% (-41; 4). Lækkun LDL-kólesteróls kom fram í fyrstu mælingu í viku 12 og hélst út rannsóknina, miðgildi (Q1; Q3) lækkunar var á bilinu 12% (-3; 32 og 15% (-4; 39). Frekari upplýsingar má sjá í töflu 9.

Tafla 9. Áhrif meðferðar með evolocumabi samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun – miðgildisbreyting (Q1, Q3) í prósentum frá upphafsgildi til miðgildis í viku 80

Rannsókn	Skammta- stærðir	LDL- kólesteról (%)	Ekki-HDL- kólesteról (%)	ApoB (%)	TC/ HDL- kólesteról Hlutfall (%)	ApoB/ ApoA1 Hlutfall (%)
HAUSER-OLE (börn með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun)	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 = einu sinni í mánuði (undir húð); ApoB = apólípóprótein B; ApoA1 = apólípóprótein A1, TC = heildarmagn kólesteróls

N = fjöldi slembiraðaðra sjúklinga sem fengu skammtagjöf í milligreiningarhluta rannsóknarinnar (interim analysis set).

Áhrif á æðakölkunarsjúkdóma

Áhrif Repatha 420 mg einu sinni í mánuði á æðakölkunarsjúkdóma mælt með ómskoðun æða, voru metin í 78-vikna tvíblindri, slembiraðaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 968 sjúklingum með kransæðasjúkdóm á stöðugri grunnmeðferð með ákjósanlegu statíni. Repatha dró bæði úr hlutfallslegu rúmmáli æðakölkunarskella (PAV (percent atheroma volume); 1,01% [95% CI 0,64; 1,38], $p < 0,0001$) og heildarrúmmáli æðakölkunarskella (TAV (total atheroma volume); 4,89 mm³ [95% CI 2,53; 7,25], $p < 0,0001$) samanborið við lyfleysu. Minnkun æðakölkunar kom fram hjá 64,3% (95% CI 59,6; 68,7) sjúklinga sem fengu Repatha og hjá 47,3% (95% CI 42,6; 52,0) sjúklinga sem

fengu lyfleysu, metið með PAV. Versnun æðakölkunar kom fram hjá 61,5% (95% CI 56,7; 66,0) sjúklinga sem fengu Repatha og hjá 48,9% (95% CI 44,2; 53,7) sjúklinga sem fengu lyfleysu, metið með TAV. Í rannsókninni var ekki lagt mat á fylgni á milli versnunar æðakölkunarsjúkdóma og hjarta- og æðasjúkdóma.

Áhrif á formgerð æðakölkunarskella í kransæðum

Áhrif Repatha 420 mg einu sinni í mánuði á æðakölkunarskellur voru metin með optískri sneiðmyndatöku (optical coherence tomography, OCT) í 52 vikna, tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum innan 7 daga frá bráðu kransæðaheilkenni án hækunar ST-bils (NSTEMI) á meðferð með hæsta þolanlegum skammti af statíni. Fyrir aðalendapunktinn sem var heildarbreyting á lágmarksþykkt trefjahettu (fibrous cap thickness, FCT) í samsvarandi hluta slagæðar frá upphafi hækkuðu miðgildi minnstu fervika (95% CI) frá upphafsgildi um 42,7 μm (32,4; 53,1) í Repatha hópnum og um 21,5 μm (10,9; 32,1) í lyfleysuhópnum, viðbótarhækkun um 21,2 μm (4,7; 37,7) samanborið við lyfleysu ($p = 0,015$; 38% munur ($p = 0,041$)). Tilkynntar viðbótarniðurstöður sýna mun á milli meðferða, þar á meðal breytingu á miðgildi lágmarksþykktar trefjahettu (hækkun um 32,5 μm (12,7; 52,4); $p = 0,016$) og heildarbreytingu á hámarks fituboga (-26° ($-49,6$; $-2,4$); $p = 0,041$).

Minnkuð hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá fullorðnum með hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar

Repatha Outcomes rannsóknin (FOURIER) var slembiröðuð, tvíblind, atvikastýrð rannsókn hjá 27.564 þátttakendum, á aldrinum 40 til 86 ára (meðaltal aldurs 62,5 ár), með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar; 81% höfðu áður fengið hjartadrep, 19% höfðu áður fengið slag og 13% voru með útslagæðakvilla. Yfir 99% sjúklinga notuðu meðalháan eða háan styrk statína og a.m.k. eitt annað lyf við hjarta- og æðasjúkdómum eins og blóðflöguhemjandi lyf, betablokka, angíótensín breytiensím (ACE) hemla eða angíótensínviðtakablokka; miðgildi (Q1, Q3) upphafsgildis LDL-kólesteróls var 2,4 mmól/l (2,1; 2,8). Heildaráhætta á hjarta- og æðasjúkdómum var í jafnvægi á milli meðferðarhópa, auk skráða atviksins voru allir sjúklingar með a.m.k. 1 stóran eða 2 minni áhættuþætti á hjarta- og æðasjúkdómum; 80% voru með háprýsting, 36% voru með sykursýki og 28% reyktu daglega. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort Repatha (140 mg á tveggja vikna fresti eða 420 mg einu sinni í mánuði) eða lyfleysu á samsvarandi hátt; meðaltímalengd eftirfylgni við sjúklinga var 26 mánuðir.

Umtalsverð lækkun á LDL-kólesteróli kom fram í rannsókninni, miðgildi LDL-kólesterólgilda sem náðust voru á bilinu 0,8 til 0,9 mmól/l við hvert mat; 25% sjúklinga náðu styrk LDL-kólesteróls undir 0,5 mmól/l. Þrátt fyrir mjög lág gildi LDL-kólesteróls sem náðust, komu ekki fram ný vandamál tengd öryggi (sjá kafla 4.8); tíðni nýgengis sykursýki og vitsmunalegra aukaverkana var sambærileg hjá sjúklingum sem náðu gildi LDL-kólesteróls $< 0,65$ mmól/l og þeim sem voru með hærri LDL-kólesteról.

Repatha dró marktækt úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum, skilgreint sem samsetning úr tíma að fyrsta dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrepi, slagi, kransæðavíkkun eða sjúkrahúsinnlögn vegna hvikullar hjartaangar (sjá töflu 10); eftir u.þ.b. 5 mánuði skildust Kaplan-Meier ferlarnir að fyrir aðal- og lykil-auka samsettu endapunktana (sjá mynd 1 fyrir MACE (Major Adverse Cardiovascular Event, meiri háttar aukaverkun á hjarta- og æðakerfi) þriggja ára Kaplan-Meier ferilinn). Hlutfallsleg áhætta á samsettu MACE (dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrepi eða slagi) minnkaði töluvert eða um 20%. Áhrif meðferðar voru í samræmi í öllum undirhópum (þ.m.t. aldur, sjúkdómsgerð, upphafsgildi LDL-kólesteróls, upphafsstyrkur statína, notkun ezetimíbs og sykursýki) og kom fram í minni hættu á hjartadrepi, slagi og kransæðavíkkun; ekki kom fram mikilvægur munur á dauðsföllum vegna hjarta- og æðasjúkdóma og dauðsfalla af öllum orsökum en rannsóknin var hinsvegar ekki hönnuð til að greina slíkan mun.

Tafla 10. Áhrif evolocumabs á alvarleg tilvik hjarta- og æðasjúkdóma

	Lyfleysa (N = 13.780) n (%)	Evolocumab (N = 13.784) n (%)	Áhættuhlutfall ^a (95% CI)	p-gildi ^b
MACE+ (samsetning MACE, kransæðavíkkun eða sjúkrahúsinnlögn vegna hvikullar hjartaangar)	1.563 (11,34)	1.344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
MACE (samsetning af dauðsfalli vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep, eða slagi)	1.013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Dauðsfall af öllum orsökum	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
Hjartadrep (banvænt/ekki banvænt)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001 ^c
Slag (banvænt/ekki banvænt) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101 ^c
Kransæðavíkkun	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001 ^c
Sjúkrahúsinnlögn vegna hvikullar hjartaangar ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

^a Byggt á Cox líkani lagskiptu eftir slembiröðunar lagskiptingarþáttunum safnað með gagnvirku raddsvörunarkerfi (IVRS).

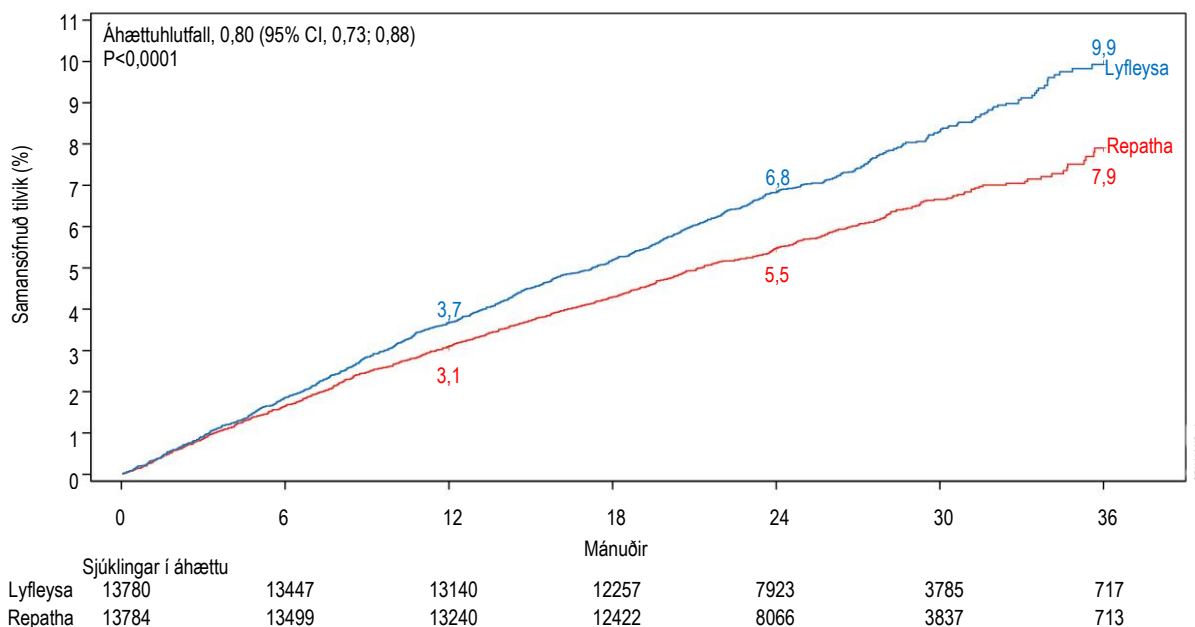
^b 2-hliða log-rank próf lagskipt eftir slembiröðunar lagskiptingarþáttunum safnað með IVRS.

^c Marktækt nafngildi.

^d Áhrif meðferðar á slag komu fram í minni hættu á blóðþurrðarslagi, engin áhrif komu fram á blæðingarslagi eða á slagi af óþekktri ástæðu.

^e Lagt var mat á tíma fram að sjúkrahúsinnlögn vegna hvikullar hjartaangar í einstökum tilvikum (*ad-hoc*).

Mynd 1. Tími að MACE aukaverkun (samsetning dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps eða slags); 3-ára Kaplan-Meier



FOURIER-OLE (rannsókn 1 og rannsókn 2) samanstóð af tveimur opnum, einarma, fjölsetra framhaldsrannsóknum sem lögðu mat á langtíma öryggi, þolanleika og verkun Repatha hjá sjúklingum með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm sem höfðu lokið FOURIER rannsókninni. Skráðir sjúklingar fengu 140 mg af Repatha á 2 vikna fresti eða 420 mg af Repatha einu sinni í mánuði í u.þ.b. 5 ár og voru á áframhaldandi meðferð með meðalháum (22,2%) eða háum (74,8%) styrk statína. Af 5.031 sjúklingi sem fékk að minnsta kosti einn skammt af Repatha í rannsókn 1 fengu 2.499 sjúklingar Repatha og 2.532 sjúklingar lyfleysu í FOURIER rannsókninni. Af 1.599 sjúklingum sem fengu að

minnsta kosti einn skammt af Repatha í rannsókn 2 fengu 854 sjúklingar Repatha og 754 sjúklingar lyfleysu í FOURIER rannsókninni. Við lok rannsóknar 1 og rannsóknar 2 höfðu sjúklingar sem var slembiraðað í Repatha hópinn í FOURIER rannsókninni fengið Repatha í allt að 8,4 ár (miðgildistími 85,4 mánuðir) í rannsókn 1 og í 8,0 ár (miðgildistími 80,2 mánuðir) í rannsókn 2, og sjúklingar sem var slembiraðað í lyfleysuhópinn höfðu fengið Repatha í allt að 5,25 ár (miðgildistími 60,0 mánuðir) í rannsókn 1 og 4,9 ár (miðgildistími 55,1 mánuður) í rannsókn 2.

Í sameinuðum rannsóknum 1 og 2 náðu 72,4% (n = 4.802) sjúklinga lægsta LDL-kólesterólgildi eftir upphaf < 0,65 mmól/l (25 mg/dl), 87,0% (n = 5.765) sjúklinga náðu LDL-kólesterólgildi < 1,03 mmól/l (40 mg/dl) og 11,9% (n = 792) sjúklinga voru með öll LDL-kólesterólgildi eftir upphafsgildi $\geq$ 1,03 mmól/l (40 mg/dl). Af þeim sjúklingum sem náðu lágu LDL-kólesteróli (< 0,65 mmól/l [25 mg/dl] eða < 1,03 mmól/l [40 mg/dl]) var heildartíðni meintilvika sem komu fram á meðferðartíma 80,0% hjá einstaklingum sem náðu LDL-kólesteróli < 0,65 mmól/l (25 mg/dl) og 82,7% hjá sjúklingum sem náðu LDL-kólesteróli < 1,03 mmól/l (40 mg/dl), samanborið við 85,0% hjá sjúklingum með LDL-kólesteról $\geq$ 1,03 mmól/l (40 mg/dl). Heildartíðni alvarlegra meintilvika sem komu fram á meðferðartíma var 37,7% hjá einstaklingum sem náðu LDL-kólesteróli < 0,65 mmól/l (25 mg/dl) og 40,0% hjá sjúklingum sem náðu LDL-kólesteróli < 1,03 mmól/l (40 mg/dl), samanborið við 41,5% hjá sjúklingum með LDL-kólesteról $\geq$ 1,03 mmól/l (40 mg/dl).

Meðallækkun í prósentum frá upphafsgildi á LDL-kólesteróli var stöðug á OLE rannsóknartímabilinu og var á bilinu 53,4% til 59,1% í rannsókn 1 og á bilinu 62,5% til 67,2% fyrir rannsókn 2, óháð því í hvaða meðferðarhóp sjúklingnum var raðað upphaflega í FOURIER rannsókninni. Þetta virðist koma fram sem tölulega lægri tíðni tilfella hjá sjúklingum fyrir metna könnunarendapunkta hjarta- og æðasjúkdóma úr samsetta endapunktinum dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep og heilablóðfall hjá sjúklingum sem höfðu fengið Repatha í bæði FOURIER og FOURIER OLE rannsóknunum, samanborið við sjúklinga sem höfðu fengið lyfleysu í FOURIER rannsókninni og Repatha í FOURIER OLE rannsóknunum.

Á heildina litið komu engar nýjar öryggisupplýsingar fram í rannsókninni.

Áhrif á LDL-kólesteról í bráðum fasa bráðra kransæðaheilkenna (Acute Coronary Syndromes, ACS)

EVOPACS var eins lands, fjölsetra, tvíblind, slembiröðuð, samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 8 vikur hjá 308 sjúklingum með brátt kransæðaheilkenni þar sem evolocumab var gefið á sjúkrahúsi innan 24 til 72 klukkustunda frá innlögn.

Ef sjúklingar tóku ekki inn statín eða fengu aðra statínmeðferð en 40 mg af atorvastatíni fyrir skimun, var því hætt og meðferð með 40 mg af atorvastatíni á dag var hafin. Slembiröðun var lagskipt eftir rannsóknarsetri og því hvort beitt hafði var stöðugri statínmeðferð innan $\geq$ 4 vikna fyrir skráningu. Flestir sjúklingar (241 [78%]) fengu ekki stöðuga statínmeðferð í $\geq$ 4 vikur fyrir skimun og flestir (235 [76%]) tóku ekki inn statín við upphaf. Í 4. viku voru 281 (97%) sjúklingur kominn á statínmeðferð í háum styrk. Evolocumab 420 mg einu sinni í mánuði lækkaði marktækt LDL-kólesteról frá upphafsgildi fram að 8. viku samanborið við lyfleysu (p < 0,001). Meðaltals (staðalfrávik (SD)) lækkun á útreiknuðu LDL-kólesteróli frá upphafsgildi fram að 8. viku var 77,1% (15,8%) hjá þeim hópi sjúklinga sem fékk evolocumab og 35,4% (26,6%) hjá þeim hópi sjúklinga sem fékk lyfleysu, með meðaltalsfrávik minnstu fervika (95% CI) upp á 40,7% (36,2%, 45,2%). Upphafsgildi LDL-kólesteróls voru 3,61 mmól/l (139,5 mg/dl) hjá þeim hópi sjúklinga sem fékk evolocumab og 3,42 mmól/l (132,2 mg/dl) hjá þeim hópi sjúklinga sem fékk lyfleysu. Lækkun á LDL-kólesteróli í þessari rannsókn var í samræmi við fyrri rannsóknir þar sem evolocumab var bætt við stöðuga blóðfitulækkandi meðferð eins og sýnt er fram á með gildum LDL-kólesteróls í meðferð í 8. viku í þessari rannsókn (sem endurspeglar jafnvægisáhrif frá háum styrk statína í báðum meðferðarhópum) upp á 0,79 mmól/l (30,5 mg/dl) hjá þeim hópi sjúklinga sem fékk evolocumab ásamt atorvastatíni og 2,06 mmól/l (79,7 mg/dl) hjá þeim hópi sjúklinga sem fékk lyfleysu ásamt atorvastatíni.

Áhrif evolocumab hjá þessu sjúklingahópi voru í samræmi við þau áhrif sem komu fram í fyrri rannsóknum í klínískri þróun á evolocumab og engin ný vandamál varðandi öryggi voru skráð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög og dreifing

Miðgildi hámarksþéttni í sermi náðist 3 til 4 dögum eftir að einn skammtur af 140 mg eða 420 mg af evolocumabi var gefinn undir húð hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Gjöf á einum skammti af 140 mg undir húð leiddi til C_{max} meðaltals (staðalfrávik (SD)) 13,0 (10,4) mÍkróg/ml og AUC_{last} meðaltals (SD) 96,5 (78,7) dagur•mÍkróg/ml. Gjöf á einum skammti af 420 mg undir húð leiddi til C_{max} meðaltals (SD) 46,0 (17,2) mÍkróg/ml og AUC_{last} meðaltals (SD) 842 (333) dagur•mÍkróg/ml. Þrír 140 mg skammtar gefnir undir húð voru jafngildir einum 420 mg skammti gefnum undir húð. Heildaraðgengi eftir lyfjagjöf undir húð var ákvarðað 72% út frá lyfjahvarfalíkönun.

Eftir gjöf eins 420 mg skammts af evolocumabi í bláæð var meðaltal (SD) dreifingarrúmmáls við jafnvægi metið sem 3,3 (0,5) l sem bendir til takmarkaðrar dreifingar evolocumabs í vefi.

Umbrot

Evolocumab er eingöngu samsett úr amínósýrum og kolvetnum sem eðlileg immúnóglóbúlín og er ólíklegt að brotthvarf verði eftir umbrotsleiðum í lifur. Líklegt er að umbrot og brotthvarf fylgi úthreinsunarleiðum immúnóglóbúlíns, sem leiða til niðurbrots í lítill peptíð og einstakar amínósýrur.

Brotthvarf

Virkur helmingunartími evolocumabs var metinn 11 til 17 dagar.

Hjá sjúklingum með frumkomna kólesterólhækkun eða blandaða blóðfituröskun á háum skömmtum af statíni er heildarútsetning fyrir evolocumabi aðeins lægri en hjá sjúklingum sem fá lága til í meðallagi lága skammta af statíni (hlutfall AUC_{last} 0,74 [90% CI 0,29; 1,9]). Aukning á úthreinsun um u.þ.b. 20% er að hluta til vegna þess að statín auka þéttni PCSK9 sem hafði ekki neikvæð áhrif á lyfhrif evolocumabs á blóðfitur. Greiningar á lyfjahvörfum þýðis bentu ekki til þess að marktækur munur væri á þéttni evolocumabs í sermi hjá sjúklingum sem voru með kólesterólhækkun (kólesterólhækkun sem ekki er arfgeng eða arfgeng kólesterólhækkun) sem tóku statín samhliða.

Línulegt/ólinulegt samband

Eftir staka gjöf á 420 mg í bláæð var meðaltals (SD) úthreinsun áætluð 12 (2) ml/klst. Í klínískum rannsóknum með endurtekna skammta undir húð yfir 12 vikna tímabil sást aukning í útsetningu í hlutfalli við skammta við skammta 140 mg eða hærri. Um tvö- til þreföld uppsöfnun sást á lággildum í þéttni í sermi (C_{min} (SD) 7,21 (6,6)) eftir 140 mg skammta á 2 vikna fresti eða eftir 420 mg skammt gefinn mánaðarlega (C_{min} (SD) 11,2 (10,8)) og lággildi þéttni í sermi nálgadist jafnvægi eftir 12 vikna lyfjagjöf.

Ekki sást tímaháðar breytingar á þéttni í sermi á 124 vikna tímabili.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerðingu á nýrnastarfsemi. Gögn úr klínískum rannsóknum á evolocumab leiddu ekki í ljós mun á lyfjahvörfum evolocumabs hjá sjúklingum með væga til í meðallagi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi borið saman við sjúklinga sem ekki áttu við nýrnasjúkdóma að stríða.

Í klínískri rannsókn hjá 18 sjúklingum með annað hvort eðlilega nýrnastarfsemi (metinn gauksíunarhraði [eGFR] ≥ 90 ml/mín/1,73 m², n = 6), verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 15 til 29 ml/mín/1,73 m², n = 6) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) í blóðskilun (n = 6), var útsetning fyrir óbundnu evolocumabi metin með C_{max} eftir stakan 140 mg skammt undir húð minnkuð um 30% hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og um 45% hjá sjúklingum með ESRD í

blóðskilun. Útsetning metin með AUC_{last} var minnkuð um u.þ.b. 24% hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og um u.þ.b. 45% hjá sjúklingum með ESRD sem fengu blóðskilun. Verkun mismunandi lyfjahvarfa er ekki þekkt; hins vegar var ekki unnt að skýra þennan mun með mismunandi líkamsþyngd. Hafa þarf í huga suma þætti eins og lítið úrtak og mikill breytileiki milli einstaklinga við túlkun niðurstaðna. Lyfjahvörf og öryggi evolocumabs hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og ESRD voru svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, og enginn klínískt marktækur munur kom fram varðandi mun á lækkun LDL-kólesteróls. Þess vegna er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða ESRD í blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A). Gjöf á stökum 140 mg evolocumab skömmum undir húð var rannsökuð hjá 8 sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, 8 sjúklingum með í meðallagi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi og 8 heilbrigðum einstaklingum. Útsetningin fyrir evolocumabi reyndist vera u.þ.b. 40-50% minni borið saman við heilbrigða einstaklinga. Hins vegar reyndust upphafsgildi PCSK9 og tímalengd og magn hlutleysingar á PCSK9 vera svipuð hjá sjúklingum með væga til í meðallagi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Þetta leiddi til þess að tími og magn heildar LDL-kólesteróllækkunar var sambærilegt. Evolocumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.4).

Líkamsþyngd

Líkamsþyngd var marktæk skýribreyta sem hafði áhrif á lággildi þétni evolocumabs í rannsóknum á lyfjahvörfum í þýði, hins vegar voru engin áhrif á lækkun LDL-kólesteróls. Eftir endurtekna gjöf 140 mg undir húð á 2 vikna fresti var 12 vikna lággildi þétni 147% hærri og 70% lægri hjá 69 kg og 93 kg sjúklingum, í þeirri röð, en hjá dæmigerðum 81 kg sjúklingi. Líkamsþyngd hafði minni áhrif þegar gefnir voru endurteknir 420 mg skammtar undir húð einu sinni í mánuði.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Greiningar á lyfjahvörfum þýðis benda til þess að ekki þurfi að aðlaga skammta með tilliti til aldurs, kyns eða kynþáttar. Lyfjahvörf evolocumabs urðu fyrir áhrifum vegna líkamsþyngdar án greinanlegra áhrifa á lækkun LDL-kólesteróls. Því er ekki þörf á að aðlaga skammta með tilliti til líkamsþyngdar.

Mat var lagt á lyfjahvörf Repatha hjá 103 börnum á aldrinum ≥ 10 ára til < 18 ára með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun (HAUSER-RCT). Eftir 420 mg gjöf Repatha einu sinni í mánuði undir húð var meðaltal (SD) lággildi þétni í sermi 22,4 (14,7) míkróg/ml í viku 12, 64,9 (34,4) míkróg/ml í viku 22 og 25,8 (19,2) míkróg/ml í viku 24. Mat var lagt á lyfjahvörf Repatha hjá 12 börnum á aldrinum ≥ 10 ára til < 18 ára með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun (HAUSER-OLE). Eftir 420 mg gjöf Repatha einu sinni í mánuði undir húð var meðaltal (SD) lággildi þétni í sermi 20,3 (14,6) míkróg/ml í viku 12 og 17,6 (28,6) míkróg/ml í viku 80.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Evolocumab hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif hjá hömstrum við skammta mun hærri en hjá sjúklingum sem fá 420 mg af evolocumabi einu sinni í mánuði. Möguleg stökkbreytandi áhrif evolocumabs hafa ekki verið metin.

Hjá hömstrum og cynomolgus öpum sáust engin áhrif á frjósemi karldýra né kvendýra við mun hærri útsetningu en hjá sjúklingum sem fá 420 mg af evolocumabi einu sinni í mánuði.

Hjá cynomolgus öpum sáust engin áhrif á þroska fósturvísis, fósturs eða nýbura (að 6 mánaða aldri) við mun hærri útsetningu en hjá sjúklingum sem fá 420 mg af evolocumabi einu sinni í mánuði.

Fyrir utan T eitilfrumnaháða mótefnasvörun hjá cynomolgus öpum sem voru bólusettir með KLH-próteini (keyhole limpet hembláma) eftir 3 mánaða eftir meðferð með evolocumabi sáust engar aukaverkanir hjá hömstrum (að 3 mánaða aldri) og cynomolgus öpum (að 6 mánaða aldri) við mun hærri útsetningu en hjá sjúklingum sem fá 420 mg af evolocumabi einu sinni í mánuði. Tilætluð lyfjafræðileg áhrif til lækkunar LDL-kólesteróls og heildarkólesteróls í sermi sáust í þessum rannsóknum og gengu til baka þegar meðferð var hætt.

Við samsetta meðferð með rosuvastatini í 3 mánuði komu engar aukaverkanir fram hjá cynomolgus öpum við mun hærri útsetningu en hjá sjúklingum sem fá 420 mg af evolocumabi einu sinni í mánuði. Lækkun á gildum LDL-kólesteróls og heildarkólesteróls í sermi var meira áberandi en hafði sést fyrr með evolocumabi einu og sér og gekk til baka þegar meðferð var hætt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Prólín
Ísediksýra
Pólýsorbit 80
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

3 ár.

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

3 ár.

Repatha 420 mg stungulyf, lausn í rörlykju

2 ár.

Ef Repatha er tekið úr kæli má geyma lyfið við stofuhita (að 25°C) í upprunalegum umbúðum og lyfið verður að nota innan 1 mánaðar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Repatha 420 mg stungulyf, lausn í rörlykju

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Einn ml af lausn í einnota áfylltri sprautu úr gleri af gerð I með 27 gauge nál úr ryðfríu stáli.

Nálarhlífin á áfylltu sprautunni er gerð úr þurru náttúrulegu gúmmí (latexafleiða, sjá kafla 4.4).

Pakkningastærð með einni áfylltri sprautu.

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Einn ml af lausn í einnota áfylltum lyfjapenna úr gleri af gerð I með 27 gauge nál úr ryðfríu stáli.

Pakkningastærðir með einni, tveimur, þremur áfylltum lyfjapenum eða fjölpakkningar sem innihalda 6 (3 pakkningar með 2) áfylltum lyfjapenum.

Repatha 420 mg stungulyf, lausn í rörlykju

3,5 ml af lausn í einnota rörlykju úr hringlaga olefinfjölliðu með skilrími og stimpli úr teygjanlegri fjölliðu sem eru efnin sem komast í snertingu við lyfið og hettu úr resini. Áfyllta rörlykjan er samsett úr skrúfanlegum hlutum sem ganga inn í hvern annan. Samsettu rörlykjunni er pakkað með skömmunartæki. Sá hluti tækisins sem vökvi flæðir um er úr ryðfríu stáli og polyvinylklóríði án DEHP og með 29 gauge nál úr ryðfríu stáli. Skömmunartækið inniheldur rafhlöður úr silfri-oxíði-sinki og því fylgir plástur með lími úr polyester borða með acrylat lími. Skömmunartækið er einungis hannað til notkunar með 3,5 ml áfylltu samsettu rörlykjunni sem fylgir.

Pakkningastærðir með einni rörlykju/sjálfvirkum smáskammtara eða fjölpakkningu með þremur (3x1) rörlykjum/sjálfvirkum smáskömmturum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Skoða á lausnina áður en hún er gefin. Lausnina má ekki gefa ef hún inniheldur agnir eða er skýjuð eða mislituð. Til að forðast óþægindi á stungustað á að leyfa lyfinu að ná stofuhita (að 25°C) áður en sprautað er. Sprauta á öllu innihaldinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/15/1016/001 – 1 áfyllt sprauta

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/15/1016/002 - 1 áfylltur lyfjapenni

EU/1/15/1016/003 - 2 áfylltir lyfjapennar

EU/1/15/1016/004 - 3 áfylltir lyfjapennar

EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) áfylltir lyfjapennar (fjölpakkning)

Repatha 420 mg stungulyf, lausn í rörlykju

EU/1/15/1016/006 - 1 rörlykja með sjálfvirkum smáskammtara í sömu pakkningu

EU/1/15/1016/007 – 3 (3x1) rörlykjur með sjálfvirkum smáskömmtum í sömu pakkningu (fjölpakkning)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júlí 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. apríl 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA ÁFYLLT SPRAUTA****1. HEITI LYFS**

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
evolocumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 140 mg af evolocumabi í 1 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Prólín, ísediksýra, pólýsorbat 80, natríum hýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.
1 áfyllt sprauta.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Inniheldur latex, lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1016/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Repatha 140 mg sprauta

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU
--

1. HEITI LYFS

Repatha 140 mg stungulyf, lausn
evolocumab

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Amgen Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI ÁFYLLTRAR SPRAUTU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Repatha 140 mg stungulyf
evolocumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA ÁFYLLTUR LYFJAPENNI****1. HEITI LYFS**

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
evolocumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 140 mg af evolocumabi í 1 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Prólín, ísedíksýra, pólýsorbit 80, natríum hýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

1 SureClick áfylltur lyfjapenni.

2 SureClick áfylltir lyfjapennar.

3 SureClick áfylltir lyfjapennar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Repatha 140 mg penni

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (með blue box)****1. HEITI LYFS**

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
evolocumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 140 mg af evolocumabi í 1 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Prólín, ísediksýra, pólýsorbat 80, natríum hýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

Fjölþakking: 6 (3 þakkingar með 2) SureClick áfylltir lyfjapennar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1016/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Repatha 140 mg penni

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (án blue box)****1. HEITI LYFS**

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
evolocumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 140 mg af evolocumabi í 1 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Prólín, ísediksýra, pólýsorbat 80, natríum hýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

2 SureClick áfylltir lyfjapennar. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1016/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Repatha 140 mg penni

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI ÁFYLLTS LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Repatha 140 mg stungulyf
evolocumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA SJÁLFVIRKUR SMÁSKAMMTARI****1. HEITI LYFS**

Repatha 420 mg stungulyf, lausn í rörlykju
evolocumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver rörlykja inniheldur 420 mg af evolocumabi í 3,5 ml af lausn (120 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Prólín, ísediksýra, pólýsorbat 80, natríum hýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

1 rörlykja og sjálfvirkur smáskammtari.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1016/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Repatha 420 mg rörlykja

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (með blue box)****1. HEITI LYFS**

Repatha 420 mg stungulyf, lausn í rörlykju
evolocumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver rörlykja inniheldur 420 mg af evolocumabi í 3,5 ml af lausn (120 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Prólín, ísediksýra, pólýsorbat 80, natríum hýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

Fjölþakking: 3 (3 þakkar með 1) rörlykjur og sjálfvirkir smáskammtarar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1016/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Repatha 420 mg rörlykja

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (án blue box)

1. HEITI LYFS

Repatha 420 mg stungulyf, lausn í rörlykju
evolocumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver rörlykja inniheldur 420 mg af evolocumabi í 3,5 ml af lausn (120 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Prólín, ísediksýra, pólýsorbit 80, natríum hýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

1 rörlykja og sjálfvirkur smáskammtari. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1016/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Repatha 420 mg rörlykja

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI RÖRLYKJU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Repatha 420 mg stungulyf
evolocumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3,5 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu evolocumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Varnaðarorðin og leiðbeiningarnar í þessum fylgiseðli eru ætluð fyrir notanda lyfsins. Foreldrar eða umönnunaraðilar sem bera ábyrgð á að gefa öðrum lyfið, t.d. barni, skulu nota upplýsingarnar samkvæmt því.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Repatha og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Repatha
3. Hvernig nota á Repatha
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Repatha
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Repatha og við hverju það er notað

Upplýsingar um Repatha og hvernig það verkar

Repatha er lyf sem lækkar gildi „vonda“ kólesterólsins, sem er fitutegund, í blóðinu.

Repatha inniheldur virka efnið evolocumab, sem er einstofna mótefni (sérstakt prótein sem verkar með því að festast á tilætluð efni í líkamanum). Evolocumab er hannað til að festa sig við efni sem er kallað PCSK9 og hefur áhrif á getu lifrarinnar til að taka upp kólesteról. Með því að festa sig við, og hreinsa upp PCSK9, eykur lyfið magn kólesteróls sem fer inn í lifrina og lækkar þannig magn kólesteróls í blóðinu.

Við hverju Repatha er notað

Repatha er notað til viðbótar við sérstakt mataræði sem lækka á kólesteról ef þú ert:

- fullorðinn með hátt gildi kólesteróls í blóði (frumkomin kólesterólhækkun [arfblandin ættgeng kólesterólhækkun og kólesterólhækkun sem ekki er arfgeng] eða blönduð blóðfituröskun). Það er gefið:
 - ásamt statíni eða öðrum kólesteróllækkandi lyfjum, ef hámarksskammtur statíns lækkar ekki gildi kólesteróls nægilega.
 - eitt og sér eða með öðrum kólesteróllækkandi lyfjum þegar statín verka ekki vel eða ekki er hægt að nota þau.
- barn 10 ára og eldra eða fullorðinn með hátt gildi kólesteróls í blóði vegna kvilla sem er ættgengur í þinni fjölskyldu (arfblandin ættgeng kólesterólhækkun). Lyfið er gefið eitt og sér eða ásamt annarri meðferð sem lækkar kólesteról
- fullorðnum eða barni 10 ára og eldra með hátt gildi kólesteróls í blóði vegna kvilla sem er ættgengur í þinni fjölskyldu (arfhrein ættgeng kólesterólhækkun). Það er gefið ásamt annarri meðferð sem lækkar kólesteról

- fullorðinn með hátt gildi kólesteróls í blóði og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar (sögu um hjartaáfall, slag eða æðasjúkdóma). Það er gefið:
 - ásamt statíni eða öðrum kólesteróllækkandi lyfjum, ef hámarksskammtur statíns lækkar ekki gildi kólesteróls nægilega.
 - eitt og sér eða með öðrum kólesteróllækkandi lyfjum þegar statín verka ekki vel eða ekki er hægt að nota þau.

Repatha er notað hjá sjúklingum sem ekki geta náð stjórn á kólesteról gildum sínum eingöngu með mataræði sem á að lækka kólesteról. Þú skalt halda áfram á mataræði sem lækka á kólesteról á meðan þetta lyf er notað. Repatha getur hjálpað við að fyrirbyggja hjartasjúkdóma, slag og ákveðna starfsemi hjartans til að auka aftur blóðflæði til hjartans vegna fituútfellinga sem hlaðist hafa upp í slagæðum (einnig þekkt sem æðakölkunarsjúkdómur).

2. Áður en byrjað er að nota Repatha

Ekki má nota Repatha ef um er að ræða ofnæmi fyrir evolocumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Repatha er notað ef þú ert með lifrarsjúkdóm.

Nálarhlífín á áfylltu glersprautunni er gerð úr þurru náttúrulegu gúmmí (latexafleiða) sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Til þess að bæta rekjanleika lyfsins skal lækningurinn eða lyfjafræðingur skrá heiti og lotunúmer lyfsins sem þér er gefið í sjúkraskrá þína. Mælt er með því að þú skráir þessar upplýsingar líka hjá þér ef beðið verður um þær seinna.

Börn og unglingar

Notkun Repatha hefur verið rannsökuð hjá börnum 10 ára og eldri sem fá meðferð við arfblendinni eða arfhreinni ættgengri kólesterólhækkun.

Notkun Repatha hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 10 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Repatha

Látið lækningurinn eða lyfjafræðingur vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningnum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Repatha hefur ekki verið rannsakað hjá þunguðum konum. Ekki er vitað hvort Repatha hefur skaðleg áhrif á barnið.

Ekki er vitað hvort Repatha berst í brjóstamjólk.

Mikilvægt er segja lækningnum frá því ef þú ert með eða fyrirhugar að vera með barn á brjósti. Lækningurinn mun hjálpa þér að ákveða hvort hætta skuli brjóstgjöf eða hvort hætta eigi meðferð með Repatha með hliðsjón af ávinningi brjóstgjafar fyrir barnið og ávinningi móður af meðferð með Repatha.

Akstur og notkun véla

Repatha hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Repatha inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Repatha

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur fer eftir undirliggjandi sjúkdómi:

- hjá fullorðnum með frumkomna kólesterólhækkun og blandaða blóðfituröskun er skammturinn annaðhvort 140 mg á tveggja vikna fresti eða 420 mg einu sinni í mánuði.
- hjá börnum 10 ára eða eldri með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun er skammturinn annaðhvort 140 mg á tveggja vikna fresti eða 420 mg einu sinni í mánuði.
- hjá fullorðnum eða börnum 10 ára og eldri með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun er ráðlagður upphafsskammtur 420 mg einu sinni í mánuði. Að lokinni 12 vikna meðferð getur verið að lækinn ákveði að auka tíðni skammta í 420 mg á 2 vikna fresti. Ef þú gengst að auki undir blóðfrumuskiljun, aðferð sem svipar til skilunar þar sem kólesteról og aðrar fitur eru fjarlægðar úr blóðinu, getur verið að lækinn ákveði að upphafsskammtur sé 420 mg á 2 vikna fresti til samræmis við tímasetningar blóðfrumuskiljunar.
- hjá fullorðnum með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar (sögu um hjartaáfall, slag eða æðasjúkdóma) er skammturinn annaðhvort 140 mg á tveggja vikna fresti eða 420 mg einu sinni í mánuði.

Repatha er sprautað undir húð.

Ef lækinn ávísar þér 420 mg skammti verður þú að nota þrjár áfylltar sprautur þar sem hver áfyllt sprauta inniheldur aðeins 140 mg af lyfi. Eftir að lyfið hefur náð stofuhita skal gefa allar inndælingarnar innan 30 mínútna.

Ákveði lækinn að þú eða umönnunaraðili þinn geti gefið Repatha með inndælingu þurfið þið að fá viðeigandi þjálfun í að undirbúa og gefa Repatha sem inndælingu á réttan máta. Ekki reyna að gefa Repatha sem inndælingu fyrr en lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sýnt þér hvernig á að gera það.

Sjá nákvæmar „Leiðbeiningar um notkun“ í lok þessa fylgiseðils varðandi leiðbeiningar um hvernig á að geyma, undirbúa og gefa Repatha inndælingu heima.

Áður en meðferð með Repatha er hafin ættir þú að vera á sérstöku mataræði til að lækka kólesterólið. Á meðan á meðferð með Repatha stendur á að halda áfram á þessu mataræði til að lækka kólesteról.

Hafi lækinn ávísað Repatha ásamt öðru lyfi sem lækkar kólesteról skaltu fylgja leiðbeiningum læknisins um hvernig nota á þessi lyf saman. Í þessum tilvikum skaltu einnig lesa upplýsingar um skammta í fylgiseðlinum fyrir það lyf.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að nota Repatha

Notið Repatha um leið og mögulegt er eftir gleymdan skammt. Hafið síðan samband við lækinn sem mun segja þér hvenær er best að áætla næsta skammt og fylgdu nýju áætluninni alveg eins og lækinn hefur mælt fyrir um.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Flensa (hár líkamshiti, særindi í hálsi, nefrennsli, hósti og kuldahrollur)
- Kvef, eins og nefrennsli, særindi í hálsi eða sýkingar í kinnholum (nefkoksþólga eða sýkingar í efri öndunarvegi)
- Ógleði
- Bakverkur
- Liðverkir
- Vöðvaverkir
- Viðbrögð á stungustað, eins og mar, roði, blæðing, verkir eða þroti
- Ofnæmisviðbrögð, m.a. útbrot
- Höfuðverkur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofsakláði, rauðir upphleypir blettir á húð sem fylgir kláði
- Flensulík einkenni

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Þólga í andliti, munni, tungu eða hálsi (ofnæmisþjúrur)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Repatha

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Taka má áfylltu sprautuna úr kæli til að hún nái stofuhita (að 25°C) áður en lyfinu er sprautað. Það mun gera þægilegra að sprauta lyfinu. Eftir að Repatha er tekið úr kæli má geyma lyfið við stofuhita (að 25°C) í upprunalegum umbúðum og lyfið verður að nota innan 1 mánaðar.

Ekki nota lyfið ef lausnin er mislituð eða inniheldur stóra kekki, flögur eða litaðar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Repatha inniheldur

- Virka innihaldsefnið er evolocumab. Hver áfyllt sprauta inniheldur 140 mg af evolocumabi í 1 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru prólín, ísedíksýra, pólýsorbat 80, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Repatha og pakkningastærðir

Repatha er lausn sem er tær til ópallýsandi, litlaus til fölgul og nánast laus við agnir.

Hver pakkning inniheldur eina einnota áfyllta sprautu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Framleiðandi

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

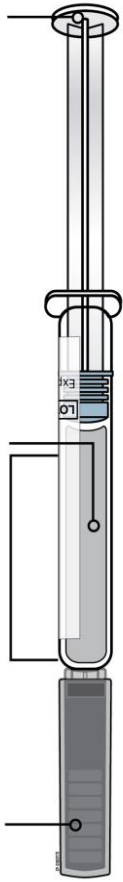
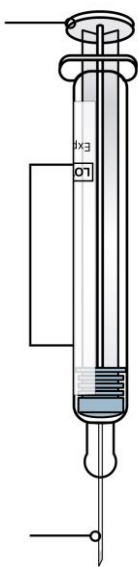
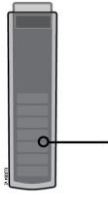
Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Leiðbeiningar um notkun:
Repatha einnota áfylltar sprautur

Leiðbeiningar um einstaka hluti	
Fyrir notkun	Eftir notkun
Stimpil- stöng  Lyf Sprautu- bolur Grá nálar- hlíf á	Notaður stimpill  Notaður sprautu- bolur Notuð nál  Grá nálar- hlíf af
	Nálin er inni í.

Mikilvægt

Lestu þessar mikilvægu upplýsingar áður en þú notar einnota áfyllta sprautu með Repatha:

- **Ekki** frysta Repatha áfylltu sprautuna eða nota sprautu sem hefur frosið.
- **Ekki** nota Repatha áfyllta sprautu ef pakkningin er opin eða skemmd.
- **Ekki** nota Repatha áfyllta sprautu ef hún hefur dottið ofan á hart yfirborð. Hluti sprautunnar getur verið brotinn þó að þú getir ekki séð brotið. Notið nýja Repatha áfyllta sprautu.
- **Ekki** fjarlægja gráu nálarhlífina af Repatha áfylltri sprautu fyrr en þú er tilbúin(n) til að sprauta.

Skref 1: Undirbúningur

A **Fjarlægðu Repatha áfyllta sprautu úr kæli og bíddu í 30 mínútur.**

Bíddu í að minnsta kosti í 30 mínútur þar til áfyllta sprautan í öskjunni hefur náð stofuhita áður en sprautað er.

Kannaðu hvort nafnið Repatha standi á öskjunni.

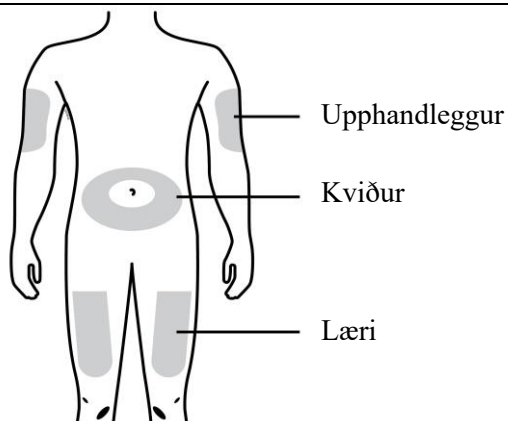
- **Ekki** reyna að hita Repatha áfyllta sprautu með því að nota hitagjafa eins og heitt vatn eða örbylgju.
- **Ekki** skilja Repatha áfyllta sprautu eftir óvarða gegn sólarljósi.
- **Ekki** hrista Repatha áfylltan lyfjapenna.

B **Taktu til allt sem þú þarfnast fyrir sprautugjöfina.**

Þvoðu hendur vandlega með sápu og vatni.

Leggðu það sem þarf að nota á hreint, flatt yfirborð þar sem lýsing er góð:

- Eina Repatha áfyllta sprautu í bakkanum sem fylgir.
- Sprittþurrkur.
- Bómullarhnoðra eða grisju.
- Plástur.
- Nálabox.
- **Þú mátt ekki** nota Repatha áfyllta sprautu ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu.

C Veldu stungustað.**Þú mátt sprauta í:**

- Læri.
- Kvið, nema 5 sentimetra (2 tommur) í kringum naflann.
- Utanverðan upphandlegg (aðeins ef einhver annar gefur þér sprauturnar).
- **Þú mátt ekki** velja svæði þar sem húð er aum, marin, rauð eða hörð. Forðist að sprauta í svæði þar sem eru ör eða slit.



Veljið nýtt svæði í hvert sinn sem þú gefur þér sprautu sjálf(ur). Ef þú þarft að nota sama stungusvæði aftur vertu viss um að það sé ekki sami blettur og þú notaðir síðast.

D Hreinsaðu stungustað.

Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku. Láttu húðina þorna áður en þú sprautar.

- **Þú mátt ekki** snerta þetta húðsvæði aftur áður en þú sprautar.

E	Fjarlægðu áfylltu sprautuna úr bakkanum.
----------	---

Snúðu bakkanum



Ýttu varlega



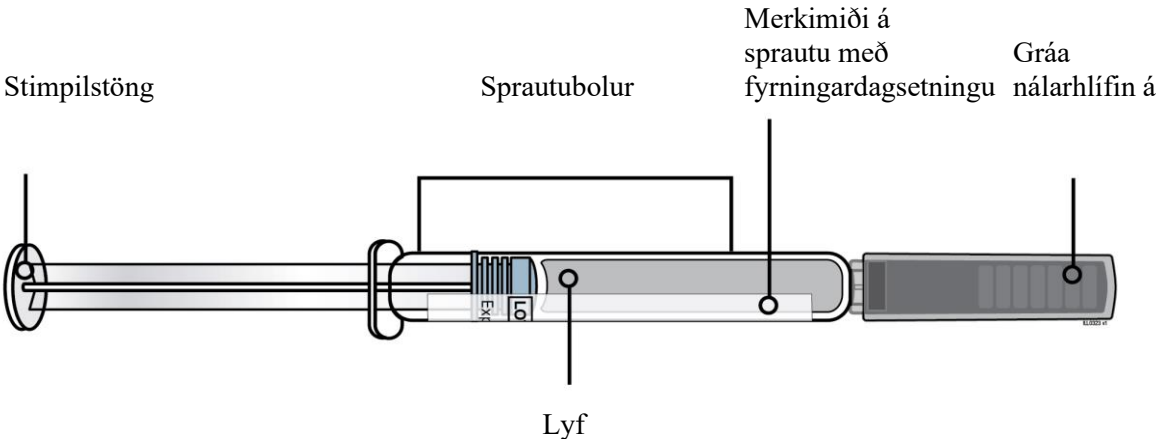
Til að fjarlægja:

- Fjarlægðu pappírinn af bakkanum.
- Settu bakkann á höndina.
- Snúðu bakkanum á hvolf og ýttu varlega á miðja bakhlið bakkans til að losa sprautuna í lófann.
- Ef áfyllta sprautan losnar ekki úr bakkanum skaltu ýta varlega aftan á bakkann.
- **Ekki** taka eða toga áfylltu sprautuna upp á stimpilstönginni eða gráu nálarhlífinni. Þetta gæti eyðilagt sprautuna.
- **Ekki** fjarlægja gráu nálarhlífina af áfylltu sprautunni fyrr en þú er tilbúin(n) til að sprauta.



Þú skalt alltaf halda á áfylltu sprautunni um sprautubolinn.

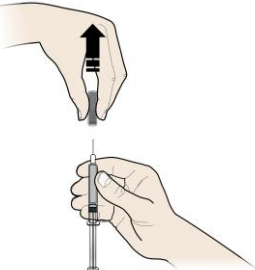
F	Skoðaðu lyfið og sprautuna.
----------	------------------------------------

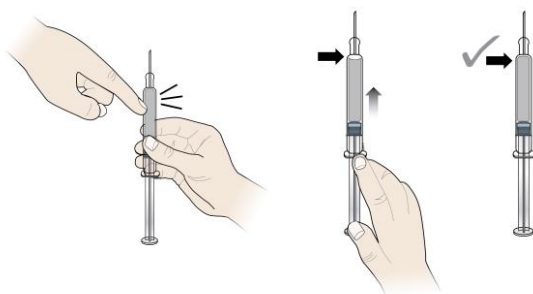


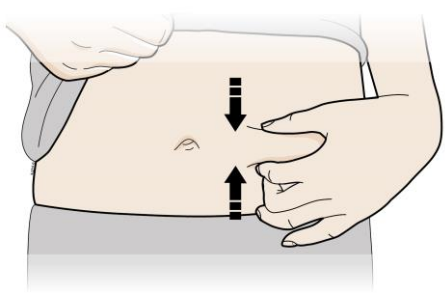
Þú skalt alltaf halda á áfylltu sprautunni um sprautubolinn.

Kannaðu hvort:

- Nafnið Repatha standi á merkimiði áfylltu sprautunnar.
- Lyfið í áfylltu sprautunni sé tært og litlaus til fölgult.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef einhver hluti áfylltu sprautunnar virðist sprunginn eða brotinn.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef gráu nálarhlífina vantar eða hún er ekki örugglega föst.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef lyfið er mislitað eða inniheldur stóra kekki, flögur eða litaðar agnir.
- **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu á áfylltu sprautunni.

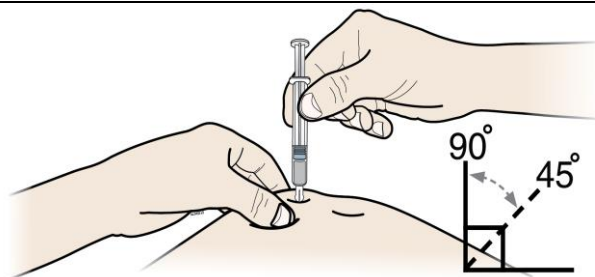
Skref 2: Vertu tilbúin(n)	
A	Dragðu gráu nálarhlífina varlega beint af og frá líkama þínum. Áfyllta sprautan má ekki vera án gráu nálarhlífarinnar lengur en í 5 mínútur. Það getur þurrkað upp lyfið.
1. 	2. 
Það er eðlilegt að sjá dropa af lyfinu á nálaroddinum.	Settu nálarhlífina strax í nálaboxið.
• Ekki snúa eða beygja gráu nálarhlífina. Það getur eyðilaggt nálina. • Ekki setja gráu nálarhlífina aftur á áfylltu sprautuna.	

B	Fjarlægðu loftbóluna/bilið.
Þú gætir séð loftbóluna/bil í Repatha áfylltri sprautu. Ef þú sérð loftbóluna/bil: • Haltu áfylltu sprautunni þannig að nálin snúi upp. • Bankaðu varlega í sprautubolinn með fingrunum þar til loftbólun/bilið færist efst í sprautuna. • Ýttu stimpilstönginni hægt og varlega upp til að ná loftinu út úr áfylltu sprautunni. Farðu mjög varlega til að lyfið þrýstist ekki út.	
	
• Þú mátt ekki banka á sprautunálina.	

C	KLÍPTU stungustaðinn til að yfirborð hans verði þéttara.
	
Klíptu húðina milli þumalfingurs og hinna fingranna og búðu þannig til svæði sem er um 5 sentimetrar (2 tommur) að breidd.	
 Mikilvægt er að halda takinu á húðinni meðan sprautað er.	

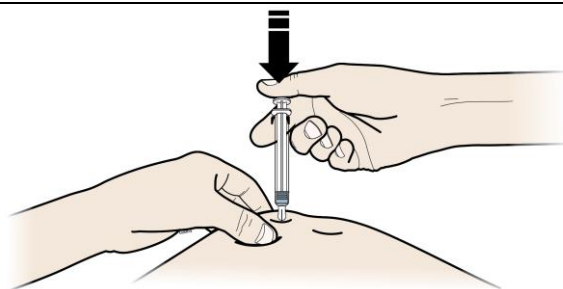
Skref 3: Inndæling

A Haltu TAKINU. Stingdu nálinni inn í húðina undir 45 til 90 gráðu horni.

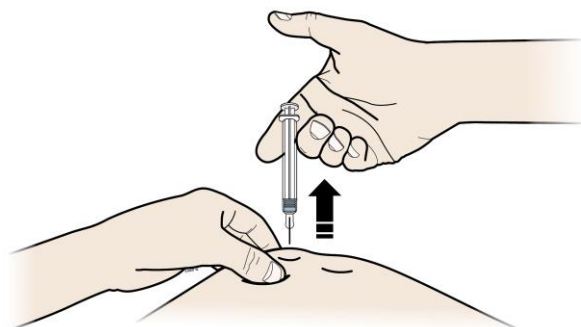


- Þú mátt ekki setja fingurinn á stimpilstöngina meðan nálinni er stungið inn.

B ÝTTU stimplinum alla leið niður með því að nota hægna og jafnan þrýsting þar til sprautan er tóm.



C Þegar búið er að sprauta skaltu SLEPPA þumalfingrinum og lyfta sprautunni varlega af húðinni.



- Þú mátt ekki setja gráu nálarhlífina aftur á notaða sprautu.

Skref 4: Frágangur

A Settu notuðu sprautuna tafarlaust í nálabox.



Ráðfærðu þig við heilbrigðisstarfsmann um hvernig standa á að förgun. Sérstakar reglur gætu verið um förgun á þínu svæði.

- **Þú mátt ekki** endurnota notaða sprautu.
- **Þú mátt ekki** nota lyfjaleifar sem eftir eru í notuðu sprautunni.
- **Þú mátt ekki** setja sprautuna eða nálaboxið í endurvinnslu eða henda því í heimilissorp.



Geymið notaðar sprautur og ílát til förgunar fyrir beitta hluti þar sem börn hvorki ná til né sjá.

B Skoðaðu stungustaðinn.

Ef blæðir skaltu þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn. Settu plástur yfir ef þörf krefur.

- **Ekki** nudda stungustaðinn.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Repatha 140 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna evolocumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Varnaðarorðin og leiðbeiningarnar í þessum fylgiseðli eru ætluð fyrir notanda lyfsins. Foreldrar eða umönnunaraðilar sem bera ábyrgð á að gefa öðrum lyfið, t.d. barni, skulu nota upplýsingarnar samkvæmt því.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Repatha og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Repatha
3. Hvernig nota á Repatha
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Repatha
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Repatha og við hverju það er notað

Upplýsingar um Repatha og hvernig það verkar

Repatha er lyf sem lækkar gildi „vonda“ kólesterólsins, sem er fitute Gund, í blóðinu.

Repatha inniheldur virka efnið evolocumab, sem er einstofna mótefni (sérstakt prótein sem verkar með því að festast á tilætluð efni í líkamanum). Evolocumab er hannað til að festa sig við efni sem er kallað PCSK9 og hefur áhrif á getu lifrarinnar til að taka upp kólesteról. Með því að festa sig við, og hreinsa upp PCSK9, eykur lyfið magn kólesteróls sem fer inn í lifrina og lækkar þannig magn kólesteróls í blóðinu.

Við hverju Repatha er notað

Repatha er notað til viðbótar við sérstakt mataræði sem lækka á kólesteról ef þú ert:

- fullorðinn með hátt gildi kólesteróls í blóði (frumkomin kólesterólhækkun [arfblandin ættgeng kólesterólhækkun og kólesterólhækkun sem ekki er arfgeng] eða blönduð blóðfituröskun). Það er gefið:
 - ásamt statíni eða öðrum kólesteróllækkandi lyfjum, ef hámarksskammtur statíns lækkar ekki gildi kólesteróls nægilega.
 - eitt og sér eða með öðrum kólesteróllækkandi lyfjum þegar statín verkar ekki vel eða ekki er hægt að nota þau.
- barn 10 ára og eldra eða fullorðinn með hátt gildi kólesteróls í blóði vegna kvilla sem er ættgengur í þinni fjölskyldu (arfblandin ættgeng kólesterólhækkun). Lyfið er gefið eitt og sér eða ásamt annarri meðferð sem lækkar kólesteról.
- fullorðnum eða barni 10 ára og eldra með hátt gildi kólesteróls í blóði vegna kvilla sem er ættgengur í þinni fjölskyldu (arfhrein ættgeng kólesterólhækkun). Það er gefið ásamt annarri meðferð sem lækkar kólesteról.

- fullorðinn með hátt gildi kólesteróls í blóði og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar (sögu um hjartasjúkdóma, slag eða æðasjúkdóma). Það er gefið:
 - ásamt statíni eða öðrum kólesteróllækkandi lyfjum, ef hámarksskammtur statíns lækkar ekki gildi kólesteróls nægilega.
 - eitt og sér eða með öðrum kólesteróllækkandi lyfjum þegar statín verka ekki vel eða ekki er hægt að nota þau.

Repatha er notað hjá sjúklingum sem ekki geta náð stjórn á kólesteról gildum sínum eingöngu með mataræði sem á að lækka kólesteról. Þú skalt halda áfram á mataræði sem lækka á kólesteról á meðan þetta lyf er notað. Repatha getur hjálpað við að fyrirbyggja hjartasjúkdóma, slag og ákveðna starfsemi hjartans til að auka aftur blóðflæði til hjartans vegna fituútfellinga sem hlaðist hafa upp í slagæðum (einnig þekkt sem æðakölkunarsjúkdómur).

2. Áður en byrjað er að nota Repatha

Ekki má nota Repatha ef um er að ræða ofnæmi fyrir evolocumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Repatha er notað ef þú ert með lifrarsjúkdóm.

Til þess að bæta rekjanleika lyfsins skal læknirinn eða lyfjafræðingur skrá heiti og lotunúmer lyfsins sem þér er gefið í sjúkraskrá þína. Mælt er með því að þú skráir þessar upplýsingar líka hjá þér ef beðið verður um þær seinna.

Börn og unglingar

Notkun Repatha hefur verið rannsökuð hjá börnum 10 ára og eldri sem meðferð við arfblendinni eða arfhreinni ættgengri kólesterólhækkun.

Notkun Repatha hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 10 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Repatha

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Repatha hefur ekki verið rannsakað hjá þunguðum konum. Ekki er vitað hvort Repatha hefur skaðleg áhrif á barnið.

Ekki er vitað hvort Repatha berst í brjóstamjólki.

Mikilvægt er segja læknum frá því ef þú ert með eða fyrirhugar að vera með barn á brjósti. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort hætta skuli brjóstgjöf eða hvort hætta eigi meðferð með Repatha með hliðsjón af ávinningi brjóstgjafar fyrir barnið og ávinningi móður af meðferð með Repatha.

Akstur og notkun véla

Repatha hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Repatha inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Repatha

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur fer eftir undirliggjandi sjúkdómi:

- hjá fullorðnum með frumkomna kólesterólhækkun og blandaða blóðfituröskun er skammturinn annaðhvort 140 mg á tveggja vikna fresti eða 420 mg einu sinni í mánuði.
- hjá börnum 10 ára eða eldri með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun er skammturinn annaðhvort 140 mg á tveggja vikna fresti eða 420 mg einu sinni í mánuði.
- hjá fullorðnum eða börnum 10 ára og eldri með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun er ráðlagður upphafsskammtur 420 mg einu sinni í mánuði. Að lokinni 12 vikna meðferð getur verið að lækinn ákveði að auka tíðni skammta í 420 mg á 2 vikna fresti. Ef þú gengst að auki undir blóðfrumuskiljun, aðferð sem svipar til skilunar þar sem kólesteról og aðrar fitur eru fjarlægðar úr blóðinu, getur verið að lækinn ákveði að upphafsskammtur sé 420 mg á 2 vikna fresti til samræmis við tímasetningar blóðfrumuskiljunar.
- hjá fullorðnum með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar (sögu um hjartasjúkdóm, slag eða æðasjúkdóma) er skammturinn annaðhvort 140 mg á tveggja vikna fresti eða 420 mg einu sinni í mánuði.

Repatha er sprautað undir húð.

Ef lækinn ávísar þér 420 mg skammti verður þú að nota þrjá áfyllta lyfjapenna þar sem hver áfylltur lyfjapenni inniheldur aðeins 140 mg af lyfi. Eftir að lyfið hefur náð stofuhita skal gefa allar inndælingarnar innan 30 mínútna.

Ákveði lækinn að þú eða umönnunaraðili þinn geti gefið Repatha með inndælingu þurfið þið að fá viðeigandi þjálfun í að undirbúa og gefa Repatha sem inndælingu á réttan máta. Ekki reyna að gefa Repatha sem inndælingu fyrr en lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sýnt þér hvernig á að gera það.

Sjá nákvæmar „Leiðbeiningar um notkun“ í lok þessa fylgiseðils varðandi leiðbeiningar um hvernig á að geyma, undirbúa og gefa Repatha inndælingu heima. Ef áfyllti lyfjapenninn er notaður **skal setja réttan (gulan) enda lyfjapennans á húðina áður en lyfinu er dælt inn.**

Áður en meðferð með Repatha er hafin ættir þú að vera á sérstöku mataræði til að lækka kólesterólið. Á meðan á meðferð með Repatha stendur á að halda áfram á þessu mataræði til að lækka kólesteról.

Hafi lækinn ávísað Repatha ásamt öðru lyfi sem lækkar kólesteról skaltu fylgja leiðbeiningum læknisins um hvernig nota á þessi lyf saman. Í þessum tilvikum skaltu einnig lesa upplýsingar um skammta í fylgiseðlinum fyrir það lyf.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að nota Repatha

Notið Repatha um leið og mögulegt er eftir gleymdan skammt. Hafið síðan samband við lækinn sem mun segja þér hvenær er best að áætla næsta skammt og fylgdu nýju áætluninni alveg eins og lækinn hefur mælt fyrir um.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Flensa (hár líkamshiti, særindi í hálsi, nefrennsli, hósti og kuldahrollur)
- Kvef, eins og nefrennsli, særindi í hálsi eða sýkingar í kinnholum (nefkoksbólga eða sýkingar í efri öndunarvegi)
- Ógleði
- Bakverkur
- Liðverkir
- Vöðvaverkir
- Viðbrögð á stungustað, eins og mar, roði, blæðing, verkir eða þroti
- Ofnæmisviðbrögð, m.a. útbrot
- Höfuðverkur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofsakláði, rauðir upphleyptir blettir á húð sem fylgir kláði
- Flensulík einkenni

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Bólga í andliti, munni, tungu eða hálsi (ofnæmisbjúgur)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Repatha

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Taka má áfyllta lyfjapennann úr kæli til að hann nái stofuhita (að 25°C) áður en lyfinu er sprautað. Það mun gera þægilegra að sprauta lyfinu. Eftir að Repatha er tekið úr kæli má geyma lyfið við stofuhita (að 25°C) í upprunalegum umbúðum og lyfið verður að nota innan 1 mánaðar.

Ekki nota lyfið ef lausnin er mislituð eða inniheldur stóra kekki, flögur eða litaðar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Repatha inniheldur

- Virka innihaldsefnið er evolocumab. Hver SureClick áfylltur lyfjapenni inniheldur 140 mg af evolocumabi í 1 ml af lausn.
- Önnur innihaldsefni eru prólín, ísedíksýra, pólýsorbit 80, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Repatha og pakkningastærðir

Repatha er lausn sem er tær til ópallýsandi, litlaus til fölgul og nánast laus við agnir.

Hver pakkning inniheldur einn, tvo, þrjá eða sex einnota áfyllta SureClick lyfjapenna.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Framleiðandi

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

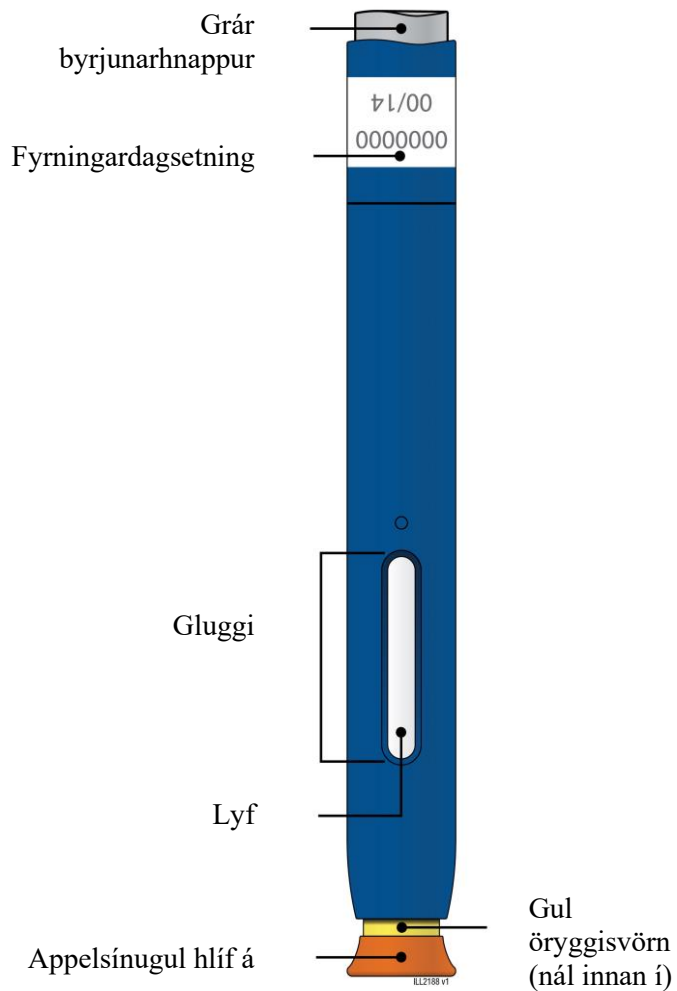
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

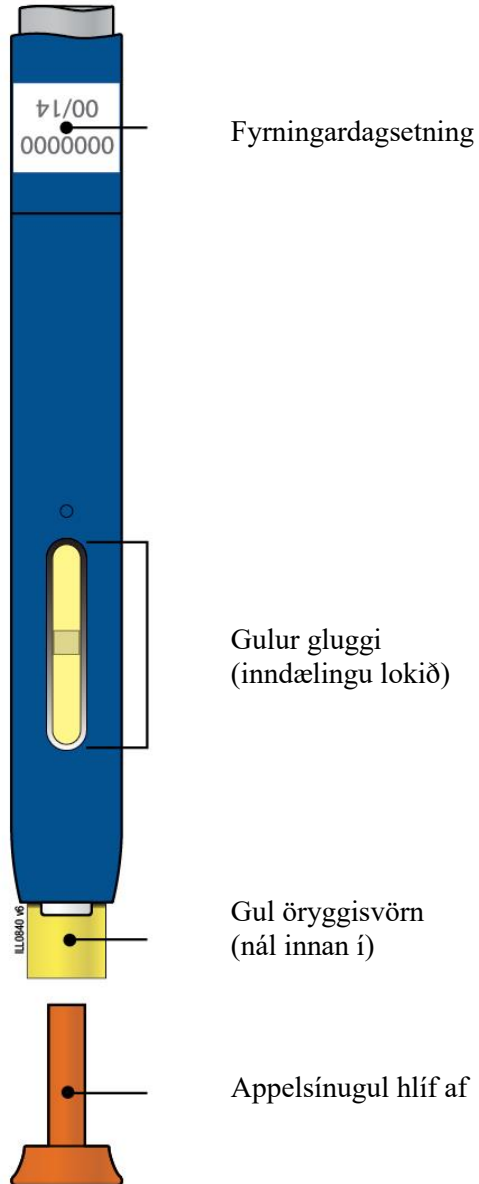
Leiðbeiningar um notkun:
 Repatha einnota SureClick áfylltur lyfjapenni

Leiðbeiningar um einstaka hluti

Fyrir notkun



Eftir notkun



Mikilvægt: Nálin er inni í gulu öryggisvörninni.

Mikilvægt

Lestu þessar mikilvægu upplýsingar áður en þú notar einnota áfylltan lyfjapenna með Repatha:

- **Ekki** frysta Repatha áfylltan lyfjapenna eða nota lyfjapenna sem hefur frosið.
- **Ekki** fjarlægja appelsínugulu hlífina af Repatha áfylltum lyfjapenna fyrir en þú er tilbúin(n) að sprauta.
- **Ekki** nota Repatha áfylltan lyfjapenna ef hann hefur dottið ofan á hart yfirborð. Hluti pennans getur verið brotinn þó að þú getir ekki séð brotið.

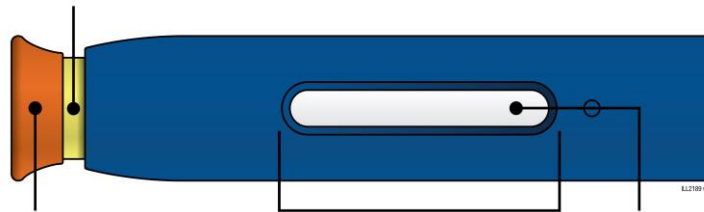
Skref 1: Undirbúningur

A Fjarlægðu einn Repatha áfylltan lyfjapenna úr umbúðum.

1. Lyftu áfyllta lyfjapennanum varlega úr öskjunni.
 2. Settu upprunalegu pakkninguna með ónotuðum áfylltum lyfjapennum aftur í ísskápinn.
 3. Bíddu í að minnsta kosti í 30 mínútur þar til áfyllti lyfjapenninn hefur náð stofuhita áður en sprautað er.
- **Ekki** reyna að hita áfyllta lyfjapennann með því að nota hitagjafa eins og heitt vatn eða örbylgju.
 - **Ekki** skilja áfyllta lyfjapennann eftir óvarinn gegn sólarljósi.
 - **Ekki** hrista áfyllta lyfjapennann.
 - **Ekki** fjarlægja appelsínugulu hlífina af áfyllta lyfjapennanum strax.

B Skoðaðu Repatha áfyllta lyfjapennann.

Gul öryggisvörn
(nál innan í)



Appelsínugul hlíf á

Gluggi

Lyf

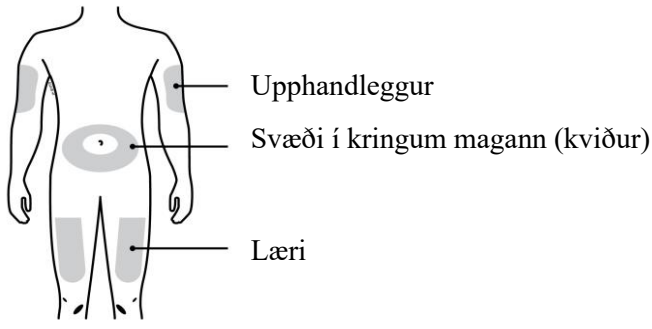
Vertu viss um að lyfið í glugganum sé tært og litlaust til fölgult.

Skoðaðu fyrningardagsetninguna.

- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef lyfið er skýjað eða mislitað eða inniheldur stóra kekki, flögur eða agnir.
- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef einhver hluti virðist vera sprunginn eða brotinn.
- **Ekki** nota ef áfyllti lyfjapenninn hefur dottið.
- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef appelsínugulu hlífina vantar eða hún er ekki örugglega föst.
- **Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu.

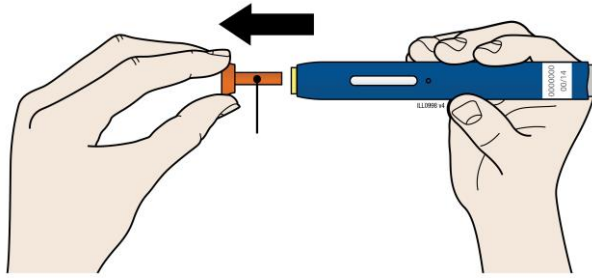
Notið nýjan áfylltan lyfjapenna í öllum tilvikum.

C	Taktu til allt sem þú þarfnast fyrir sprautugjöfina.
Þvoðu hendur vandlega með sápu og vatni. Leggðu það sem þarf að nota á hreint, flatt yfirborð þar sem lýsing er góð: • Nýjan áfylltan lyfjapenna. • Sprittþurrkur. • Bómullarhnoðra eða grisju. • Plástur. • Nálabox.	
	

D	Undirbúðu og hreinsaðu stungustað.
	
Notaðu eingöngu þessa stungustaði: • Læri. • Svæði í kringum magann (kviður), nema 5 sentimetra (2 tommur) í kringum naflann. • Utanverðan upphandlegg (aðeins ef einhver annar gefur þér sprauturna). Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku. Láttu húðina þorna. • Ekki snerta þetta húðsvæði áður en þú sprautar. • Veljið nýtt svæði í hvert sinn sem þú gefur þér sprautu sjálf(ur). Ef þú þarft að nota sama stungusvæði aftur vertu viss um að það sé ekki sami blettur og þú notaðir síðast. • Ekki sprauta í svæði þar sem húð er aum, marín, rauð eða hörð. Forðist að sprauta í svæði þar sem eru ör eða slit.	

Skref 2: Vertu tilbúin(n)

- A** Aðeins skal toga appelsínugulu hlífina beint af þegar þú ert tilbúin(n) að sprauta. Áfyllti lyfjapenninn **má ekki** vera án appelsínugulu hlífarinnar lengur en í **5 mínútur**. Það getur þurrkað upp lyfið.



Appelsínugul hlíf

Það er eðlilegt að sjá dropa á nálaroddinum eða gulu öryggishlífinni.

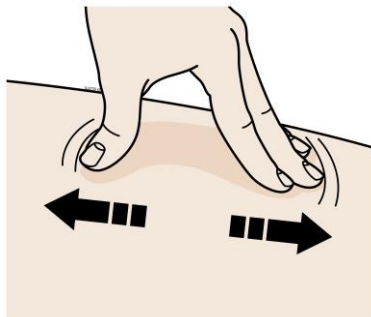
- **Ekki** snúa, beygja eða vagga appelsínugulu hlífinni.
- **Ekki** setja appelsínugulu hlífina aftur á áfyllta lyfjapennann.
- **Ekki** setja fingurna á gulu öryggishlífinna.

Mikilvægt: **Ekki** fjarlægja appelsínugulu hlífina af áfyllta lyfjapennanum fyrr en þú ert tilbúin(n) að sprauta.

Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann ef þú getur ekki sprautað lyfinu.

B	Búðu til þétt yfirborð á völdum stungustað (læri, magi eða utan á upphandlegg), með því að teygja eða klípa í húðina.
----------	---

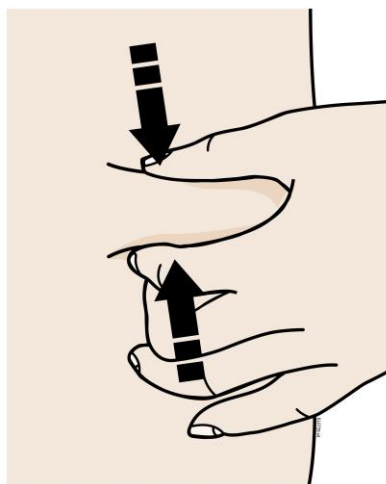
Teygt á húð



Teygðu húðina ákveðið með því að hreyfa þumalfingurinn og hina fingurna í gagnstæða átt og búa þannig til svæði sem er um 5 sentimetra (2 tommur) að breidd.

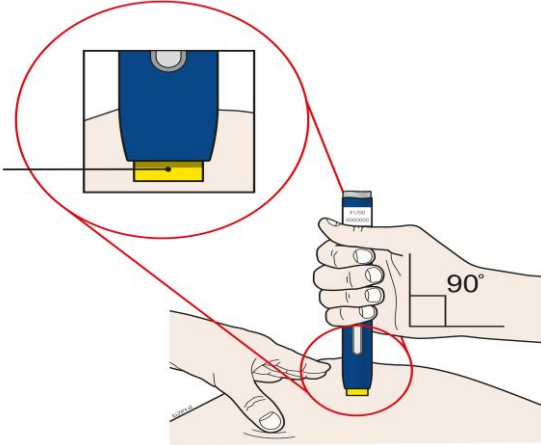
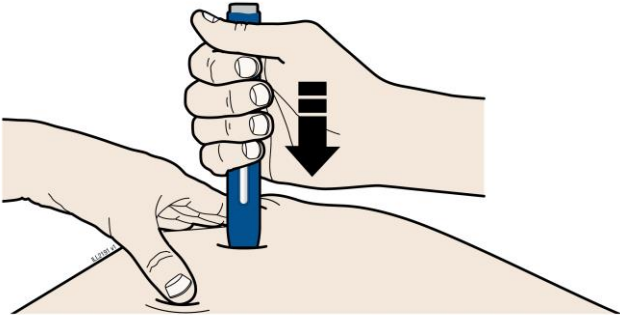
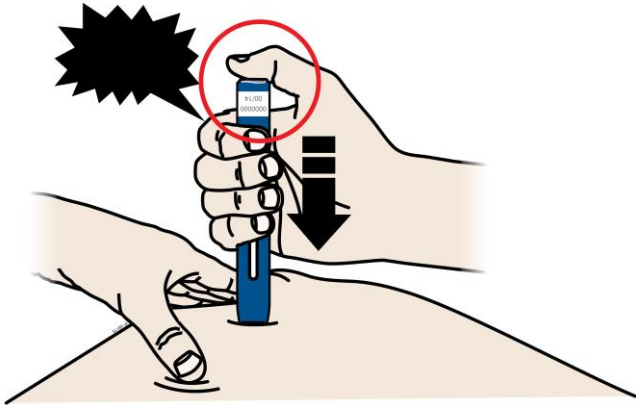
EDA

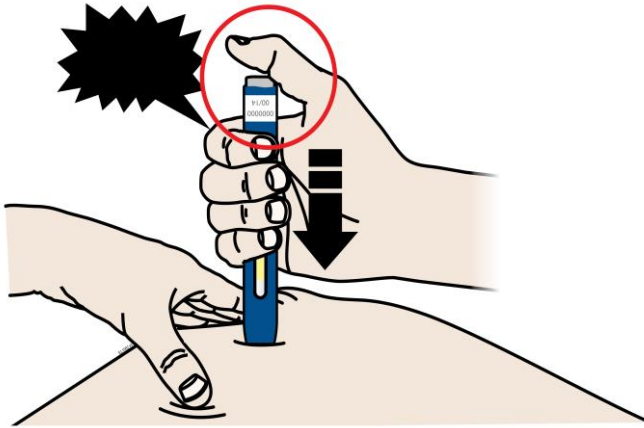
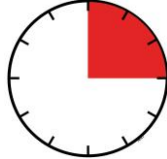
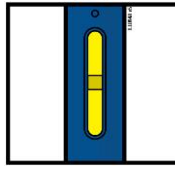
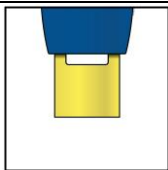
Húð klipin



Klíptu húðina milli þumalfingurs og hinna fingranna og búðu þannig til svæði sem er um 5 sentimetrar (2 tommur) að breidd.

Mikilvægt: Mikilvægt er að halda takinu á húðinni meðan sprautað er.

Skref 3: Inndæling	
A	Haltu takinu á húðinni. Þegar appelsínugula hlífin er farin af, skaltu setja gulu öryggisvörnina á húðina undir 90 gráðu horni. Nálin er inni í gulu öryggisvörninni. Ekki snerta gráa byrjunarhnappinn.
Gul öryggisvörn (nál innan í) 	
B	Ýttu áfyllta lyfjapennanum ákveðið niður á húðina þar til húðin hættir að hreyfast.
 Mikilvægt: Þú verður að ýta alla leið niður en ekki snerta gráa byrjunarhnappinn fyrr en þú er tilbúin(n) til að sprauta.	
C	Þegar þú ert tilbúin(n) til að sprauta skaltu ýta á gráa byrjunarhnappinn. Þú munt heyra smell.
„smellur“ 	

D	Haltu áfram að ýta niður á húðina. Lyftu síðan þumalfingrinum á meðan þú heldur áfyllta lyfjapennanum upp að húðinni. Inndælingin ætti að taka um 15 sekúndur.
„smellur“	   Glugginn breytist úr litlausum í gulan þegar inndælingunni er lokið. Þú gætir heyrt annan smell.
	ATH: Eftir að þú tekur áfyllta lyfjapennann af húðinni mun nálin verða hulin sjálfkrafa.

Skref 4: Frágangur	
A	Settu notaða áfyllta lyfjapennann og appelsínugulu nálarhlífina í ílát til förgunar.
	 Settu notaða áfyllta lyfjapennann og appelsínugulu hlífina í nálabox. Ráðfærðu þig við heilbrigðisstarfsmann um hvernig standa á að förgun. Sérstakar reglur gætu verið um förgun á þínu svæði. Geymið áfyllta lyfjapennann og nálaboxið þar sem börn hvorki ná til né sjá. • Ekki endurnota áfyllta lyfjapennann. • Ekki setja hlífina aftur á áfyllta lyfjapennann eða setja fingurna í gulu öryggishlífina. • Ekki setja áfyllta lyfjapennann eða nálaboxið í endurvinnslu eða henda því í heimilissorp.

B	Skoðaðu stungustaðinn.
	Ef blæðir skaltu þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn. Þú mátt ekki nudda stungustaðinn. Settu plástur yfir ef þörf krefur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Repatha 420 mg stungulyf, lausn í rörlykju evolocumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Varnaðarorðin og leiðbeiningarnar í þessum fylgiseðli eru ætluð fyrir notanda lyfsins. Foreldrar eða umönnunaraðilar sem bera ábyrgð á að gefa öðrum lyfið, t.d. barni, skulu nota upplýsingarnar samkvæmt því.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Repatha og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Repatha
3. Hvernig nota á Repatha
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Repatha
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Repatha og við hverju það er notað

Upplýsingar um Repatha og hvernig það verkar

Repatha er lyf sem lækkar gildi „vonda“ kólesterólsins, sem er fitutegund, í blóðinu.

Repatha inniheldur virka efnið evolocumab, sem er einstofna mótefni (sérstakt prótein sem verkar með því að festast á tilætluð efni í líkamanum). Evolocumab er hannað til að festa sig við efni sem er kallað PCSK9 og hefur áhrif á getu lifrarinnar til að taka upp kólesteról. Með því að festa sig við, og hreinsa upp PCSK9, eykur lyfið magn kólesteróls sem fer inn í lifrina og lækkar þannig magn kólesteróls í blóðinu.

Við hverju Repatha er notað

Repatha er notað til viðbótar við sérstakt mataræði sem lækka á kólesteról ef þú ert:

- fullorðinn með hátt gildi kólesteróls í blóði (frumkomin kólesterólhækkun [arfblandin ættgeng kólesterólhækkun og kólesterólhækkun sem ekki er arfgeng] eða blönduð blóðfituröskun). Það er gefið:
 - ásamt statíni eða öðrum kólesteróllækkandi lyfjum, ef hámarksskammtur statíns lækkar ekki gildi kólesteróls nægilega.
 - eitt og sér eða með öðrum kólesteróllækkandi lyfjum þegar statín verkar ekki vel eða ekki er hægt að nota þau.
- barn 10 ára og eldra eða fullorðinn með hátt gildi kólesteróls í blóði vegna kvilla sem er ættgengur í þinni fjölskyldu (arfblandin ættgeng kólesterólhækkun). Lyfið er gefið eitt og sér eða ásamt annarri meðferð sem lækkar kólesteról
- fullorðnum eða barni 10 ára og eldra með hátt gildi kólesteróls í blóði vegna kvilla sem er ættgengur í þinni fjölskyldu (arfhrein ættgeng kólesterólhækkun). Það er gefið eitt og sér eða ásamt annarri meðferð sem lækkar kólesteról.

- fullorðinn með hátt gildi kólesteróls í blóði og staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar (sögu um hjartasjúkdóma, slag eða æðasjúkdóma). Það er gefið:
 - ásamt statíni eða öðrum kólesteróllækkandi lyfjum, ef hámarksskammtur statíns lækkar ekki gildi kólesteróls nægilega.
 - eitt og sér eða með öðrum kólesteróllækkandi lyfjum þegar statín verka ekki vel eða ekki er hægt að nota þau.

Repatha er notað hjá sjúklingum sem ekki geta náð stjórn á kólesteról gildum sínum eingöngu með mataræði sem á að lækka kólesteról. Þú skalt halda áfram á mataræði sem lækka á kólesteról á meðan þetta lyf er notað. Repatha getur hjálpað við að fyrirbyggja hjartasjúkdóma, slag og ákveðna starfsemi hjartans til að auka aftur blóðflæði til hjartans vegna fituútfellinga sem hlaðist hafa upp í slagæðum (einnig þekkt sem æðakölkunarsjúkdómur).

2. Áður en byrjað er að nota Repatha

Ekki má nota Repatha ef um er að ræða ofnæmi fyrir evolocumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Repatha er notað ef þú ert með lifrarsjúkdóm.

Til þess að bæta rekjanleika lyfsins skal læknirinn eða lyfjafræðingur skrá heiti og lotunúmer lyfsins sem þér er gefið í sjúkraskrá þína. Mælt er með því að þú skráir þessar upplýsingar líka hjá þér ef beðið verður um þær seinna.

Börn og unglingar

Notkun Repatha hefur verið rannsökuð hjá börnum 10 ára og eldri sem meðferð við arfblendinni eða arfhreinni ættgengri kólesterólhækkun.

Notkun Repatha hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 10 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Repatha

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Repatha hefur ekki verið rannsakað hjá þunguðum konum. Ekki er vitað hvort Repatha hefur skaðleg áhrif á barnið.

Ekki er vitað hvort Repatha berst í brjóstamjól.

Mikilvægt er segja læknum frá því ef þú ert með eða fyrirhugar að vera með barn á brjósti. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort hætta skuli brjóstgjöf eða hvort hætta eigi meðferð með Repatha með hliðsjón af ávinningi brjóstgjafar fyrir barnið og ávinningi móður af meðferð með Repatha.

Akstur og notkun véla

Repatha hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Repatha inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Repatha

Notið lyfið alltaf eins og lækningin hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunni.

Ráðlagður skammtur fer eftir undirliggjandi sjúkdómi:

- hjá fullorðnum með frumkomna kólesterólhækkun og blandaða blóðfituröskun er skammturinn annaðhvort 140 mg á tveggja vikna fresti eða 420 mg einu sinni í mánuði.
- hjá börnum 10 ára eða eldri með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun er skammturinn annaðhvort 140 mg á tveggja vikna fresti eða 420 mg einu sinni í mánuði.
- hjá fullorðnum eða börnum 10 ára og eldri með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun er ráðlagður upphafsskammtur 420 mg einu sinni í mánuði. Að lokinni 12 vikna meðferð getur verið að lækningin ákveði að auka tíðni skammta í 420 mg á 2 vikna fresti. Ef þú gengst að auki undir blóðfrumuskiljun, aðferð sem svipar til skilunar þar sem kólesteról og aðrar fitur eru fjarlægðar úr blóðinu, getur verið að lækningin ákveði að upphafsskammtur sé 420 mg á 2 vikna fresti til samræmis við tímasetningar blóðfrumuskiljunar.
- hjá fullorðnum með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar (sögu um hjartasjúkdóm, slag eða æðasjúkdóma) er skammturinn annaðhvort 140 mg á tveggja vikna fresti eða 420 mg einu sinni í mánuði.

Repatha er sprautað undir húð.

Ákveði lækningin að þú eða umönnunaraðili þinn geti gefið Repatha með inndælingu með sjálfvirka smáskammtaranum þurfið þið að fá viðeigandi þjálfun í að undirbúa og gefa Repatha sem inndælingu á réttan máta. Ekki reyna að nota sjálfvirka smáskammtarann fyrir en lækningin eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sýnt þér hvernig á að gera það. Mælt er með eftirliti fullorðins aðila þegar 10 til 13 ára einstaklingar nota sjálfvirka smáskammtarann.

Sjá nákvæmar „Leiðbeiningar um notkun“ í lok þessa fylgiseðils varðandi leiðbeiningar um hvernig á að geyma, undirbúa og nota Repatha sjálfvirka smáskammtarann heima.

Áður en meðferð með Repatha er hafin ættir þú að vera á sérstöku mataræði til að lækka kólesterólið. Á meðan á meðferð með Repatha stendur á að halda áfram á þessu mataræði til að lækka kólesteról.

Hafi lækningin ávísað Repatha ásamt öðru lyfi sem lækkar kólesteról skaltu fylgja leiðbeiningum læknisins um hvernig nota á þessi lyf saman. Í þessum tilvikum skaltu einnig lesa upplýsingar um skammta í fylgiseðlinum fyrir það lyf.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við lækningunni eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að nota Repatha

Notið Repatha um leið og mögulegt er eftir gleymdan skammt. Hafið síðan samband við lækningunni sem mun segja þér hvenær er best að áætla næsta skammt og fylgdu nýju áætluninni alveg eins og lækningin hefur mælt fyrir um.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Flensa (hár líkamshiti, særindi í hálsi, nefrennsli, hósti og kuldahrollur)
- Kvef, eins og nefrennsli, særindi í hálsi eða sýkingar í kinnholum (nefkoksbólga eða sýkingar í efri öndunarvegi)
- Ógleði
- Bakverkur
- Liðverkir
- Vöðvaverkir
- Viðbrögð á stungustað, eins og mar, roði, blæðing, verkir eða þroti
- Ofnæmisviðbrögð, m.a. útbrot
- Höfuðverkur

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofsakláði, rauðir upphleyptir blettir á húð sem fylgir kláði
- Flensulík einkenni

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Bólga í andliti, munni, tungu eða hálsi (ofnæmisbjúgur)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Repatha

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Taka má lyfið (rörlykju og sjálfvirkan smáskammtara) úr kæli til að það nái stofuhita (að 25°C) áður en lyfinu er sprautað. Það mun gera þægilegra að sprauta lyfinu. Eftir að Repatha er tekið úr kæli má geyma lyfið við stofuhita (að 25°C) í upprunalegum umbúðum og lyfið verður að nota innan 1 mánaðar.

Ekki nota lyfið ef lausnin er mislituð eða inniheldur stóra kekki, flögur eða litaðar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Repatha inniheldur

- Virka innihaldsefnið er evolocumab. Hver rörlykja inniheldur 420 mg af evolocumabi í 3,5 ml af lausn (120 mg/ml).
- Önnur innihaldsefni eru prólín, ísediksýra, pólýsorbit 80, natríumhýdroxíð, vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Repatha og pakkningastærðir

Repatha er lausn sem er tær til ópallýsandi, litlaus til fölgul og nánast laus við agnir.

Hver pakkning inniheldur eina einnota rörlykju í pakkningu með einnota sjálfvirkum smáskammtara.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Framleiðandi

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

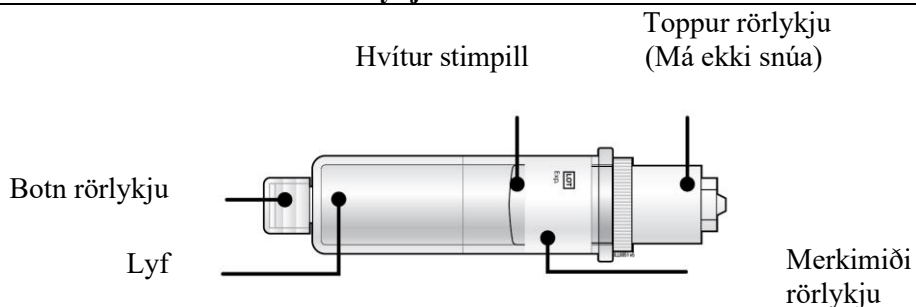
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Leiðbeiningar um notkun:
 Repatha einnota sjálfvirkur smáskammtari og rörlykja

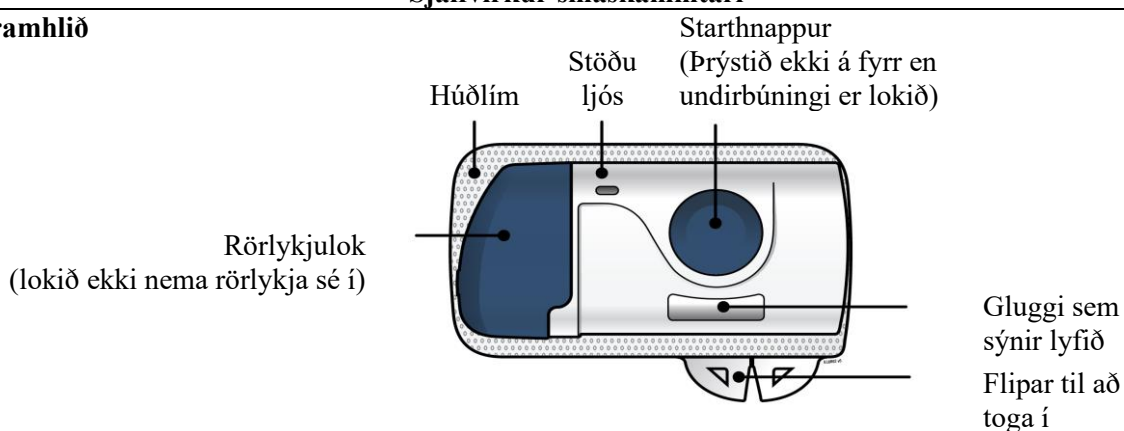
Leiðbeiningar um einstaka hluti

Rörlykja

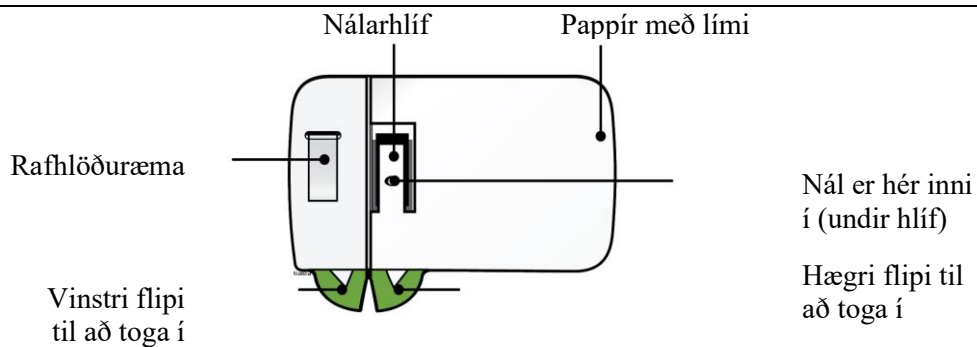


Sjálfvirkur smáskammtari

Framhlið



Afturhlið



Mikilvægt: Nálin er inni í.

Mikilvægt

Lestu þessar mikilvægu upplýsingar áður en þú notar sjálfvirka smáskammtarann og rörlykjuna með Repatha:

Hvernig geyma skal sjálfvirka smáskammtarann og rörlykjuna

- Geymið sjálfvirka smáskammtarann og rörlykjuna þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- **Ekki** geyma sjálfvirka smáskammtarann og rörlykjuna í miklum hita eða kulda. Til dæmis skal ekki geyma það í hanskahólfi eða farangursgeymslu bíls. **Má ekki** frjósa.

Notkun sjálfvirka smáskammtarans og rörlykjunnar

- **Ekki** hrista sjálfvirka smáskammtarann eða rörlykjuna.
- **Ekki** fjarlægja sjálfvirka smáskammtarann og rörlykjuna úr öskjunni eða glæra bakkanum fyrir en undirbúningi fyrir inndælingu er lokið.
- **Ekki** snerta starthnappinn fyrir en þú hefur komið áfylltum sjálfvirkum smáskammtara og rörlykju fyrir á húðinni og ert tilbúin(n) til inndælingar.
- Mælt er með eftirliti fullorðins aðila þegar börn 13 ára og yngri nota sjálfvirka smáskammtarann og rörlykjuna.
- Einungis er hægt að ýta einu sinni á starthnappinn. Ef mistök verða er ekki hægt að nota sjálfvirka smáskammtarann.
- **Ekki** nota sjálfvirka smáskammtarann og rörlykjuna ef annað hvort hefur fallið á hart yfirborð. Hluti af sjálfvirkum smáskammtaranum og rörlykjunni getur verið brotinn, jafnvel þó það sjáist ekki. Notið nýjan sjálfvirkan smáskammtara og rörlykju.
- **Ekki** endurnota sjálfvirka smáskammtarann og rörlykjuna. Sjálfvirki smáskammtarinn og rörlykjan eru einnota.
- **Ekki** láta sjálfvirka smáskammtarann blotna (vatn eða aðrir vökvar). Hann inniheldur rafeindabúnað sem má ekki blotna.
- Einungis skal nota sjálfvirka smáskammtarann til inndælingar undir húð með rörlykjunni.

Í öllum tilvikunum sem talin eru upp hér fyrir ofan skal nota nýjan sjálfvirkan smáskammtara og rörlykju. Heilbrigðisstarfsmaður sem er kunnugur Repatha ætti að geta svarað þeim spurningum sem þú hefur.

Skref 1: Undirbúningur

A	Fjarlægðu sjálfvirka smáskammtarann og rörlykjuna úr ísskápnum. Bíðið í 45 mínútur.
----------	--

Mikilvægt: Bíðið í a.m.k. 45 mínútur þar til sjálfvirki smáskammtarinn og rörlykjan ná herbergishita á eðlilegan hátt meðan þau eru ennþá í öskjunni áður en þú gefur lyfið.

- **Ekki** reyna að hita rörlykjuna með því að nota hitagjafa eins og heitt vatn eða örbylgju.
- **Ekki** hrista sjálfvirka smáskammtarann og rörlykjuna.
- **Ekki** nota ef einhver hluti rörlykjunnar virðist vera sprunginn eða brotinn.
- **Notið ekki** ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.

Í öllum tilvikunum sem talin eru upp hér fyrir ofan skal nota nýjan sjálfvirkan smáskammtara og rörlykju.

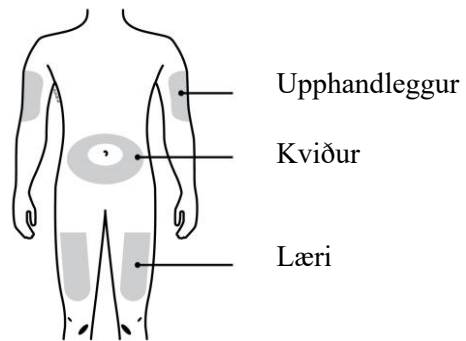
B	Opnið öskjuna og fjarlægið hvítu pappírshlífina. Takið sjálfvirka smáskammtarann úr glæra bakkanum.
Glær bakki Rörlykja Sjálfvirkur smáskammtari Plasthlíf	
Geymið sjálfvirka smáskammtarann og rörlykjuna í glæra bakkanum þar til þú ert tilbúin(n) fyrir inndælingu. Ekki koma við starthnappinn fyrr en sjálfvirki smáskammtarinn er staðsettur á húðinni og þú ert tilbúin(n) til að dæla lyfinu inn. Notið ekki ef hvíta pappírshlífin er ekki til staðar eða skemmd.	

C	Taktu til allt sem þú þarfnast fyrir inndælinguna og þvoðu síðan hendur þínar vandlega með sápu og vatni.
Leggðu það sem þarf að nota á hreint, flatt yfirborð þar sem lýsing er góð: - Glæran bakka með sjálfvirka smáskammtaranum og rörlykjunni - Sprittþurrkur - Bómullarhnoðra eða grisju - Plástur - Nálabox	

D	Veldu staðsetningu fyrir sjálfvirka smáskammtarann. Einungis skal nota upphandlegg ef einhver annar gefur inndælinguna.
----------	--

Þú mátt gefa lyfið í:

- Læri
- Kvið, nema 5 sentimetra (2 tommur) í kringum naflann
- Utanverðan upphandlegg (aðeins ef einhver annar gefur þér inndælinguna)



Hreinsaðu stungustaðinn með sprittþurrku. Láttu húðina þorna.

- **Ekki** snerta þetta húðsvæði aftur áður en þú gefur lyfið.
- **Ekki** gefa lyfið í svæði þar sem húð er aum, marín, rauð eða hörð. Forðist að gefa lyfið í svæði með hrukum, húðfellingum, örum, sliti, fæðingarblettum eða miklum hárvexti.

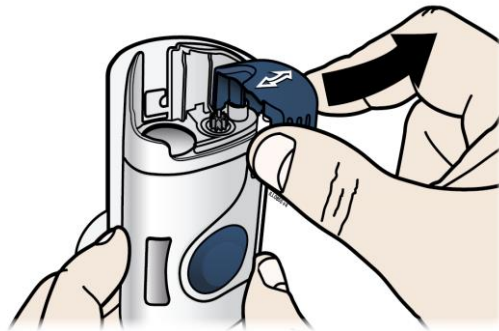
Ef þú vilt nota sama stungusvæði aftur vertu viss um að það sé ekki sami blettur og þú sprautaðir í síðast.

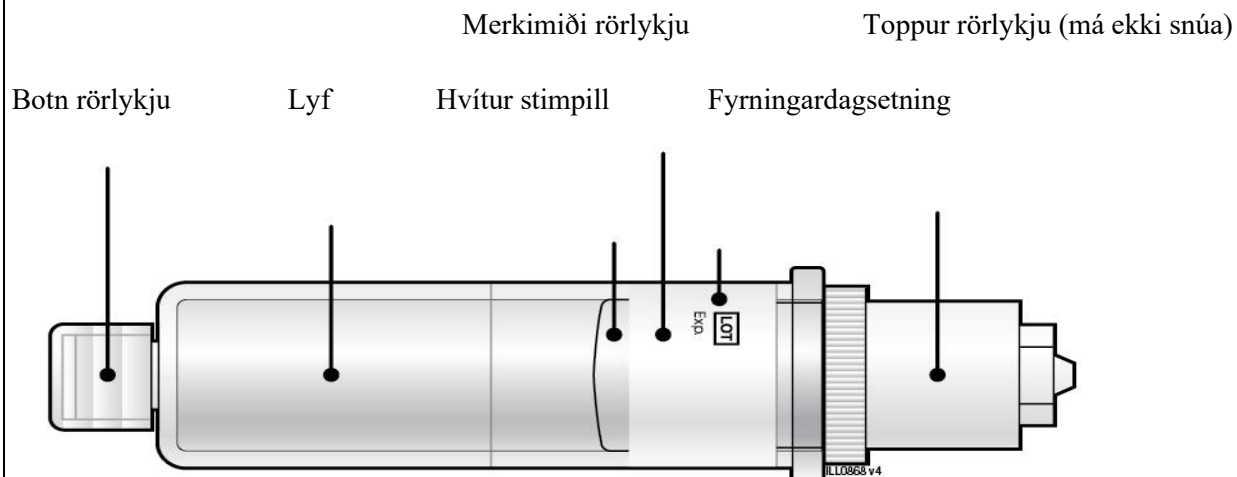
Mikilvægt: Til að sjálfvirki smáskammtarinn festist örugglega er mikilvægt að nota þétt og flatt húðsvæði.

Skref 2: Vertu tilbúin(n)

E	Opnaðu sjálfvirka smáskammtarann með því að draga rörlykjulokið til hægri. Skildu lokið eftir opið.
----------	--

Ekki ýta á starthnappinn fyrr en þú ert undirbúin(n) fyrir inndælinguna.

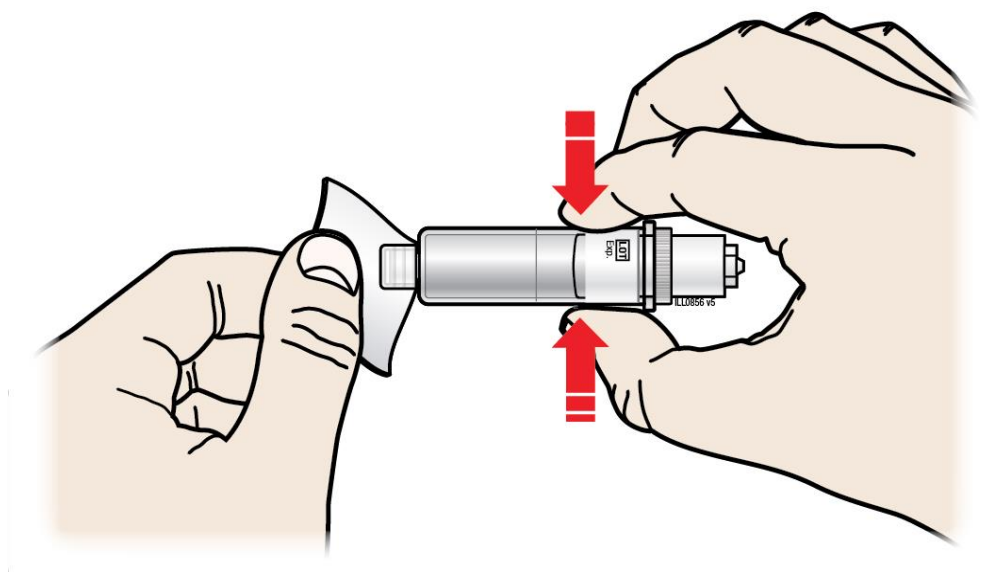


F | **Skoðaðu rörlykjuna.**

Gakktu úr skugga um að lyfið í rörlykjunni sé tært og litlaust til fölgult.

- **Ekki** nota ef lyfið er skýjað eða mislitað eða inniheldur flyksur eða agnir.
- **Ekki** nota ef einhver hluti rörlykjunnar virðist vera sprunginn eða brotinn.
- **Ekki** nota ef hluta rörlykjunnar vantar eða hann er ekki tryggilega festur á.
- **Ekki** nota ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna á rörlykjunni.

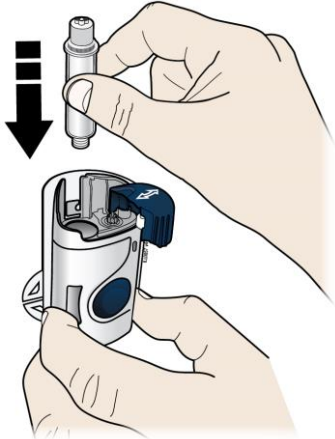
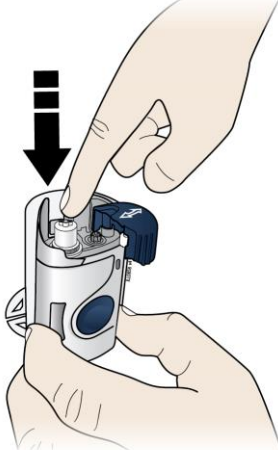
Í öllum tilvikunum sem talin eru upp hér fyrir ofan skal nota nýjan sjálfvirkna smáskammtara og rörlykju.

G | **Hreinsið botn rörlykjunnar.**

Haldið hér

Haldið um bol rörlykjunnar með annarri hendi og hreinsið botn rörlykjunnar með sprittþurrku.

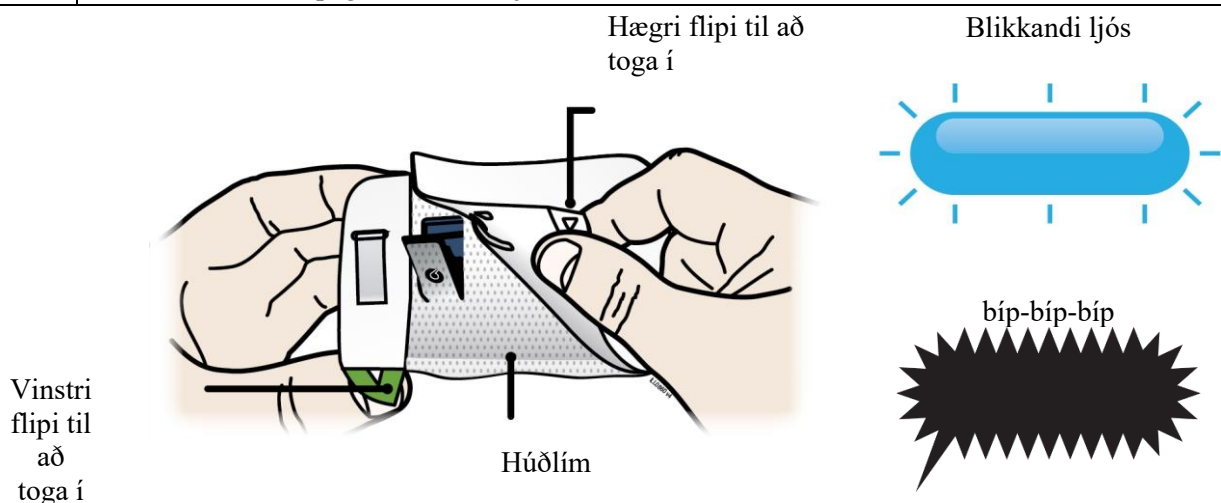
- **Ekki** koma við botn rörlykjunnar eftir að hann hefur verið hreinsaður með sprittþurrku.
- **Ekki** fjarlægja eða snúa botni eða toppi rörlykjunnar.

H	Setjið hreinu rörlykjuna í sjálfvirka smáskammtarann og þrýstið þétt á toppinn þar til hún er tryggilega föst.
 Setjið rörlykjuna beint í  Þrýstið þétt niður Setjið rörlykjuna í með botninn á undan. • Ekki setja rörlykjuna í meira en 5 mínútum fyrir inndælingu. Það getur þurrkað upp lyfið. • Ekki snerta starthnappinn fyrr en þú hefur komið áfyllta sjálfvirka smáskammtaranum fyrir á húðinni.	

I	Dragið rörlykjulokið til vinstri. Kreistið síðan þétt þar til það smellur lokað.
Kreistið þétt  smellur Gangið úr skugga um að rörlykjan sitji örugglega í sjálfvirka smáskammtaranum áður en lokað er með lokinu. • Ekki loka með lokinu ef rörlykjan er ekki til staðar eða komið rétt fyrir. • Ekki snerta starthnappinn fyrr en þú hefur komið áfyllta sjálfvirka smáskammtaranum fyrir á húðinni. Mikilvægt: Eftir að fyllt hefur verið á sjálfvirka smáskammtarann skal tafarlaust halda áfram í næsta skref.	

Skref 3: Inndæling

- J** Fjarlægjið báða grænu flipana til að toga svo að límið sjáist. Kveikt er á sjálfvirka smáskammtaranum þegar bláa stöðuljósið blikkar.

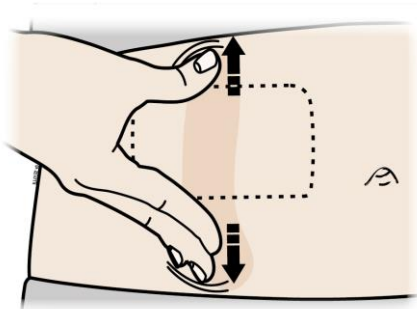


Fjarlægja verður báða grænu flipana til að kveikja á áfyllta sjálfvirka smáskammtaranum. Þú munt heyra bíp-hljóð og sjá bláa stöðuljósið blikka.

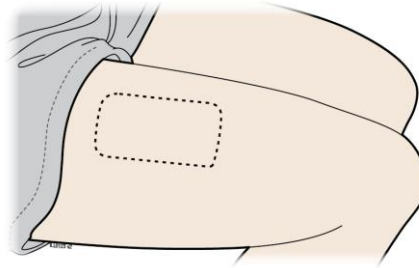
- **Ekki** snerta húðlímið.
- **Ekki** snerta starthnappinn fyrr en þú hefur komið áfyllta sjálfvirka smáskammtaranum fyrir á húðinni.
- **Ekki** snerta eða menga svæðið með nálarhlífinni.
- **Ekki** staðsetja áfyllta sjálfvirka smáskammtarann á líkamann ef rauða stöðuljósið blikkar í meira en 5 sekúndur.
- **Ekki** draga bakhlið húðlímsins af sjálfvirka smáskammtaranum.
- **Ekki** leggja húðlímið saman.

- K** Til að sjálfvirki smáskammtarinn festist tryggilega skal undirbúa og hreinsa stungusvæði sem er ólíklegt að hafi líkamshár, einnig má fjarlægja hár af svæðinu. Notið þétt og flatt húðsvæði.

Staðsetning á kvið



Staðsetning á læri



Teygið á húðinni á kvið

Ekki teygja á húðinni á læri

Mikilvægt: Aðlagið líkamsstöðu til að forðast húðfellingar eða -bungur.

L	Þegar bláa ljósið blikkar er sjálfvirki smáskammtarinn tilbúinn. Teygið áfram á húðinni (aðeins á kvið). Haldið sjálfvirka smáskammtaranum þannig að bláa ljósið sjáist, og staðsetjið á húðina. Þú gætir heyrt bíp-hljóð.
----------	---

Áfylltur sjálfvirkur smáskammtari mun liggja flatur upp við líkamann. Tryggið að allt límið sé fast við húðina. Rennið fingri umhverfis brúnir límsins til að tryggja það.

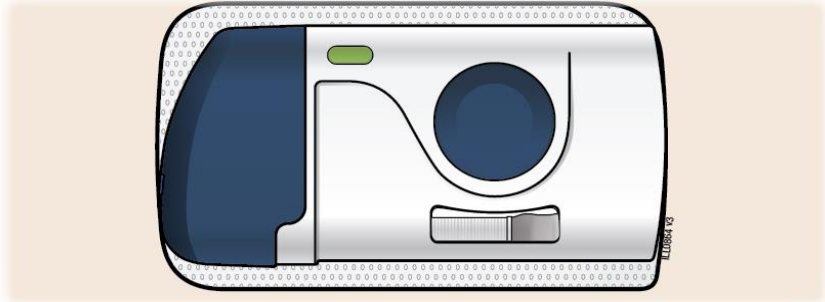
Gangið úr skugga um að fatnaður sé ekki fyrir áfyllta, sjálfvirka smáskammtaranum, og að þú sjáir alltaf bláa ljósið.

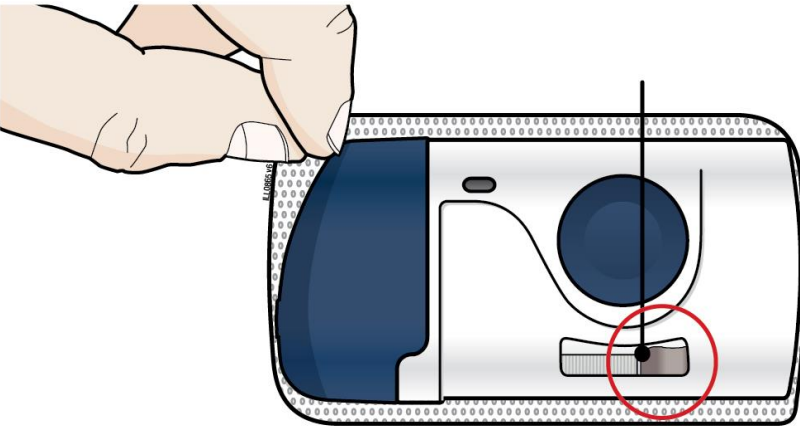
- **Ekki** reyna að endurstaðsetja áfyllta, sjálfvirka smáskammtarann eftir að honum hefur verið komið fyrir á húðinni.

M	Þrýstið þétt og sleppið starthnappinum. Blikkandi grænt ljós og smellur gefa til kynna að inndæling sé hafin.
----------	--

- Þú gætir heyrt dæluhljóð.
- Þú gætir fundið fyrir nálastungu.
- Gakktu úr skugga um að þú sjáir grænt stöðuljós blikka.
- Þú gætir heyrt bíp-hljóð sem gefur til kynna að inndælingin sé hafin.

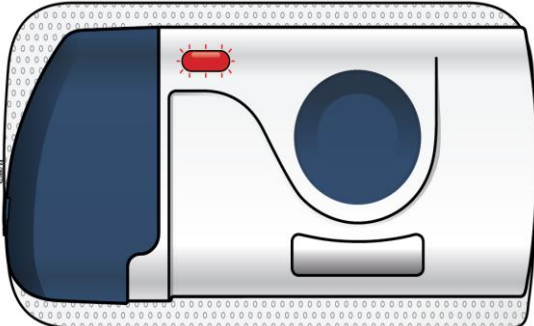
Mikilvægt: Ef lyf lekur úr áfylltum, sjálfvirkum smáskammtara skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

N	Inndæling tekur u.þ.b. 5 mínútur. Samfelld, grænt ljós birtist á stöðuljósinu og tækið gefur frá sér bíp-hljóð þegar inndælingu er lokið.
	
Ekki er óeðlilegt að dæluhljóð byrji og stöðvi meðan á inndælingu stendur. Hófleg, líkamleg hreyfing má fara fram meðan á inndælingu stendur, t.d. ganga, teygja sig og beygja.	
Inndælingu er lokið þegar: - Stöðuljósið logar samfelld grænt. - Þú heyrir nokkur bíp-hljóð.	
Blikkandi ljós  5 mín.  Samfelld ljós  bíp-bíp-bíp 	

Skref 4: Frágangur	
O	Þegar inndælingu er lokið skal grípa í húðlímið og fjarlægja það og sjálfvirka smáskammtarann varlega af húðinni. Síðan skal athuga gluggann sem sýnir lyfið. Nú á að vera slökkt á græna ljósinu.
Notaður stimpill  Ljós slökkt  bíp-bíp-bíp 	
Athugið hvort notaði stimpillinn fylli gluggann sem sýnir lyfið að fullu og hvort græna, stöðuga ljósið sé nú slökkt. Það þýðir að öllu lyfinu hafi verið dælt inn. Ef stimpillinn fyllir ekki gluggann skaltu hafa samband við lækinn. • Notaði sjálfvirki smáskammtarinn mun gefa frá sér bíp-hljóð þegar hann er fjarlægður af húðinni. • Eðlilegt er að sjá nokkra vökvadropa á húðinni eftir að þú fjarlægir notaða sjálfvirka smáskammtarann.	

P	Fargið notaða sjálfvirka smáskammtaranum í ílát til förgunar fyrir beitta hluti.
• Sjálfvirki smáskammtarinn inniheldur rafhlöður, rafeindabúnað og nál. • Setjið notaða sjálfvirka smáskammtarann í nálabox strax eftir notkun. • Ekki henda (farga) sjálfvirka smáskammtaranum með heimilissorpi. • Ráðfærðu þig við heilbrigðisstarfsmann um hvernig standa á að förgun. Sérstakar reglur gætu verið um förgun á þínu svæði. • Ekki fjarlægja notuðu rörlykjuna úr sjálfvirka smáskammtaranum. • Ekki endurnota sjálfvirka smáskammtarann. • Ekki setja sjálfvirka smáskammtarann eða nálaboxið í endurvinnslu eða henda því í heimilissorp.	
Mikilvægt: Geymið ávallt nálaboxið þar sem börn hvorki ná til né sjá.	

Q	Skoðaðu stungustaðinn.
Ef blæðir skaltu þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn. Ekki nudda stungustaðinn. Settu plástur yfir ef þörf krefur.	

Vandamál	
Hvað gera skal ef stöðuljósið á áfyllta sjálfvirka smáskammtaranum blikkar stöðugt rauðu ljósi og bíp-hljóð heyrast.	
	Viðvörðunarljós blikkar  bíp-bíp-bíp-bíp-bíp 
Hættu að nota áfyllta sjálfvirka smáskammtarann. Ef sjálfvirki smáskammtarinn er nú þegar fastur við líkama þinn skal fjarlægja hann varlega.	

Viðbótarupplýsingar um umhverfisskilyrði
Ásættanlegt rakabil er 15% til 85%. Hæðarbil er -300 metrar til 3.500 metrar (-984 fet til 11.483 fet). Meðan á inndælingu stendur skal halda sjálfvirka smáskammtaranum í a.m.k. 30 cm (12 tommu) fjarlægð frá öðrum raftækjum eins og farsímum. Aðvörðun: Ekki breyta tækinu. Ásættanlegt hitastig fyrir sjálfvirka smáskammtarann er 15°C til 40°C. www.devicepatents.com

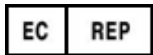
TAFLA YFIR TÁKN					
					
Notið ekki ef pakkning er skemmd	Haldið þurru	Lesið leiðbeiningar um notkun	Tenging af tegund BF	Einnota	Dauðreinsað með ethylenoxíði



0344



Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA, Bandaríkin



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