

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Repatha 420 mg oplossing voor injectie in een patroon

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing.

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing.

Repatha 420 mg oplossing voor injectie in een patroon

Elk patroon bevat 420 mg evolocumab in 3,5 ml oplossing (120 mg/ml).

Repatha is een humaan monoklonaal IgG2-antilichaam dat in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO) door middel van recombinant-DNA-techniek is geproduceerd.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Oplossing voor injectie (injectie) in voorgevulde pen (SureClick).

Oplossing voor injectie (injectie) (automatische mini-doseerder).

De oplossing is helder tot melkachtig, kleurloos tot geelachtig en is praktisch vrij van vaste deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie

Repatha is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie en bij pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie als toevoeging aan een dieet:

- in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Repatha is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte

Repatha is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, beroerte of perifere arterieel vaatlijden) om het cardiovasculaire risico te verminderen door LDL-C-spiegels te verlagen, als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren:

- in combinatie met de maximaal getolereerde dosis van een statine met of zonder andere lipidenverlagende behandelingen of,
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Voor onderzoeksresultaten met betrekking tot effecten op LDL-C, cardiovasculaire gebeurtenissen en onderzochte populaties, zie rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voorafgaand aan starten met evolocumab moeten secundaire oorzaken van hyperlipidemie of gemengde dyslipidemie (bijv. nefrotisch syndroom, hypothyreoïdie) worden uitgesloten.

Dosering

Primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie (inclusief heterozygote familiale hypercholesterolemie)

Volwassenen en pediatrische patiënten (van 10 jaar en ouder)

De aanbevolen dosis van evolocumab is 140 mg eenmaal per 2 weken of 420 mg eenmaal per maand; de twee doses zijn klinisch gelijkwaardig.

Homozygote familiale hypercholesterolemie bij volwassenen en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder

De aanbevolen aanvangsdosis is 420 mg eenmaal per maand. Na 12 weken behandeling kan de dosisfrequentie worden opgebouwd naar 420 mg eenmaal per 2 weken als er geen respons is bereikt, die klinisch van betekenis is. Patiënten die aferese ondergaan, kunnen de behandeling starten met 420 mg eenmaal per 2 weken zodat dit overeenkomt met hun schema voor aferese.

Vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen bij volwassenen

De aanbevolen dosis van evolocumab is 140 mg eenmaal per 2 weken of 420 mg eenmaal per maand; de twee doses zijn klinisch gelijkwaardig.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar)

Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis; zie rubriek 4.4 voor patiënten met een matig ernstige en ernstige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Repatha zijn niet vastgesteld bij pediatrische patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) of homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) die jonger zijn dan 10 jaar of bij pediatrische patiënten met andere vormen van hyperlipidemie.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik.

Evolocumab is bedoeld voor subcutane injectie in buik, dijbeen of bovenarm. Injectieplaatsen moeten worden afgewisseld en injecties mogen niet worden toegediend in gebieden waar de huid drukgevoelig, rood of hard is, of in een bloedingstoring.

Evolocumab mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De dosering van 140 mg moet worden toegediend met een enkele voorgevulde spuit.

De dosering van 420 mg moet worden toegediend met drie voorgevulde spuiten waarvan de inhoud binnen 30 minuten achter elkaar wordt toegediend.

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

De dosering van 140 mg moet worden toegediend met een enkele voorgevulde pen.

De dosering van 420 mg moet worden toegediend met drie voorgevulde pennen waarvan de inhoud binnen 30 minuten achter elkaar wordt toegediend.

Repatha 420 mg oplossing voor injectie in een patroon

De dosering van 420 mg moet worden toegediend met een enkel patroon met de automatische mini-doseerder.

Repatha is bedoeld voor zelftoediening door de patiënt, na goede training. Evolocumab kan ook worden toegediend door een persoon die is geïnstrueerd in de toediening van het product.

Uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis werd een vermindering van de totale blootstelling aan evolocumab opgemerkt die zou kunnen leiden tot een verminderd effect op de LDL-C-verlaging. Daarom kan bij deze patiënten een nauwkeurige controle noodzakelijk zijn.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.2). Evolocumab moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Droog natuurlijk rubber

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De naaldbeschermer van de glazen voorgevulde spuit is gemaakt van droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De farmacokinetische interactie tussen statines en evolocumab is onderzocht in de klinische onderzoeken. Bij patiënten bij wie gelijktijdig statines werden toegediend, werd een toename van de klaring van evolocumab met ongeveer 20% waargenomen. Deze verhoogde klaring wordt deels gemedieerd door statines die de concentratie van het eiwit PCSK9 (proproteïneconvertase subtilisin/kexin type 9) verhogen, hetgeen het farmacodynamische effect van evolocumab op lipiden niet in ongunstige zin beïnvloedde. Er zijn geen dosisaanpassingen van de statine noodzakelijk bij gebruik in combinatie met evolocumab.

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar farmacokinetische en farmacodynamische interactie tussen evolocumab en andere lipidenverlagende geneesmiddelen dan statines en ezetimibe.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Repatha bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Repatha mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met evolocumab noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of evolocumab in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Repatha moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van evolocumab op de vruchtbaarheid bij de mens. Uit dieronderzoek zijn geen effecten gebleken op de eindpunten voor vruchtbaarheid bij blootstellingsniveaus op of onder het gebied onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) die veel hoger waren dan die bij patiënten die 420 mg evolocumab eenmaal per maand krijgen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Repatha heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn bij de aanbevolen doses nasofaryngitis (7,4%), infectie van de bovenste luchtwegen (4,6%), rugpijn (4,4%), artralgie (3,9%), influenza (3,2%) en reacties op de plaats van de injectie (2,2%). Het veiligheidsprofiel in de populatie met homozygote familiale hypercholesterolemie kwam overeen met dat in de populatie met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie.

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die werden gemeld in gecontroleerde klinische hoofdonderzoeken en spontane rapportage worden in tabel 1 weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie volgens de onderstaande afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Influenza	Vaak
	Nasofaryngitis	Vaak
	Infectie van de bovenste luchtwegen	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Vaak
	Huiduitslag	Vaak
	Urticaria	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Angio-oedeem	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn	Vaak
	Artralgie	Vaak
	Myalgie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de plaats van de injectie ¹	Vaak
	Griepachtige symptomen	Soms

¹ Zie de rubriek “Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen”.

Het veiligheidsprofiel was consistent bij proefpersonen met LDL-C na baseline < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) of < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) vergeleken met proefpersonen met hogere LDL-C na baseline (≥ 40 mg/dl [1,03 mmol/l]), met mediane (Q1, Q3) blootstelling aan Repatha van 84,2 (78,1, 89,8) maanden bij proefpersonen die Repatha bleven gebruiken en 59,8 (52,8, 60,3) maanden bij proefpersonen met placebo die overstapten op Repatha in een open-label extensiestudie.

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Reacties op de plaats van de injectie

De meest voorkomende reacties op de plaats van de injectie waren bloeditstorting, erytheem, bloeding, pijn en zwelling.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Repatha zijn vastgesteld bij pediatrische patiënten met heterozygote en homozygote familiale hypercholesterolemie. Er is een klinisch onderzoek uitgevoerd voor het beoordelen van de effecten van Repatha bij 158 pediatrische patiënten van ≥ 10 tot < 18 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie. Er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's

vastgesteld en de veiligheidsgegevens in deze pediatrische populatie kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van het product bij volwassenen met heterozygote familiale hypercholesterolemie. Er werden 26 pediatrische patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie behandeld met Repatha in klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten van ≥ 10 tot < 18 jaar. Er werd geen verschil in veiligheid waargenomen tussen pediatrische en volwassen patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Ouderen

Van de 18.546 patiënten die in dubbelblinde klinische onderzoeken met evolocumab werden behandeld, waren er 7.656 (41,3%) ≥ 65 jaar oud, terwijl er 1.500 (8,1%) ≥ 75 jaar oud waren. Er werden geen globale verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken testte 0,3% van de patiënten (48 van de 17.992 patiënten) behandeld met ten minste één dosis evolocumab positief voor de ontwikkeling van bindende antilichamen. Van de patiënten die positief testten voor bindende antilichamen werden de sera verder onderzocht op neutraliserende antilichamen en geen van de patiënten testte positief voor neutraliserende antilichamen. De aanwezigheid van anti-evolocumab-bindende antilichamen had geen invloed op het farmacokinetische profiel, de klinische respons of de veiligheid van evolocumab.

In klinische onderzoeken met pediatrische patiënten die werden behandeld met Repatha werd geen ontwikkeling van antilichamen tegen evolocumab waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werden geen bijwerkingen waargenomen in dieronderzoek bij blootstellingen tot wel 300 maal hoger dan de blootstelling bij patiënten behandeld met 420 mg evolocumab eenmaal per maand.

Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van evolocumab. In geval van een overdosering moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten afhankelijk van de noodzaak ondersteunende maatregelen worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antilipaemica, overige antilipaemica. ATC-code: C10AX13

Werkingmechanisme

Evolocumab bindt selectief aan PCSK9 en verhindert dat circulerend PCSK9 zich bindt aan de 'low-density'-lipoproteïne-receptor (LDLR) op het leverceloppervlak, en voorkomt zodoende PCSK9-gemedieerde LDLR-degradatie. Stijgende lever-LDLR-expressie leidt tot daling van LDL-cholesterol (LDL-C) in serum.

Farmacodynamische effecten

Evolocumab verlaagde in klinische onderzoeken niet-gebonden PCSK9, LDL-C, TC, ApoB, niet-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG en Lp(a) en verhoogde HDL-C en ApoA1 bij patiënten met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie.

Een enkelvoudige subcutane toediening van 140 mg of 420 mg evolocumab leidde tot een maximale onderdrukking van circulerend niet-gebonden PCSK9 na 4 uur gevolgd door een LDL-C-daling die in respons een gemiddelde laagste waarde bereikte bij respectievelijk 14 en 21 dagen. Veranderingen in niet-gebonden PCSK9 en serumlipoproteïnen waren omkeerbaar na stopzetting van evolocumab. Tijdens de wash-out van evolocumab werd geen toename van niet-gebonden PCSK9 of LDL-C hoger dan de baselinewaarde waargenomen, wat suggereert dat er tijdens de behandeling geen compensatoire mechanismen optreden om de aanmaak van PCSK9 en LDL-C te verhogen.

Subcutane doseringen met 140 mg eenmaal per 2 weken en 420 mg eenmaal per maand waren equivalent wat betreft de gemiddelde verlaging van LDL-C (gemiddelde van week 10 en 12) resulterend in -72% tot -57% ten opzichte van baseline vergeleken met placebo. Behandeling met evolocumab leidde tot een vergelijkbare daling van LDL-C bij gebruik alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen.

Klinische werkzaamheid bij primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie

Een LDL-C-daling met ongeveer 55% tot 75% werd met evolocumab al in week 1 bereikt en bleef tijdens langdurige behandeling gehandhaafd. De maximale respons werd in het algemeen bereikt binnen 1 tot 2 weken na toediening van 140 mg eenmaal per 2 weken en 420 mg eenmaal per maand. Evolocumab was effectief in alle subgroepen vergeleken met placebo en ezetimibe, zonder opvallende verschillen tussen subgroepen als leeftijd, ras, geslacht, regio, body mass index, risico volgens het Amerikaanse National Cholesterol Education Program (nationaal voorlichtingsprogramma), huidige rokerstatus, risicofactoren voor coronaire hartziekte (CHZ) bij baseline, familiale voorgeschiedenis van premature CHZ, glucosetolerantiestatus (d.w.z. diabetes mellitus type 2, metabool syndroom of geen van beide), hypertensie, statinedosis en -sterkte, en de waarden voor nietgebonden PCSK9, LDL-C en TG bij baseline.

Bij 80-85% van alle patiënten met primaire hyperlipidemie behandeld met een van deze doses liet evolocumab een LDL-C-daling met $\geq 50\%$ zien in het gemiddelde van week 10 en 12. Tot wel 99% van de patiënten die met een van deze doses evolocumab werden behandeld, bereikte een LDL-C $< 2,6$ mmol/l en tot wel 95% bereikte een LDL-C $< 1,8$ mmol/l voor het gemiddelde van week 10 en 12.

Combinatie met een statine en met een statine en andere lipidenverlagende behandelingen

LAPLACE-2 was een internationaal, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd 12 weken durend onderzoek met 1.896 patiënten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie die waren gerandomiseerd naar evolocumab in combinatie met statines (rosuvastatine, simvastatine of atorvastatine). Evolocumab werd vergeleken met placebo voor de groepen met rosuvastatine en simvastatine en met placebo en ezetimibe voor de atorvastatinegroep.

Ten opzichte van baseline verlaagde Repatha het gemiddelde LDL-C in week 10 en 12 significant vergeleken met placebo voor de groepen met rosuvastatine en simvastatine en met placebo en ezetimibe voor de atorvastatinegroep ($p < 0,001$). Repatha verlaagde significant TC, ApoB, niet-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG en Lp(a) en verhoogde HDL-C vanaf baseline tot het gemiddelde van week 10 en 12 vergeleken met placebo voor de groepen met rosuvastatine en simvastatine ($p < 0,05$) en verlaagde significant TC, ApoB, niet-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 en Lp(a) vergeleken met placebo en ezetimibe voor de atorvastatinegroep ($p < 0,001$) (zie tabel 2 en 3).

RUTHERFORD-2 was een internationaal, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, 12 weken durend onderzoek met 329 patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie die lipidenverlagende behandelingen kregen. Repatha verlaagde significant LDL-C vanaf baseline tot het gemiddelde van week 10 en 12 vergeleken met placebo ($p < 0,001$). Repatha verlaagde significant TC, ApoB, niet-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG en Lp(a) en verhoogde HDL-C en ApoA1 vanaf baseline tot het gemiddelde van week 10 en 12 vergeleken met placebo ($p < 0,05$) (zie tabel 2).

Tabel 2. Behandel-effecten van evolocumab vergeleken met placebo bij patiënten met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie – gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline tot het gemiddelde van week 10 en 12 (%; 95%-BI)

Onderzoek	Do-serings-schema	LDL-C (%)	Niet-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-verhouding %	ApoB/ApoA1-verhouding %
LAPLACE-2 (HMD) (gecombineerde rosuvastatine-, simvastatine- en atorvastatinegroepen)	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 ^b (-58, -48)
	420 mg QM (n = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

Verklaring: Q2W = eenmaal per 2 weken, QM = eenmaal per maand, HMD = primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie, HeFH = heterozygote familiale hypercholesterolemie, ^a p-waarde $< 0,05$ bij vergelijking met placebo, ^b p-waarde $< 0,001$ bij vergelijking met placebo.

Statine-intolerante patiënten

GAUSS-2 was een internationaal, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd 12 weken durend onderzoek met ezetimibe als controle met 307 patiënten die geen statine of geen effectieve statinedosis verdroegen. Repatha verlaagde significant LDL-C vergeleken met ezetimibe ($p < 0,001$). Repatha verlaagde significant TC, ApoB, niet-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 en Lp(a) vanaf baseline tot het gemiddelde van week 10 en 12 vergeleken met ezetimibe ($p < 0,001$) (zie tabel 3).

Behandeling zonder gelijktijdige statine

MENDEL-2 was een internationaal, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd 12 weken durend onderzoek naar Repatha met placebo en ezetimibe als controle, met 614 patiënten met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie. Repatha verlaagde significant LDL-C vanaf baseline tot het gemiddelde van week 10 en 12 vergeleken met zowel placebo als ezetimibe ($p < 0,001$). Repatha verlaagde significant TC, ApoB, niet-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 en Lp(a) vanaf baseline tot het gemiddelde van week 10 en 12 vergeleken met zowel placebo als ezetimibe ($p < 0,001$) (zie tabel 3).

Tabel 3. Behandeleffecten van evolocumab vergeleken met ezetimibe bij patiënten met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie – gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline tot het gemiddelde van week 10 en 12 (%; 95%-BI)

Onderzoek	Do-serings-schema	LDL-C (%)	Niet-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-verhouding %	ApoB/ApoA1-verhouding %
LAPLACE-2 (HMD) (gecombineerde atorvastatinegroepen)	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 (statine-intolerant)	140 mg Q2W (n = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (n = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (behandeling zonder gelijktijdige statine)	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)

Verklaring: Q2W = eenmaal per 2 weken, QM = eenmaal per maand, HMD = primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie, ^a p-waarde < 0,05 bij vergelijking met ezetimibe, ^b p-waarde < 0,001 bij vergelijking met ezetimibe, ^c nominale p-waarde < 0,001 bij vergelijking met ezetimibe.

Werkzaamheid op lange termijn bij primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie

DESCARTES was een internationaal, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd 52 weken durend onderzoek met 901 patiënten met hyperlipidemie die alleen een dieet volgden, atorvastatine kregen of een combinatie van atorvastatine en ezetimibe. Repatha 420 mg eenmaal per maand verlaagde significant LDL-C vanaf baseline tot 52 weken vergeleken met placebo (p < 0,001). De behandeleffecten hielden 1 jaar aan zoals aangetoond door de verlaging van LDL-C van week 12 tot week 52. Verlaging van LDL-C bij week 52 ten opzichte van baseline vergeleken met placebo was consistent met lipidenverlagende achtergrondbehandelingen die waren geoptimaliseerd voor LDL-C en cardiovasculair risico.

Repatha verlaagde significant TC, ApoB, niet-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG en Lp(a) en verhoogde HDL-C en ApoA1 bij week 52 vergeleken met placebo (p < 0,001) (zie tabel 4).

Tabel 4. Behandeleffecten van evolocumab vergeleken met placebo bij patiënten met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie – gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline tot week 52 (%; 95%-BI)

Onderzoek	Do-serings-schema	LDL-C (%)	Niet-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-verhouding %	ApoB/ApoA1-verhouding %
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)

Verklaring: QM = eenmaal per maand, ^a nominale p-waarde < 0,001 bij vergelijking met placebo, ^b p-waarde < 0,001 bij vergelijking met placebo.

OSLER en OSLER-2 waren twee gerandomiseerde, gecontroleerde open-label extensiestudies naar de veiligheid en werkzaamheid van Repatha op lange termijn bij patiënten die de behandeling voltooiden in een van de hoofdonderzoeken. In elk verlengingsonderzoek werden patiënten 2:1 gerandomiseerd naar Repatha plus standaard zorg (evolocumabgroep) of alleen standaardzorg (controlegroep) voor het eerste jaar van het onderzoek. Aan het eind van het eerste jaar (week 52 in OSLER en week 48 in OSLER-2) zijn patiënten opgenomen in een periode waarin alle patiënten open-label Repatha ontvingen voor nog eens 4 jaar (OSLER) of 2 jaar (OSLER-2).

Er werden in totaal 1.324 patiënten in OSLER opgenomen. Repatha 420 mg eenmaal per maand verlaagde significant LDL-C vanaf baseline tot week 12 en week 52 vergeleken met controle (nominale $p < 0,001$). De behandel-effecten hielden gedurende 272 weken aan, zoals aangetoond door verlaging van LDL-C van week 12 in het hoofdonderzoek tot week 260 in de open-label-verlenging. Er werden in totaal 3.681 patiënten in OSLER-2 opgenomen. Repatha verlaagde significant LDL-C vanaf baseline tot week 12 en week 48 vergeleken met controle (nominale $p < 0,001$). De behandel-effecten hielden aan zoals aangetoond door verlaging van LDL-C van week 12 tot week 104 in de open-label verlenging. Repatha verlaagde significant TC, ApoB, niet-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG en Lp(a) en verhoogde HDL-C en ApoA1 vanaf baseline tot week 52 in OSLER en tot week 48 in OSLER-2 vergeleken met controle (nominale $p < 0,001$). LDL-C en andere lipidenparameters keerden binnen 12 weken na stopzetting van Repatha aan het begin van OSLER of OSLER-2 terug naar baseline zonder aanwijzingen voor rebound.

TAUSSIG was een multicenter, open-label, 5 jaar durend extensieonderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van Repatha op lange termijn, als toevoeging aan andere lipidenverlagende behandelingen, bij patiënten met ernstige familiale hypercholesterolemie (FH), waaronder homozygote familiale hypercholesterolemie. In totaal 194 patiënten met ernstige familiale hypercholesterolemie (niet-HoFH) en 106 patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie werden in TAUSSIG opgenomen. Alle patiënten in het onderzoek werden in eerste instantie behandeld met Repatha 420 mg eenmaal per maand, met uitzondering van degenen met lipidenafereze bij rekrutering: zij begonnen met Repatha 420 mg eenmaal per 2 weken. De doseringsfrequentie bij patiënten zonder aferese kon worden opgebouwd naar 420 mg eenmaal per 2 weken op basis van de LDL-C-respons en PCSK9-niveaus. Langetermijngebruik van Repatha liet een aanhoudend behandel-effect zien zoals aangetoond door een verlaging van LDL-C bij patiënten met ernstige familiale hypercholesterolemie (niet-HoFH) (zie tabel 5).

Veranderingen in andere lipidenparameters (TC, ApoB, niet-HDL-C, TC/HDL-C en ApoB/ApoA1) lieten eveneens een aanhoudend effect zien van langdurige toediening van Repatha bij patiënten met ernstige familiale hypercholesterolemie (niet-HoFH).

Tabel 5. Effect van evolocumab op LDL-C bij patiënten met ernstige familiale hypercholesterolemie (niet-HoFH) – gemiddelde percentuele verandering vanaf baseline tot OLV week 216 (en bijbehorend 95%-BI)

Patiënten-populatie (N)	OLV week 12 (n = 191)	OLV week 24 (n = 191)	OLV week 36 (n = 187)	OLV week 48 (n = 187)	OLV week 96 (n = 180)	OLV week 144 (n = 180)	OLV week 192 (n = 147)	OLV week 216 (n = 96)
Ernstige FH (niet-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)

Verklaring: OLV = open-label-verlenging, N (n) = aantal beoordeelbare patiënten (N) en patiënten met waargenomen LDL-C-waarden bij specifieke geplande bezoeken (n) in de uiteindelijke analyseset voor ernstige familiale hypercholesterolemie (niet-HoFH).

Behandeling van heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten

HAUSER-RCT was een gerandomiseerd, multicenter, placebogecontroleerd, dubbelblind 24 weken durend onderzoek met parallelle groepen met 158 pediatrische patiënten van 10 tot < 18 jaar met

heterozygote familiale hypercholesterolemie. Patiënten moesten een vetarm dieet volgen en een optimale lipidenverlagende achtergrondbehandeling ontvangen (statine in een optimale dosering waarbij geen optitreren nodig is). Opgenomen patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar 24 weken subcutane behandeling met 420 mg Repatha of placebo eenmaal per maand.

Het primaire werkzaamheidseindpunt in dit onderzoek was de procentuele verandering vanaf baseline tot week 24 in LDL-C. Het verschil tussen Repatha en placebo in gemiddelde procentuele verandering in LDL-C vanaf baseline tot week 24 was 38% (95%-BI: 45%, 31%; $p < 0,0001$). De verlaging van kleinste-kwadratengemiddelde (standaardfout, SE) ($p < 0,0001$) in LDL-C vanaf baseline in week 24 was 44% (2%) in de groep met Repatha en 6% (3%) in de groep met placebo. Gemiddelde absolute LDL-C-waarden in week 24 waren 104 mg/dl in de groep met Repatha en 172 mg/dl in de groep met placebo. Verlagingen in LDL-C werden waargenomen bij de eerste beoordeling na baseline op het tijdstip week 12 en bleven het hele onderzoek behouden.

Het secundaire eindpunt van dit onderzoek was de gemiddelde procentuele verandering in LDL-C vanaf baseline tot week 22 en week 24, waarbij week 22 een reflectie is van de piek en week 24 van het dal van het subcutane toedieningsinterval eenmaal per maand en dit geeft informatie over het tijdsgemiddelde effect van behandeling met Repatha over het hele toedieningsinterval. Het verschil in kleinste-kwadratengemiddelde tussen Repatha en placebo in gemiddelde procentuele verandering in LDL-C vanaf baseline tot het gemiddelde van week 22 en week 24 was 42% (95%-BI: 48%, 36%; $p < 0,0001$). Zie tabel 6 voor aanvullende resultaten.

Tabel 6. Behandel effecten van Repatha vergeleken met placebo bij pediatri sche patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie – gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline tot week 24 (% , 95%-BI)

Onderzoek	Doserings- schema	LDL-C (%)	Niet-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/ HDL-C- verhouding (%)	ApoB/ ApoA1- verhouding (%)
HAUSER-RCT (pediatri sche patiënten met HeFH)	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 = eenmaal per maand (subcutaan); BI = betrouwbaarheidsinterval; LDL-C = low-density lipoproteïne cholesterol; HDL-C = high-density lipoproteïne cholesterol; ApoB = apolipoproteïne B;

ApoA1 = apolipoproteïne A1, TC = totaal cholesterol

Alle gecorrigeerde p-waarden $< 0,0001$

N = aantal patiënten dat is gerandomiseerd en een dosis heeft ontvangen in de volledige analyseset

HAUSER-OLE was een open-label, multicenter, 80 weken durend onderzoek naar Repatha met één groep met 150 pediatri sche patiënten van 10 tot 17 jaar met HeFH die werden overgeplaatst van HAUSER-RCT en waar 13 *de novo* pediatri sche HoFH-patiënten aan meededen. Patiënten moesten een vetarm dieet volgen en een lipidenverlagende achtergrondbehandeling ontvangen. Alle HeFH-patiënten in het onderzoek kregen eenmaal per maand 420 mg Repatha subcutaan toegediend (mediane blootstellingsduur: 18,4 maanden). De gemiddelde (SE) procentuele veranderingen in de berekende LDL-C vanaf baseline waren: -44,4% (1,7%) in week 12, -41,0% (2,1%) in week 48, en -35,2% (2,5%) in week 80.

De gemiddelde (SE) procentuele veranderingen vanaf baseline tot week 80 in andere lipide eindpunten waren: -32,1% (2,3%) niet-HDL-C, -25,1% (2,3%) ApoB, -28,5% (2,0%) TC/HDL-C-verhouding, -30,3% (2,2%) ApoB/ApoA1-verhouding en -24,9% (1,9%) TC.

Behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie

TESLA was een internationaal, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd 12 weken durend onderzoek met 49 patiënten van 12 tot 65 jaar met homozygote familiale hypercholesterolemie. Repatha 420 mg eenmaal per maand als toevoeging aan andere

lipidenverlagende behandelingen (bijv. statines, galzuurbindende harsen) verlaagde LDL-C en ApoB aanzienlijk in week 12 vergeleken met placebo ($p < 0,001$) (zie tabel 7). Veranderingen in andere lipidenparameters (TC, niet-HDL-C, TC/HDL-C en ApoB/ApoA1) lieten eveneens een behandel-effect zien van toediening van Repatha bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Tabel 7. Behandel-effecten van evolocumab vergeleken met placebo bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie – gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline tot week 12 (%; 95%-BI)

Onderzoek	Doseringsschema	LDL-C (%)	Niet-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C-verhouding %	ApoB/ApoA1-verhouding %
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)

Verklaring: HoFH = homozygote familiale hypercholesterolemie, QM = eenmaal per maand, ^a nominale p-waarde < 0,001 bij vergelijking met placebo, ^b p-waarde < 0,001 bij vergelijking met placebo.

Langdurige werkzaamheid bij homozygote familiale hypercholesterolemie

In TAUSSIG liet langdurig gebruik van Repatha een aanhoudend behandel-effect zien zoals aangetoond door een verlaging van LDL-C met ongeveer 20% tot 30% bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie die geen aferese ondergingen en met ongeveer 10% tot 30% bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie die wel aferese ondergingen (zie tabel 8). Veranderingen in andere lipidenparameters (TC, ApoB, niet-HDL-C, TC/HDL-C en ApoB/ApoA1) lieten eveneens een aanhoudend effect zien van langdurige toediening van Repatha bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie. Verlaging van LDL-C en veranderingen in andere lipidenparameters bij 14 adolescente patiënten (≥ 12 tot < 18 jaar) met homozygote familiale hypercholesterolemie zijn vergelijkbaar met die in de totale patiëntenpopulatie met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Tabel 8. Effect van evolocumab op LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie – gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline tot OLV week 216 (en bijbehorend 95%-BI)

Patiëntenpopulatie (N)	OLV week 12	OLV week 24	OLV week 36	OLV week 48	OLV week 96	OLV week 144	OLV week 192	OLV week 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)
Zonder aferese (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)
Met aferese (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)

Verklaring: OLV = open-label-verlenging. N (n) = aantal beoordeelbare patiënten (N) en patiënten met waargenomen LDL-waarden bij specifieke geplande bezoeken (n) in de uiteindelijke analyseset voor HoFH.

HAUSER-OLE was een open-label, multicenter, 80 weken durend onderzoek met één groep met 12 HoFH-proefpersonen voor het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van Repatha voor het verlagen van LDL-C bij pediatrische patiënten van ≥ 10 tot < 18 jaar met

homozygote familiale hypercholesterolemie. Patiënten moesten een vetarm dieet volgen en een lipidenverlagende achtergrondbehandeling ontvangen. Alle patiënten in het onderzoek kregen eenmaal per maand 420 mg Repatha subcutaan toegediend. Mediane (Q1, Q3) LDL-C bij baseline was 398 (343, 475) mg/dl. De mediane (Q1, Q3) procentuele verandering in LDL-C vanaf baseline tot week 80 was -14% (-41, 4). Verlagen in LDL-C werden waargenomen bij de eerste beoordeling in week 12 en bleven het hele onderzoek behouden; mediane (Q1, Q3) verlagingen liepen uiteen van 12% (-3, 32) tot 15% (-4, 39). Zie tabel 9 voor aanvullende resultaten.

Tabel 9. Behandel-effecten van evolocumab vergeleken met placebo bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie – mediane (Q1, Q3) procentuele verandering vanaf baseline tot week 80

Onderzoek	Doserings-schema	LDL-C (%)	Niet-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/HDL-C-verhouding (%)	ApoB/ApoA1-verhouding (%)
HAUSER-OLE (pediatrische patiënten met HoFH)	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 = eenmaal per maand (subcutaan); LDL-C = low-density lipoproteïne cholesterol; HDL-C = high-density lipoproteïne cholesterol; ApoB = apolipoproteïne B; ApoA1 = apolipoproteïne A1, TC = totaal cholesterol
N = aantal patiënten dat is gerandomiseerd en een dosis heeft ontvangen in de interim-analyseset

Het effect op de atherosclerotische ziekte last

De effecten van maandelijks 420 mg Repatha op de atherosclerotische ziekte last, zoals gemeten door intravasculaire echografie (IVUS), werden geëvalueerd in een 78 weken durende dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij 968 patiënten met coronaire hartziekte die een stabiele, optimale achtergrondbehandeling met statines ontvingen. Repatha verminderde zowel het percentage atheromavolume (PAV; 1,01% [95%-BI 0,64; 1,38], $p < 0,0001$) en het totale atheromavolume (TAV; 4,89 mm³ [95%-BI 2,53; 7,25], $p < 0,0001$) in vergelijking met placebo. Atheroscleroseregressie werd waargenomen bij 64,3% (95%-BI 59,6; 68,7) en 47,3% (95%-BI 42,6; 52,0) van de patiënten die respectievelijk Repatha of placebo kregen, gemeten als PAV. Wanneer gemeten als TAV werd atheroscleroseregressie waargenomen bij 61,5% (95%-BI 56,7; 66,0) en 48,9% (95%-BI 44,2; 53,7) van de patiënten die respectievelijk Repatha of placebo kregen. De studie onderzocht niet de correlatie tussen atherosclerotische ziekte regressie en cardiovasculaire gebeurtenissen.

Effect op de morfologie van coronaire atherosclerotische plaque

De effecten van Repatha, eens per maand 420 mg, op de morfologie van coronaire atherosclerotische plaque zoals beoordeeld met optische coherentietomografie (OCT), werden geëvalueerd in een 52 wekend durend dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met volwassen patiënten die binnen 7 dagen na een acuut coronaire syndroom zonder ST-segmentelevatie (NSTEMI) waren gestart met de behandeling met de maximale hoeveelheid getolereerde statine. Voor het primaire eindpunt van de absolute verandering in de minimale FCT (dikte fibreuze kap) in een overeenkomend bloedvatsegment vanaf de baseline nam het kleinste-kwadratengemiddelde (LS) (95%-BI) toe vanaf de baseline met 42,7 µm (32,4; 53,1) in de Repatha-groep en met 21,5 µm (10,9; 32,1) in de placebogroep. Dit is een extra 21,2 µm (4,7; 37,7) vergeleken met de placebo ($p = 0,015$; verschil van 38% ($p = 0,041$)). De gerapporteerde secundaire bevindingen laten behandelingsverschillen zien, zoals een verandering in de gemiddelde minimale FCT (toename 32,5 µm (12,7; 52,4); $p = 0,016$) en een absolute verandering in de maximale lipideboog (-26° (-49,6; -2,4); $p = 0,041$)).

Verlaging van het cardiovasculaire risico bij volwassenen met een vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte.

De Repatha Outcomes Studie (FOURIER) was een gerandomiseerde, gebeurtenisgedreven, dubbelblinde studie met 27.564 proefpersonen, tussen 40 en 86 jaar oud (gemiddelde leeftijd 62,5 jaar), met een vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte; 81% had een eerder myocardinfarct, 19% had een eerdere beroerte en 13% had perifeer arterieel vaatlijden. Meer dan 99% van de patiënten kreeg een matige tot zeer intensieve statinebehandeling en minstens één ander cardiovasculair geneesmiddel zoals plaatjesaggregatieremmers, bètablokkers, angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers of angiotensine-receptorblokkers; mediane (Q1, Q3) baseline LDL-C was 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). Het absolute CV-risico was in evenwicht tussen behandelingsgroepen, naast de indexgebeurtenis hadden alle patiënten minstens 1 grote of 2 kleinere CV-risicofactoren; 80% had hypertensie, 36% had diabetes mellitus en 28% was dagelijkse roker. Patiënten werden gerandomiseerd 1:1 naar ofwel Repatha (140 mg elke twee weken of 420 mg eenmaal per maand) of overeenkomende placebo; de gemiddelde duur van de follow-up van de patiënt was 26 maanden.

Een aanzienlijke LDL-C-verlaging werd waargenomen gedurende het gehele onderzoek, met behaalde mediane LDL-C-bereiken van 0,8 tot 0,9 mmol/l bij elke beoordeling; 25% van de patiënten bereikte een LDL-C-concentratie van minder dan 0,5 mmol/l. Ondanks de zeer lage LDL-C-concentraties die werden bereikt, werden geen nieuwe veiligheidsproblemen waargenomen (zie rubriek 4.8); de frequenties van nieuw ontstane diabetes en cognitieve gebeurtenissen waren vergelijkbaar bij patiënten die LDL-C-spiegels bereikten < 0,65 mmol/l en die met hoger LDL-C.

Repatha verminderde significant het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen gedefinieerd als de samengestelde tijd tot het eerste CV-overlijden, MI, beroerte, coronaire revascularisatie of ziekenhuisopname voor instabiele angina (zie tabel 10); de Kaplan-Meier-curve voor de primaire en belangrijkste secundaire samengestelde eindpunten scheidde op ongeveer 5 maanden (zie figuur 1 voor de MACE driejarige Kaplan Meier-curve). Het relatieve risico van het samengestelde MACE-eindpunt (CV-overlijden, MI of beroerte) was met 20% significant verminderd. Het behandelingseffect was consistent in alle subgroepen (waaronder leeftijd, type ziekte, baseline LDL-C, baseline statine-intensiteit, gebruik van ezetimibe en diabetes) en werd gedreven door een verlaging van het risico op een myocardinfarct, beroerte en coronaire revascularisatie; er werd geen significant verschil gezien in cardiovasculaire mortaliteit of mortaliteit door alle oorzaken, maar de studie was niet ontworpen om een dergelijk verschil te detecteren.

Tabel 10. Effect van evolocumab op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen

	Placebo (N = 13.780) n (%)	Evolocumab (N = 13.784) n (%)	Hazard ratio^a (95%-BI)	p-waarde^b
MACE+ (samengesteld eindpunt van MACE, coronaire revascularisatie of ziekenhuisopname voor instabiele angina)	1563 (11,34)	1344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
MACE (samengesteld eindpunt van CV-overlijden, MI of beroerte)	1013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Cardiovasculair overlijden	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Mortaliteit door alle oorzaken	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
Myocardinfarct (fataal/niet-fataal)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001 ^c
Beroerte (fataal/niet-fataal) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101 ^c
Coronaire revascularisatie	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001 ^c
Ziekenhuisopname voor instabiele angina ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

^a Gebaseerd op een Cox-model gestratificeerd volgens de randomisatie-stratificatiefactoren verzameld via Interactive Voice Response-systeem (IVRS).

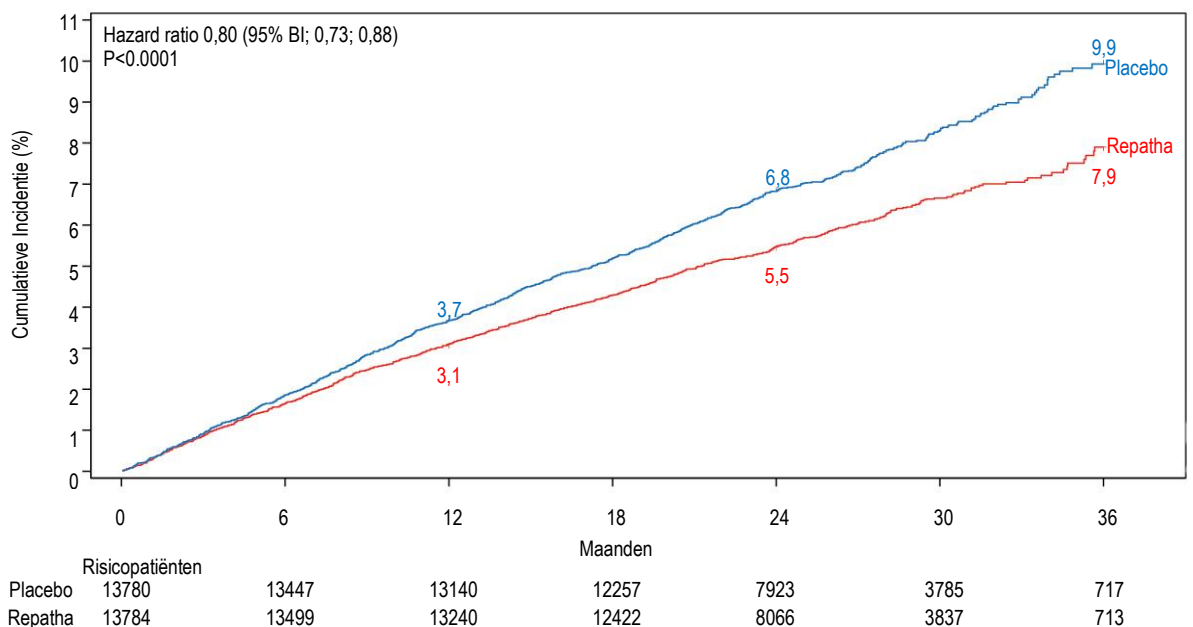
^b 2-zijdige log-ranktest gestratificeerd volgens de randomisatie-stratificatiefactoren verzameld via IVRS.

^c Nominale significantie.

^d Het behandelingseffect op beroerte werd veroorzaakt door een vermindering van het risico op ischemische beroerte; er was geen effect op hemorragische beroerte of niet-gespecificeerde beroerte.

^e Beoordeling van tijd tot ziekenhuisopname voor instabiele angina was *ad-hoc*.

Figuur 1. Tijd tot een MACE-gebeurtenis (samenstelling van CV-overlijden, MI of beroerte); 3-jaars Kaplan Meier



FOURIER-OLE (studie 1 en studie 2) bestond uit twee open-label, multicenter extensiestudies met één arm ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van Repatha op de lange termijn bij patiënten met vastgestelde cardiovasculaire ziekte die de FOURIER-studie hadden voltooid. Opgenomen patiënten kregen Repatha 140 mg elke 2 weken of 420 mg eens per maand gedurende ongeveer 5 jaar en bleven een matige (22,2%) of zeer intensieve (74,8%) achtergrondbehandeling met statines ontvangen. Van de 5.031 patiënten die ten minste één dosis Repatha kregen in studie 1, kregen 2.499 patiënten Repatha en 2.532 patiënten een placebo in de FOURIER-studie. Van de 1.599 patiënten die ten minste één dosis Repatha kregen in studie 2, kregen 854 patiënten Repatha en 745 patiënten een placebo in de FOURIER-studie. Bij voltooiing van studie 1 en studie 2 hadden patiënten die in de FOURIER-studie werden gerandomiseerd naar Repatha tot maximaal 8,4 jaar (mediaan 85,4 maanden) en 8,0 jaar aan totale blootstelling aan Repatha (mediaan 80,2 maanden) en hadden patiënten die werden gerandomiseerd naar een placebo tot maximaal 5,25 jaar (mediaan 60,0 maanden) en 4,9 jaar aan totale blootstelling aan Repatha (mediaan 55,1 maanden).

In studie 1 en 2 gecombineerd bereikte 72,4% (n = 4.802) van de patiënten een laagste LDL-C na baseline < 25 mg/dl (0,65 mmol/l), bereikte 87,0% (n = 5.765) van de patiënten een LDL-C < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) en had 11,9% (n = 792) van de patiënten een LDL-C ≥ 40 mg/dl (1,03 mmol/l) bij alle metingen na baseline. Van de patiënten die een lage LDL-C na baseline (< 25 mg/dl of < 40 mg/dl) bereikten, was de totale incidentie bij proefpersonen van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen 80,0% patiënten die LDL-C < 25 mg/dl bereikten en 82,7% patiënten die LDL-C < 40 mg/dl bereikten vergeleken met 85,0% bij patiënten met LDL-C ≥ 40 mg/dl. De totale incidentie bij proefpersonen van ernstige tijdens de behandeling optredende bijwerkingen was 37,7% bij patiënten die LDL-C < 25 mg/dl bereikten en 40,0% bij patiënten die LDL-C < 40 mg/dl bereikten vergeleken met 41,5% bij patiënten met LDL-C ≥ 40 mg/dl.

De gemiddelde procentuele verlaging ten opzichte van baseline in LDL-C was stabiel tijdens de OLE-studieperiode en varieerde van 53,4% tot 59,1% voor studie 1 en 62,5% tot 67,2% voor studie 2, ongeacht de oorspronkelijke gerandomiseerde behandelgroep van de patiënt in de FOURIER-studie. Dit lijkt zich te vertalen in een numeriek lagere incidentie van geadjudiceerde exploratieve

cardiovasculaire eindpunten van het geheel van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte bij patiënten die Repatha hadden gekregen in zowel de FOURIER-studie als de FOURIER-OLE-studies vergeleken met patiënten die een placebo hadden gekregen in de FOURIER-studie en Repatha in de FOURIER-OLE-studies.

Er werden geen globale bevindingen met betrekking tot de veiligheid gedaan in deze studies.

Effect op LDL-C tijdens de acute fase van acuut coronair syndroom (ACS)

EVOPACS was een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, 8 weken durend onderzoek in één land met 308 ACS-patiënten waarbij evolocumab werd gestart in het ziekenhuis binnen 24 tot 72 uur na presentatie.

Als patiënten geen statines gebruikten, of een andere statinebehandeling kregen dan 40 mg atorvastatine voorafgaand aan screening, dan werd deze behandeling gestopt en atorvastatine 40 mg eenmaal daags gestart. Randomisatie werd gestratificeerd naar onderzoekscentrum en de aanwezigheid van een stabiele statinebehandeling binnen ≥ 4 weken voorafgaand aan deelname. De meeste proefpersonen (241 [78%]) kregen geen stabiele statinebehandeling gedurende ≥ 4 weken voorafgaand aan screening en de meesten (235 [76%]) gebruikten geen statine bij baseline. Tegen week 4 kregen 281 (97%) proefpersonen hoog-intensieve statines. Evolocumab 420 mg eenmaal per maand verlaagde significant LDL-C vanaf baseline tot week 8 vergeleken met placebo ($p < 0,001$). De gemiddelde (SD) verlaging in berekend LDL-C vanaf baseline in week 8 was 77,1% (15,8%) in de groep met evolocumab en 35,4% (26,6%) in de groep met placebo met een verschil in kleinste-kwadratengemiddelde (95%-BI) van 40,7% (36,2%, 45,2%). LDL-C-waarden bij baseline waren 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) in de groep met evolocumab en 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) in de groep met placebo. De verlaging van LDL-C in dit onderzoek kwam overeen met eerdere onderzoeken waarin evolocumab werd toegevoegd aan stabiele lipidenverlagende therapie, zoals aangetoond door LDL-C-waarden onder behandeling in week 8 in dit onderzoek (afspiegeling van het effect van hoog-intensieve statines in de steady-state in beide behandelgroepen) van 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) en 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) in respectievelijk de evolocumab-plus-atorvastatine- en de placebo-plus-atorvastatine-groep.

De effecten van evolocumab in deze patiëntenpopulatie kwamen overeen met de effecten die zijn gezien in eerdere onderzoeken in het klinische ontwikkelingsprogramma van evolocumab en er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's opgemerkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na een enkelvoudige subcutane dosis van 140 mg of 420 mg evolocumab toegediend aan gezonde volwassenen werden in 3 tot 4 dagen mediane pieksrumconcentraties bereikt. Toediening van een enkelvoudige subcutane dosis van 140 mg resulteerde in een gemiddelde $C_{\max}$ (SD) van 13,0 (10,4) $\mu\text{g/ml}$ en een gemiddelde AUC_{last} (SD) van 96,5 (78,7) $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$. Toediening van een enkelvoudige subcutane dosis van 420 mg resulteerde in een gemiddelde $C_{\max}$ (SD) van 46,0 (17,2) $\mu\text{g/ml}$ en een gemiddelde AUC_{last} (SD) van 842 (333) $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$. Drie subcutane doses van 140 mg waren bio-equivalent aan een enkelvoudige subcutane dosis van 420 mg. Aan de hand van farmacokinetische modellen werd de absolute biologische beschikbaarheid na subcutane toediening vastgesteld op 72%.

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 420 mg evolocumab werd het gemiddelde (SD) verdelingsvolume bij steady-state geschat op 3,3 (0,5) l, wat suggereert dat evolocumab een beperkte weefselverdeling vertoont.

Biotransformatie

Evolocumab bestaat uitsluitend uit aminozuren en koolhydraten als natuurlijk immuunglobuline en het is niet waarschijnlijk dat het wordt uitgescheiden via hepatische metabole mechanismen. Metabolisme en uitscheiding van evolocumab volgen naar verwachting de routes van de immunoglobulineklaring, resulterend in een afbraak tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren.

Eliminatie

Evolocumab heeft naar schatting een effectieve halfwaardetijd van 11 tot 17 dagen.

Bij patiënten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie met een hooggedoseerde statine was de systemische blootstelling aan evolocumab licht lager dan bij personen met een lage tot matige dosis statine (de verhouding van AUC_{last} 0,74 [90%-BI 0,29; 1,9]). Een toename met ongeveer 20% van de klaring wordt deels gemedieerd door statines die de concentratie van PCSK9 verhogen, hetgeen het farmacodynamische effect van evolocumab op lipiden niet in ongunstige zin beïnvloedde. Een populatiefarmacokinetische analyse duidde niet op waarneembare verschillen in serumconcentraties van evolocumab bij hypercholesterolemische patiënten (niet-familiaire of familiale hypercholesterolemie) die gelijktijdig statines gebruikten.

Lineariteit/non-lineariteit

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 420 mg was de gemiddelde (SD) systemische klaring naar schatting 12 (2) ml/u. In klinische onderzoeken met een herhaalde subcutane toediening gedurende 12 weken werden dosisproportionele toenames van de blootstelling waargenomen bij dosisschema's met 140 mg en hoger. Er werd een naar schatting twee- tot drievoudige toename waargenomen van de dalconcentraties in serum na doses van 140 mg eenmaal per 2 weken (C_{min} (SD) 7,21 (6,6)) of na maandelijks toegediende doses van 420 mg (C_{min} (SD) 11,2 (10,8)); de dalconcentraties in serum bereikten steady-state na 12 weken toediening.

Er werden over een periode van 124 weken geen tijdafhankelijke veranderingen in serumconcentraties waargenomen.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Gegevens afkomstig van klinische onderzoeken met evolocumab brachten geen verschil aan het licht in de farmacokinetiek van evolocumab bij patiënten met lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis vergeleken met patiënten zonder nierfunctiestoornis.

In een klinisch onderzoek met 18 patiënten met een normale nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m², n = 6), ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m², n = 6), of terminale nierinsufficiëntie (ESRD) waarvoor zij gehemodialyseerd werden (n = 6), nam de blootstelling aan ongebonden evolocumab zoals vastgesteld aan de hand van C_{max} na een enkele subcutane dosering van 140 mg met 30% af bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en met 45% bij dialysepatiënten met ESRD. Blootstelling zoals vastgesteld aan de hand van AUC_{last} nam af met ongeveer 24% bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en met ongeveer 45% bij hemodialysepatiënten met ESRD. Het exacte mechanisme achter de FK-verschillen is niet bekend; verschillen in lichaamsgewicht konden deze verschillen echter niet verklaren. Sommige factoren, waaronder kleine steekproefgrootte en grote variabiliteit tussen proefpersonen, moeten worden meegewogen bij het interpreteren van de resultaten. De farmacodynamiek en veiligheid van evolocumab bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en ESRD waren vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie en er waren geen klinisch belangrijke verschillen in verlaging van LDL-C. Daarom zijn er geen dosisaanpassingen nodig bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of hemodialysepatiënten met ESRD.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A). Enkelvoudige subcutane doses van 140 mg evolocumab werden onderzocht bij 8 patiënten met een lichte leverfunctiestoornis, 8 patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis en 8 gezonde proefpersonen. De blootstelling aan evolocumab bleek ongeveer 40-50% lager dan bij gezonde proefpersonen. De baselinewaarden voor PCSK9 en de mate en het tijdsverloop van neutralisatie van PCSK9 bleken echter vergelijkbaar tussen patiënten met lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis en gezonde vrijwilligers. Dit leidde tot een tijdsverloop en mate van absolute daling van LDL-C die vergelijkbaar is. Evolocumab is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.4).

Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht was een significante covariabele in een populatie PK analyse die invloed had op de dalconcentraties van evolocumab, er was echter geen invloed op de LDL-C-verlaging. De dalconcentraties in week 12 volgend op herhaalde subcutane toedieningen van 140 mg om de 2 weken waren van patiënten van 69 kg en 93 kg respectievelijk 147% hoger en 70% lager dan de dalconcentratie van de gemiddelde patiënt met een gewicht van 81 kg. Er werd minder invloed van het lichaamsgewicht gezien bij maandelijkse dosis herhaalde subcutane toedieningen van evolocumab 420 mg.

Andere speciale patiëntengroepen

Populatiefarmacokinetische analyses duiden erop dat dosisaanpassingen voor leeftijd, ras of geslacht niet nodig zijn. De farmacokinetiek van evolocumab werd beïnvloed door lichaamsgewicht zonder dat dit een opvallend effect had op de verlaging van LDL-C. Daarom zijn er geen dosisaanpassingen nodig op basis van lichaamsgewicht.

De farmacokinetiek van Repatha werd beoordeeld bij 103 pediatrische patiënten van ≥ 10 tot < 18 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HAUSER-RTC). Na subcutane toediening van 420 mg Repatha eenmaal per maand waren de gemiddelde (SD) dalconcentraties in serum op de tijdpunten week 12, week 22 en week 24 respectievelijk 22,4 (14,7) mcg/ml, 64,9 (34,4) mcg/ml en 25,8 (19,2) mcg/ml. De farmacokinetiek van Repatha werd beoordeeld bij 12 pediatrische patiënten van ≥ 10 tot < 18 jaar met homozygote familiale hypercholesterolemie (HAUSER -OLE). Na subcutane toediening van 420 mg Repatha eenmaal per maand waren de gemiddelde (SD) dalconcentraties in serum in week 12 en week 80 respectievelijk 20,3 (14,6) mcg/ml en 17,6 (28,6) mcg/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Evolocumab was niet carcinogeen bij hamsters bij veel hogere blootstellingen dan bij patiënten die evolocumab 420 mg eenmaal per maand krijgen. Het mutagene potentieel van evolocumab is niet onderzocht.

Bij hamsters en cynomolgusapen werd geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen bij veel hogere blootstellingen dan bij patiënten die 420 mg evolocumab eenmaal per maand krijgen.

Bij cynomolgusapen werden geen effecten waargenomen op embryofoetale of postnatale ontwikkeling (tot 6 maanden oud) bij veel hogere blootstellingen dan bij patiënten die 420 mg evolocumab eenmaal per maand krijgen.

Afgezien van een verminderde T-cel-afhankelijke antilichaamreactie bij cynomolgusapen geïmmuniseerd met keyhole limpet hemocyanine (KLH) na 3 maanden behandeling met evolocumab, werden er geen bijwerkingen waargenomen bij hamsters (tot 3 maanden) en cynomolgusapen (tot 6 maanden) bij veel hogere blootstellingen dan bij patiënten die evolocumab 420 mg eenmaal per

maand krijgen. Het bedoelde farmacologische effect van een verlaagd serum-LDL-C en totaal cholesterol werd in deze onderzoeken waargenomen en was omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

In combinatie met rosuvastatine gedurende 3 maanden werden geen bijwerkingen waargenomen bij cynomolgusapen bij veel hogere blootstellingen dan bij patiënten die 420 mg evolocumab eenmaal per maand krijgen. Dalingen in serum-LDL-C en totaal cholesterol waren uitgesprokener dan eerder waargenomen met alleen evolocumab en waren omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Proline
IJsazijnzuur
Polysorbaat 80
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

3 jaar.

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

3 jaar.

Repatha 420 mg oplossing voor injectie in een patroon

2 jaar.

Als Repatha uit de koelkast is verwijderd, kan het middel in de oorspronkelijke doos bij kamertemperatuur (tot 25 °C) worden bewaard en moet het binnen 1 maand worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Repatha 420 mg oplossing voor injectie in een patroon

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Eén ml oplossing in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik gemaakt van type I-glas met roestvrijstalen 27 gauge-naald.

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit is gemaakt van droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex, zie rubriek 4.4).

Verpakking met één voorgevulde spuit.

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Eén ml oplossing in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik gemaakt van type I-glas met roestvrijstalen 27 gauge-naald.

Verpakking met één, twee, drie voorgevulde pennen of multipacks met 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde pennen.

Repatha 420 mg oplossing voor injectie in een patroon

3,5 ml oplossing in een patroon voor eenmalig gebruik, gemaakt van cyclisch olefinepolymeer met een elastomeren septum en zuiger als materialen die met het product in aanraking komen en een dop van kunsthars. De voorgevulde patroon bevat een telescopisch schroefonderdeel. Het patroononderdeel is samen verpakt met een hulpmiddel voor toediening. Het vloeistoftraject in het hulpmiddel voor toediening is gemaakt van roestvrij staal en non-DEHP polyvinylchloride, met een roestvrijstalen 29 gauge-naald. Het hulpmiddel voor toediening bevat zilveroxide-zink-batterijen en is voorzien van een klevend deel gemaakt van polyester plakband met een acrylaatlijm. Het hulpmiddel voor toediening is speciaal ontworpen voor gebruik met de meegeleverde 3,5 ml voorgevulde patroon.

Verpakkingsgrootten van één patroon/automatische mini-doseerder of multipack van drie (3x1) patronen/automatische mini-doseerders.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór toediening moet de oplossing worden geïnspecteerd. De oplossing mag niet worden geïnjecteerd als deze deeltjes bevat of troebel of verkleurd is. Laat voor het injecteren het geneesmiddel op kamertemperatuur komen (tot 25 °C) om een onaangenaam gevoel op de injectieplaats te voorkomen. De gehele inhoud van de voorgevulde spuit moet worden geïnjecteerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/15/1016/001 – 1 voorgevulde spuit

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

EU/1/15/1016/002 - 1 voorgevulde pen

EU/1/15/1016/003 - 2 voorgevulde pennen

EU/1/15/1016/004 - 3 voorgevulde pennen

EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) voorgevulde pennen (multipack)

Repatha 420 mg oplossing voor injectie in een patroon

EU/1/15/1016/006 - 1 patroon samen verpakt met een automatische mini-doseerder

EU/1/15/1016/007 - 3 (3x1) patronen samen verpakt met automatische mini-doseerders (multipack)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2015

Datum van laatste verlenging: 14 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOORGEVULDE SPIJT****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
evolocumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Proline, ijsazijnzuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.
1 voorgevulde spuit.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Bevat latex. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1016/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repatha 140 mg injectiespuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repatha 140 mg oplossing voor injectie
evolocumab

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Repatha 140 mg injectie
evolocumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOORGEVULDE PEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
evolocumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Proline, ijsazijnzuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

1 SureClick voorgevulde pen.

2 SureClick voorgevulde pennen.

3 SureClick voorgevulde pennen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Repatha 140 mg pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VOOR MULTIPACK (met blauw kader)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
evolocumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Proline, ijsazijnzuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

Multipack: 6 (3 verpakkingen van 2) SureClick voorgevulde pennen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1016/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repatha 140 mg pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TUSSENVERPAKKING VOOR MULTIPACK (zonder blauw kader)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
evolocumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Proline, ijsazijnzuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

2 SureClick voorgevulde pennen. Onderdeel van een multipack, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1016/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repatha 140 mg pen

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Repatha 140 mg injectie
evolocumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS AUTOMATISCHE MINI-DOSEERDER****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Repatha 420 mg oplossing voor injectie in een patroon
evolocumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk patroon bevat 420 mg evolocumab in 3,5 ml oplossing (120 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Proline, ijsazijnzuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

1 patroon en automatische mini-doseerder.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1016/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repatha 420 mg patroon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VOOR MULTIPACK (met blauw kader)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Repatha 420 mg oplossing voor injectie in een patroon
evolocumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk patroon bevat 420 mg evolocumab in 3,5 ml oplossing (120 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Proline, ijsazijnzuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

Multipack: 3 (3 verpakkingen van 1) patronen en automatische mini-doseerders.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1016/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repatha 420 mg patroon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENVERPAKKING VOOR MULTIPACK (zonder blauw kader)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repatha 420 mg oplossing voor injectie in een patroon
evolocumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke patroon bevat 420 mg evolocumab in 3,5 ml oplossing (120 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Proline, ijsazijnzuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

1 patroon en automatische mini-doseerder. Onderdeel van een multipack, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1016/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repatha 420 mg patroon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET PATROON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Repatha 420 mg injectie
evolocumab
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit evolocumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- De waarschuwingen en instructies in dit document zijn bedoeld voor de persoon die het geneesmiddel gebruikt. Als u een ouder of verzorger bent die verantwoordelijk is voor de toediening van dit geneesmiddel aan een ander, zoals een kind, moet u de informatie dienovereenkomstig toepassen.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Repatha en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Repatha en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Repatha en hoe werkt het?

Repatha is een geneesmiddel dat de concentratie in het bloed van ‘slecht’ cholesterol, een bepaald soort vet in het bloed, verlaagt.

Repatha bevat het werkzame bestanddeel evolocumab, een monoklonaal antilichaam (een bepaald soort eiwit dat zich specifiek hecht aan een andere stof in het lichaam). Evolocumab is ontworpen om te hechten aan een stof PCSK9 genaamd, die het vermogen van de lever om cholesterol op te nemen beïnvloedt. Door te hechten aan PCSK9 en het op te ruimen, verhoogt het geneesmiddel de hoeveelheid cholesterol die de lever in gaat, waardoor het cholesterolgehalte in het bloed wordt verlaagd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Repatha wordt in de volgende gevallen gebruikt als aanvulling op uw cholesterolverlagende dieet:

- U bent een volwassene met een hoog cholesterolgehalte in uw bloed (primaire hypercholesterolemie [heterozygoot familiale en niet-familiaire vorm] of gemengde dyslipidemie). Het wordt gegeven:
 - in combinatie met een statine of een ander cholesterolverlagend geneesmiddel, wanneer de maximale dosis van een statine het cholesterolgehalte niet voldoende verlaagt;
 - afzonderlijk of samen met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen wanneer statines niet goed werken of niet kunnen worden gebruikt;
- U bent een kind van 10 jaar of ouder en u heeft een hoog cholesterolgehalte in uw bloed door een aandoening in uw familie (heterozygote familiale hypercholesterolemie, afgekort tot HeFH). Het wordt alleen gegeven of in combinatie met andere cholesterolverlagende behandelingen;

- U bent een volwassene of een kind van 10 jaar of ouder en u heeft een hoog cholesterolgehalte in uw bloed door een aandoening in uw familie (homozygote familiale hypercholesterolemie, afgekort tot HoFH). Het wordt gegeven in combinatie met andere cholesterolverlagende behandelingen;
- U bent een volwassene met een hoog cholesterolgehalte in uw bloed en een vastgestelde atherosclerotische hart- en vaatziekte (voorgeschiedenis van hartinfarct, beroerte of problemen met uw bloedvaten). Het wordt gegeven:
 - in combinatie met een statine of met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen als de maximale dosis van een statine het cholesterolgehalte onvoldoende verlaagt.
 - alleen of in combinatie met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen wanneer statines niet goed werken of niet kunnen worden gebruikt.

Repatha wordt gebruikt bij patiënten die hun cholesterolspiegels niet onder controle kunnen krijgen met alleen een cholesterolverlagend dieet. Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel moet u uw cholesterolverlagende dieet blijven volgen. Repatha kan helpen bij het voorkomen van hartaanvallen, beroertes en bepaalde ingrepen aan uw hart voor het herstellen van een belemmerde bloedstroom naar uw hart, die wordt veroorzaakt door een opeenhoping van vette afzettingen in uw bloedvaten (ook bekend als atherosclerotische cardiovasculaire ziekte).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruik Repatha niet wanneer u allergisch bent voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u een leverziekte heeft.

De naaldbeschermer van de glazen voorgevulde spuit is gemaakt van droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

Om het terugvinden van de herkomst van dit middel te verbeteren, moet uw arts of apotheker de naam en het batchnummer van het product dat u heeft ontvangen in uw patiëntendossier noteren. Noteer deze informatie zelf ook, voor het geval u er later naar wordt gevraagd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Repatha is onderzocht bij kinderen van 10 jaar en ouder die worden behandeld voor heterozygote of homozygote familiale hypercholesterolemie.

Het gebruik van Repatha is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Repatha nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Repatha is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend of Repatha schade toebrengt aan uw ongeboren kind.

Het is niet bekend of Repatha in de moedermelk wordt teruggevonden.

Het is belangrijk het aan uw arts te vertellen als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te doen. Uw arts zal u helpen bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding of te stoppen met het gebruik van Repatha, waarbij rekening wordt gehouden met het belang van borstvoeding voor de baby en het belang van Repatha voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Repatha heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Repatha bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is afhankelijk van de onderliggende aandoening:

- bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie is de dosis 140 mg eenmaal per 2 weken of 420 mg eenmaal per maand.
- bij kinderen van 10 jaar of ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de dosis 140 mg elke twee weken óf 420 mg eenmaal per maand.
- bij volwassenen of kinderen van 10 jaar of ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie is de aanbevolen startdosering 420 mg eenmaal per maand. Na 12 weken kan uw arts besluiten de dosis te verhogen naar 420 mg eenmaal per 2 weken. Als u daarnaast afereze ondergaat - een behandeling vergelijkbaar met dialyse, waarbij cholesterol en andere vetten uit het bloed verwijderd worden - kan uw arts besluiten u een dosis te geven van 420 mg eenmaal per 2 weken tegelijk met uw aferezebehandeling.
- bij volwassenen met een vastgestelde atherosclerotische hart- en vaatziekte (voorgeschiedenis van hartinfarct, beroerte of problemen met bloedvaten) is de dosis 140 mg eenmaal per 2 weken of 420 mg eenmaal per maand.

Repatha wordt toegediend als een injectie onder de huid (subcutaan).

Als uw arts een dosis van 420 mg voorschrijft, moet u drie voorgevulde spuitjes gebruiken omdat elke voorgevulde spuit 140 mg van het geneesmiddel bevat. Voor gebruik haalt u de spuitjes uit de koelkast en laat deze op kamertemperatuur komen. De 3 injecties moeten na elkaar binnen een periode van 30 minuten worden gegeven.

Als uw arts besluit dat u of uw verzorger u de injecties met Repatha kan toedienen, moet u of uw verzorger instructies krijgen over het correct voorbereiden en het toedienen van de injectie met Repatha. Probeer Repatha niet zelf toe te dienen als u nog niet van uw arts of een verpleegkundige heeft geleerd hoe dat moet.

Zie de gedetailleerde "Instructies voor gebruik" aan het eind van deze bijsluiter voor instructies voor het op de juiste manier bewaren, voorbereiden en toedienen van de injecties met Repatha thuis.

Voordat u met het gebruik van Repatha begint, moet u al een dieet volgen om uw cholesterol te verlagen. Tijdens het gebruik van Repatha moet u dit cholesterolverlagende dieet blijven volgen.

Als uw arts Repatha heeft voorgeschreven in combinatie met een ander cholesterolverlagend geneesmiddel, volg dan de instructies van uw arts op over hoe u deze geneesmiddelen samen moet gebruiken. Lees in dat geval ook de doseringsinstructies in de bijsluiter van dat geneesmiddel.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik Repatha zo snel mogelijk na de overgeslagen dosis. Neem daarna contact op met uw arts. Deze zal u vertellen wanneer u uw volgende dosis moet toedienen, en daarna volgt u exact het nieuwe schema dat uw arts u geeft.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak (kan optreden bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- Griep (verhoogde temperatuur, keelpijn, loopneus, hoesten en koude rillingen)
- Verkoudheid, zoals loopneus, keelpijn of infecties van de bijholten (nasofaryngitis of infecties van de bovenste luchtwegen)
- Misselijkheid
- Rugpijn
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Spierpijn
- Reacties op de plaats van de injectie, zoals bloeding, roodheid, bloeding, pijn of zwelling
- Allergische reacties, waaronder huiduitslag
- Hoofdpijn

Soms (kan optreden bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Galbulten, rode jeukende bultjes op uw huid (netelroos/urticaria)
- Griepachtige symptomen

Zelden (kan optreden bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Zwelling van het gezicht, de mond, de tong of de keel (angio-oedeem)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Uw voorgevulde spuit mag vóór het injecteren buiten de koelkast worden bewaard zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur komt (maximaal 25 °C). Hierdoor is de injectie minder onaangenaam. Na verwijdering uit de koelkast kan Repatha in de oorspronkelijke doos bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C) worden bewaard en moet dan binnen 1 maand worden gebruikt.

Gebruik dit middel niet als u ziet dat het verkleurd is of grote klonten, vlokken of gekleurde vaste deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak.

Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof(fen) in dit middel is (zijn) evolocumab. Elke voorgevulde spuit bevat 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing.
- De andere stof(fen) in dit middel is (zijn) proline, ijsazijnzuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Repatha eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Repatha is een oplossing die helder tot melkachtig, kleurloos tot geelachtig is en praktisch vrij van vaste deeltjes.

Elke verpakking bevat één voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Vergunninghouder

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

Fabrikant

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

Fabrikant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

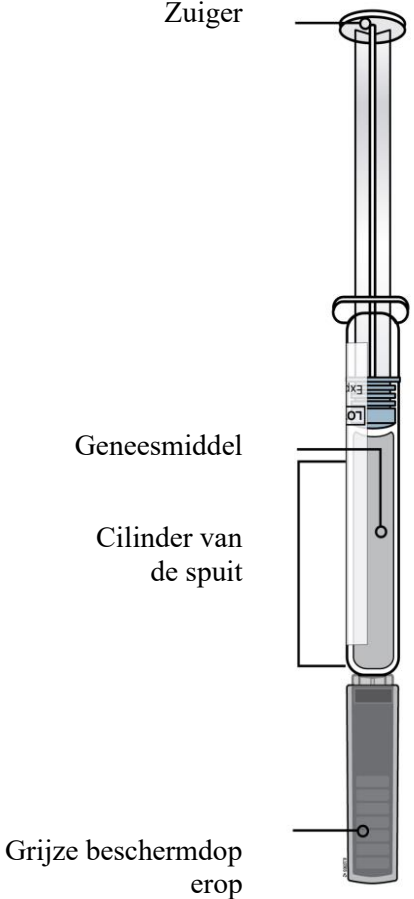
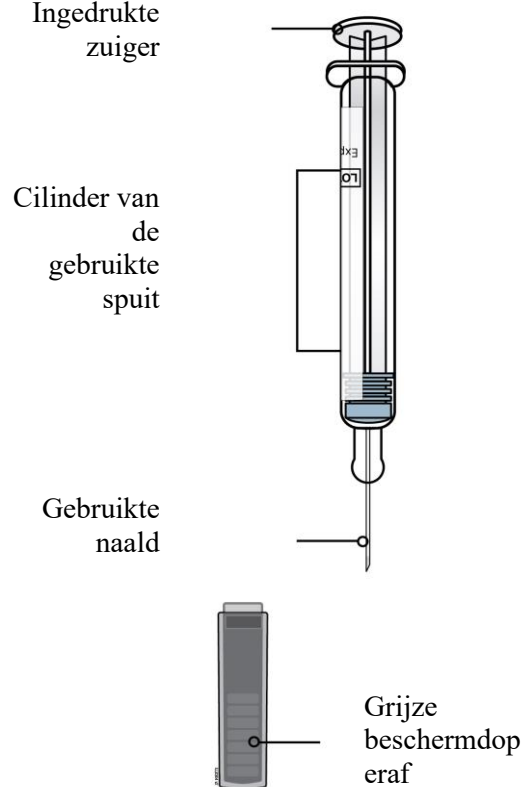
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Instructies voor gebruik:
 Repatha voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

Overzicht van de onderdelen	
Voor gebruik	Na gebruik
Zuiger  Geneesmiddel Cilinder van de spuit Grijze beschermdop erop	Ingedrukte zuiger  Cilinder van de gebruikte spuit Gebruikte naald Grijze beschermdop eraf
	De naald zit in de beschermdop.

Belangrijk

Lees deze belangrijke informatie vóór u een voorgevulde spuit met Repatha voor eenmalig gebruik gebruikt:

- Bewaar de voorgevulde spuit met Repatha **niet** in de vriezer. U mag een spuit die bevroren is geweest niet gebruiken.
- Gebruik de voorgevulde spuit met Repatha **niet** als de verpakking open of beschadigd is.
- Gebruik de voorgevulde spuit met Repatha **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen. Het is mogelijk dat een onderdeel van de injectiespuit hierdoor kapot is gegaan, ook als u dat niet kunt zien. Gebruik in dit geval een nieuwe voorgevulde spuit met Repatha.
- Verwijder de grijze beschermdop **niet** van de voorgevulde spuit totdat u klaar bent om te injecteren.

Stap 1: Voorbereiding

A Pak de doos met de voorgevulde spuit met Repatha uit de koelkast en wacht 30 minuten.

Wacht ten minste 30 minuten zodat de voorgevulde spuit in de doos op natuurlijke wijze op kamertemperatuur komt vóór u een injectie toedient.

Controleer of de naam Repatha op het etiket van de doos staat.

- Probeer de voorgevulde spuit met Repatha **niet** op te warmen met een warmtebron als warm water of in de magnetron.
- Stel de voorgevulde spuit met Repatha **niet** aan direct zonlicht bloot.
- Schud de voorgevulde pen met Repatha **niet**.

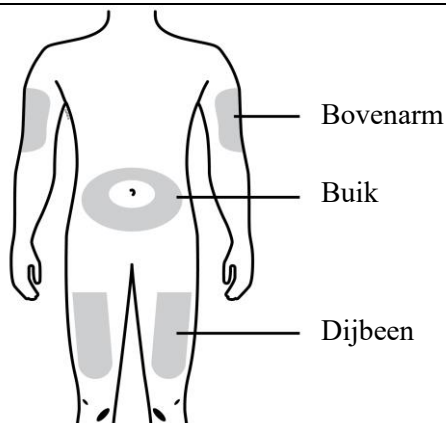
B Zorg dat u alle materialen voor de injectie bij de hand heeft.

Was uw handen goed met water en zeep.

Leg op een schoon, goed verlicht, vlak oppervlak klaar:

- Één voorgevulde spuit met Repatha in zijn blisterverpakking.
- Alcoholdoekjes.
- Wattenbolletje of gaasje.
- Pleister.
- Scherpafvalcontainer.
- **Niet gebruiken** als de uiterste gebruiksdatum op de doos van de voorgevulde spuit met Repatha is verstreken.

C Kies uw injectieplaats.



U kunt gebruiken:

- Uw dijbeen,
- Uw buik, met uitzondering van een gebied van 5 centimeter rondom de navel.
- De buitenkant van uw bovenarm (als iemand anders de injectie bij u toedient).
- Injecteer **niet** op plaatsen met blauwe plekken of waar de huid gevoelig, rood of hard is. De injectie niet toedienen in gebieden met littekenweefsel of striae.



Voor het toedienen van een injectie moet u elke keer een andere plek kiezen. Als u dezelfde locatie moet gebruiken voor de injectie, zorg dan wel dat het niet precies dezelfde plaats is als de vorige keer.

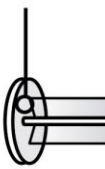
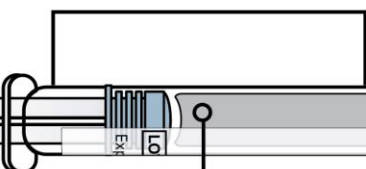
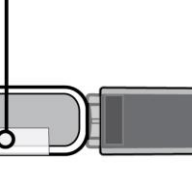
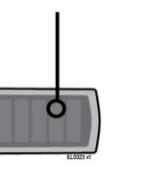
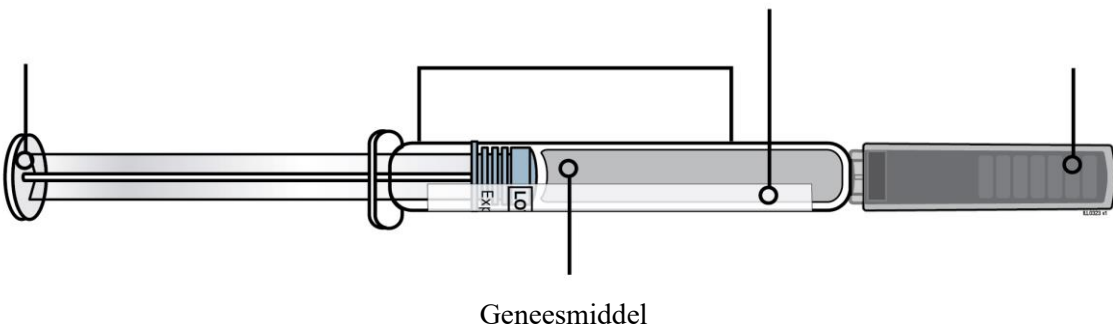
D Reinig de injectieplaats.

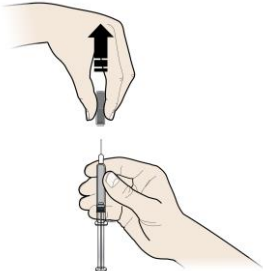


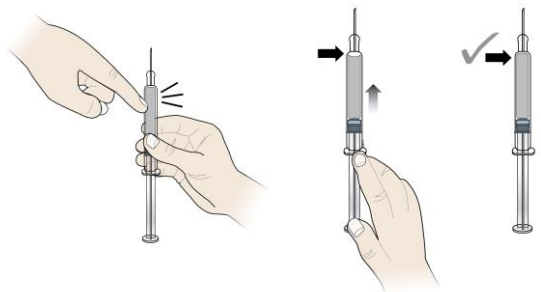
Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen voor u gaat injecteren.

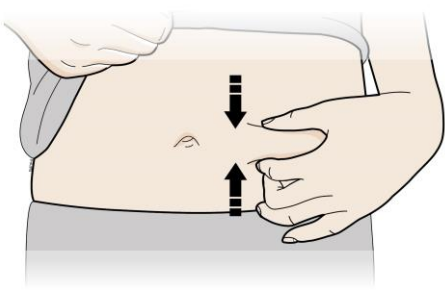
- Raak dit deel van de huid **niet** meer aan voor u gaat injecteren.

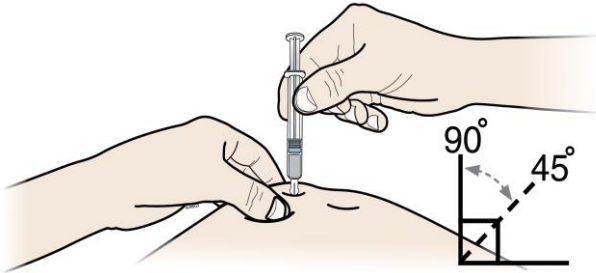
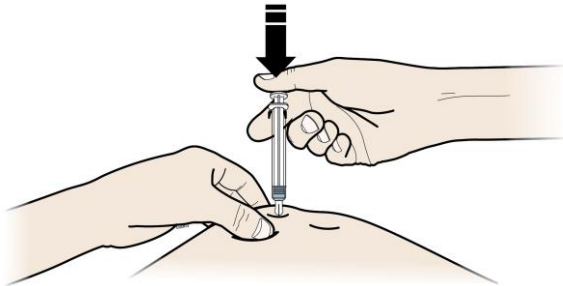
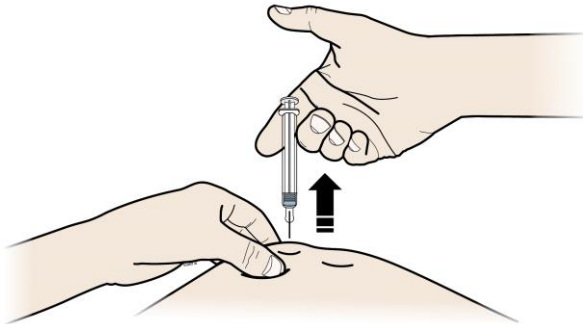
E	Neem de voorgevulde spuit uit de blisterverpakking.
Draai de blisterverpakking om  Druk voorzichtig 	
Om de spuit uit de verpakking te halen: • Trek het papier van de blisterverpakking. • Leg de blisterverpakking op uw hand. • Draai de blisterverpakking om en druk voorzichtig in het midden van de verpakking zodat de injectiespuit in uw hand komt te liggen. • Als de voorgevulde spuit niet uit de verpakking komt, druk dan voorzichtig op de achterkant van de verpakking. • Pak de voorgevulde spuit niet bij de zuiger of grijze beschermdop op en trek er niet aan. Dit kan de spuit beschadigen. • Verwijder de grijze beschermdop niet van de voorgevulde spuit totdat u klaar bent om te injecteren. ! Houd de voorgevulde spuit altijd vast bij de cilinder van de spuit.	

F	Inspectie van het geneesmiddel en de injectiespuit.
Zuiger  Cilinder van injectiespuit  Etiket op de injectiespuit met uiterste gebruiksdatum  Grijze beschermdop op de naald   Geneesmiddel Houd de voorgevulde spuit altijd vast bij de cilinder van de spuit. Controleer het volgende: • De naam Repatha staat op het etiket van de voorgevulde spuit; • Het geneesmiddel in de voorgevulde spuit is helder en kleurloos tot lichtgeel. • Gebruik de voorgevulde spuit niet als een onderdeel van de voorgevulde spuit gebarsten of stuk lijkt; • Gebruik de voorgevulde spuit niet als de grijze beschermdop ontbreekt of niet goed vast zit; • Gebruik de voorgevulde spuit niet als het geneesmiddel verkleurd is of grote klonten, vlokken of gekleurde vaste deeltjes bevat; • Gebruik de voorgevulde spuit niet als de uiterste gebruiksdatum op de voorgevulde spuit verstreken is.	

Stap 2: Voorbereiding	
A	Trek voorzichtig de grijze beschermdop recht van de naald en weg van uw lichaam. Laat de grijze beschermdop er niet langer dan 5 minuten af. Hierdoor kan het geneesmiddel uitdrogen.
1. 	2. 
Een druppeltje geneesmiddel aan het uiteinde van de naald is normaal.	Werp de beschermdop onmiddellijk in de scherpafvalcontainer.
• Buig of draai de grijze beschermdop niet. Dit kan de naald beschadigen. • Plaats de grijze beschermdop niet op de voorgevulde spuit terug.	

B	Verwijder de luchtbel/lege ruimte.
Er kan een luchtbelletje/lege ruimte in de voorgevulde spuit met Repatha te zien zijn.	
Doe het volgende wanneer u een luchtbel/lege ruimte ziet:	
• Houd de voorgevulde spuit met de naald naar boven. • Tik zachtjes met uw vingers tegen de cilinder van de injectiespuit tot de luchtbel/lege ruimte opstijgt naar de bovenkant van de injectiespuit. • Druk langzaam en voorzichtig de zuigerzuiger in om de luchtbel uit de voorgevulde spuit te verwijderen. Zorg dat u geen geneesmiddel eruit duwt.	
	
• Tik niet tegen de injectienaald.	

C	KNIJP de injectieplaats samen om een stevig oppervlak te krijgen.
	
Knijp de huid stevig tussen duim en vingers samen zodat een gebied van ongeveer 5 centimeter breed ontstaat.	
 Het is belangrijk tijdens de injectie de huid samengeknepen te houden.	

Stap 3: De injectie	
A	Houd de huid SAMENGEKNEPEN. Steek de naald in de huid in een hoek van 45 tot 90 graden.
 Plaats uw vinger niet op de zuiger wanneer u de naald inbrengt.	
B	DUW de zuigerstang langzaam en met een constante druk helemaal in tot de injectiespuit leeg is.
	
C	Wanneer u klaar bent, LAAT u de zuiger met uw duim LOS en trekt u de injectiespuit voorzichtig uit de huid.
 Zet de grijze beschermdop niet op de gebruikte spuit terug.	

Stap 4: Afronding

A Werp de gebruikte spuit onmiddellijk in een scherpafvalcontainer.



Praat met uw zorgverlener over hoe u het afval op de juiste wijze moet weggooien. Het is mogelijk dat hiervoor lokale richtlijnen zijn.

- Gebruik de gebruikte injectiespuit **niet** opnieuw.
- Als er geneesmiddel in de spuit achtergebleven is, mag dat **niet** meer worden gebruikt.
- U mag de injectiespuit of de scherpafvalcontainer **niet** opnieuw gebruiken of in de vuilnisbak weggooien.



Houd de gebruikte injectiespuit en scherpafvalcontainer buiten het zicht en het bereik van kinderen.

B Inspecteer de plaats van de injectie.

Als u bloed ziet, druk dan een wattenbolletje of gaasje op de plaats van de injectie. Breng indien nodig een pleister aan.

- Wrijf **niet** over de injectieplaats.

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

Repatha 140 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen evolocumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- De waarschuwingen en instructies in dit document zijn bedoeld voor de persoon die het geneesmiddel gebruikt. Als u een ouder of verzorger bent die verantwoordelijk is voor de toediening van dit geneesmiddel aan een ander, zoals een kind, moet u de informatie dienovereenkomstig toepassen.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Repatha en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Repatha en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Repatha en hoe werkt het?

Repatha is een geneesmiddel dat de concentratie in het bloed van ‘slecht’ cholesterol, een bepaald soort vet in het bloed, verlaagt.

Repatha bevat het werkzame bestanddeel evolocumab, een monoklonaal antilichaam (een bepaald soort eiwit dat zich specifiek hecht aan een andere stof in het lichaam). Evolocumab is ontworpen om te hechten aan een stof PCSK9 genaamd, die het vermogen van de lever om cholesterol op te nemen beïnvloedt. Door te hechten aan PCSK9 en het op te ruimen, verhoogt het geneesmiddel de hoeveelheid cholesterol die de lever in gaat, waardoor het cholesterolgehalte in het bloed wordt verlaagd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Repatha wordt in de volgende gevallen gebruikt als aanvulling op uw cholesterolverlagende dieet:

- U bent een volwassene met een hoog cholesterolgehalte in uw bloed (primaire hypercholesterolemie [heterozygoot familiale en niet-familiaire vorm] of gemengde dyslipidemie). Het wordt gegeven:
 - in combinatie met een statine of een ander cholesterolverlagend geneesmiddel, wanneer de maximale dosis van een statine het cholesterolgehalte niet voldoende verlaagt;
 - afzonderlijk of samen met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen wanneer statines niet goed werken of niet kunnen worden gebruikt;
- U bent een kind van 10 jaar of ouder en u heeft een hoog cholesterolgehalte in uw bloed door een aandoening in uw familie (heterozygote familiale hypercholesterolemie, afgekort tot HeFH). Het wordt alleen gegeven of in combinatie met andere cholesterolverlagende behandelingen;

- U bent een volwassene of een kind van 10 jaar of ouder en u heeft een hoog cholesterolgehalte in uw bloed door een aandoening in uw familie (homozygote familiale hypercholesterolemie, afgekort tot HoFH). Het wordt gegeven in combinatie met andere cholesterolverlagende behandelingen;
- U bent een volwassene met een hoog cholesterolgehalte in uw bloed en een vastgestelde atherosclerotische hart- en vaatziekte (voorgeschiedenis van hartinfarct, beroerte of problemen met uw bloedvaten). Het wordt gegeven:
 - in combinatie met een statine of met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen als de maximale dosis van een statine het cholesterolgehalte onvoldoende verlaagt.
 - alleen of in combinatie met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen wanneer statines niet goed werken of niet kunnen worden gebruikt.

Repatha wordt gebruikt bij patiënten die hun cholesterolspiegels niet onder controle kunnen krijgen met alleen een cholesterolverlagend dieet. Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel moet u uw cholesterolverlagende dieet blijven volgen. Repatha kan helpen bij het voorkomen van hartaanvallen, beroertes en bepaalde ingrepen aan uw hart voor het herstellen van een belemmerde bloedstroom naar uw hart, die wordt veroorzaakt door een opeenhoping van vette afzettingen in uw bloedvaten (ook bekend als atherosclerotische cardiovasculaire ziekte).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruik Repatha niet wanneer u allergisch bent voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u een leverziekte heeft.

Om het terugvinden van de herkomst van dit middel te verbeteren, moet uw arts of apotheker de naam en het batchnummer van het product dat u heeft ontvangen in uw patiëntendossier noteren. Noteer deze informatie zelf ook, voor het geval u er later naar wordt gevraagd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Repatha is onderzocht bij kinderen van 10 jaar en ouder die worden behandeld voor heterozygote of homozygote familiale hypercholesterolemie.

Het gebruik van Repatha is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Repatha nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Repatha is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend of Repatha schade toebrengt aan uw ongeboren kind.

Het is niet bekend of Repatha in de moedermelk wordt teruggevonden.

Het is belangrijk het aan uw arts te vertellen als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te doen. Uw arts zal u helpen bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding of te stoppen met het gebruik van Repatha, waarbij rekening wordt gehouden met het belang van borstvoeding voor de baby en het belang van Repatha voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Repatha heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Repatha bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is afhankelijk van de onderliggende aandoening:

- bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie is de dosis 140 mg eenmaal per 2 weken of 420 mg eenmaal per maand.
- bij kinderen van 10 jaar of ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de dosis 140 mg elke twee weken óf 420 mg eenmaal per maand.
- bij volwassenen of kinderen van 10 jaar of ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie is de aanbevolen startdosering 420 mg eenmaal per maand. Na 12 weken kan uw arts besluiten de dosis te verhogen naar 420 mg eenmaal per 2 weken. Als u daarnaast afereze ondergaat - een behandeling vergelijkbaar met dialyse, waarbij cholesterol en andere vetten uit het bloed verwijderd worden - kan uw arts besluiten u een dosis te geven van 420 mg eenmaal per 2 weken tegelijk met uw aferezebehandeling.
- bij volwassenen met een vastgestelde atherosclerotische hart- en vaatziekte (voorgeschiedenis van hartinfarct, beroerte of problemen met bloedvaten) is de dosis 140 mg eenmaal per 2 weken of 420 mg eenmaal per maand.

Repatha wordt toegediend als een injectie onder de huid (subcutaan).

Als uw arts een dosis van 420 mg voorschrijft, moet u drie voorgevulde pennen gebruiken omdat elke voorgevulde pen 140 mg van het geneesmiddel bevat. Voor gebruik haalt u de pennen uit de koelkast en laat deze op kamertemperatuur komen. De 3 injecties moeten na elkaar binnen een periode van 30 minuten worden gegeven.

Als uw arts besluit dat u of uw verzorger u de injecties met Repatha kan toedienen, moet u of uw verzorger instructies krijgen over het correct voorbereiden en het toedienen van de injectie met Repatha. Probeer Repatha niet zelf toe te dienen als u nog niet van uw arts of een verpleegkundige heeft geleerd hoe dat moet.

Zie de gedetailleerde "Instructies voor gebruik" aan het eind van deze bijsluiter voor instructies voor het op de juiste manier bewaren, voorbereiden en toedienen van de injecties met Repatha thuis. Als u de voorgevulde pen gebruikt, **moet u het juiste (gele) uiteinde van de pen op de huid plaatsen voordat u de injectie toedient.**

Voordat u met het gebruik van Repatha begint, moet u al een dieet volgen om uw cholesterol te verlagen. Tijdens het gebruik van Repatha moet u dit cholesterolverlagende dieet blijven volgen.

Als uw arts Repatha heeft voorgeschreven in combinatie met een ander cholesterolverlagend geneesmiddel, volg dan de instructies van uw arts op over hoe u deze geneesmiddelen samen moet gebruiken. Lees in dat geval ook de doseringsinstructies in de bijsluiter van dat geneesmiddel.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik Repatha zo snel mogelijk na de overgeslagen dosis. Neem daarna contact op met uw arts. Deze zal u vertellen wanneer u uw volgende dosis moet toedienen, en daarna volgt u exact het nieuwe schema dat uw arts u geeft.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak (kan optreden bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- Griep (verhoogde temperatuur, keelpijn, loopneus, hoesten en koude rillingen)
- Verkoudheid, zoals loopneus, keelpijn of infecties van de bijholten (nasofaryngitis of infecties van de bovenste luchtwegen)
- Misselijkheid
- Rugpijn
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Spierpijn
- Reacties op de plaats van de injectie, zoals bloeding, roodheid, bloeding, pijn of zwelling
- Allergische reacties, waaronder huiduitslag
- Hoofdpijn

Soms (kan optreden bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Galbulten, rode jeukende bultjes op uw huid (netelroos/urticaria)
- Griepachtige symptomen

Zelden (kan optreden bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Zwelling van het gezicht, de mond, de tong of de keel (angio-oedeem)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Uw voorgevulde pen mag vóór het injecteren buiten de koelkast worden bewaard zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur komt (maximaal 25 °C). Hierdoor is de injectie minder onaangenaam. Na verwijdering uit de koelkast kan Repatha in de oorspronkelijke doos bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C) worden bewaard en moet dan binnen 1 maand worden gebruikt.

Gebruik dit middel niet als u ziet dat het verkleurd is of grote klonten, vlokken of gekleurde vaste deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak.

Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof(fen) in dit middel is (zijn) evolocumab. Elke voorgevulde pen bevat 140 mg evolocumab in 1 ml oplossing.
- De andere stof(fen) in dit middel is (zijn) proline, ijsazijnzuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Repatha eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Repatha is een oplossing die helder tot melkachtig, kleurloos tot geelachtig is en praktisch vrij van vaste deeltjes.

Elke verpakking bevat één, twee, drie of zes SureClick voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Vergunninghouder

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

Fabrikant

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

Fabrikant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

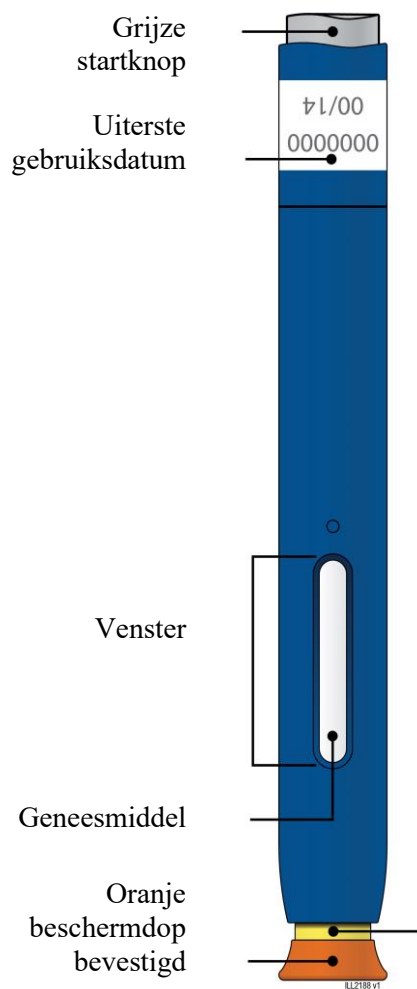
Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Instructies voor gebruik:
SureClick voorgevulde pen met Repatha voor eenmalig gebruik

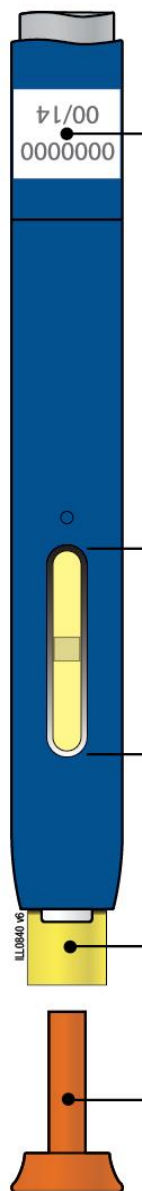
Overzicht van de onderdelen

Voor gebruik



Gele
naaldbeschermer
(naald binnenin)

Na gebruik



Uiterste
gebruiksdatum

Geel venster
(injectie
voltooid)

Gele
naaldbeschermer
(naald binnenin)

Oranje
beschermkap
eraf

Belangrijk: De naald zit in de gele naaldbeschermer.

Belangrijk

Lees deze belangrijke informatie voor u de voorgevulde pen met Repatha gebruikt:

- Bewaar de voorgevulde pen met Repatha **niet** in de vriezer. U mag een pen die bevroren is geweest niet gebruiken.
- Verwijder de oranje beschermdop van de voorgevulde pen met Repatha **niet** totdat u klaar bent om te injecteren.
- Gebruik de voorgevulde pen met Repatha **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen. Het is mogelijk dat een onderdeel van de voorgevulde pen met Repatha hierdoor kapot is gegaan, ook als u dat niet kunt zien.

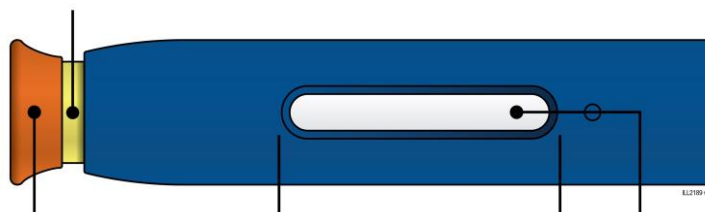
Stap 1: Voorbereiding

A Haal één voorgevulde pen met Repatha uit de verpakking.

1. Pak de voorgevulde pen voorzichtig recht uit de doos.
 2. Leg de oorspronkelijke verpakking met nog niet gebruikte voorgevulde pennen terug in de koelkast.
 3. Wacht ten minste 30 minuten zodat de voorgevulde pen op natuurlijke wijze op kamertemperatuur komt vóór u een injectie toedient.
- Probeer de voorgevulde pen met Repatha **niet** op te warmen met een warmtebron als warm water of in de magnetron.
 - Stel de voorgevulde pen met Repatha **niet** aan direct zonlicht bloot.
 - Schud de voorgevulde pen **niet**.
 - Verwijder de oranje beschermdop nog **niet** van de voorgevulde pen.

B Inspectie van de voorgevulde pen met Repatha.

Gele naaldbeschermer
(naald binnenin)



Oranje beschermdop bevestigd

Venster

Geneesmiddel

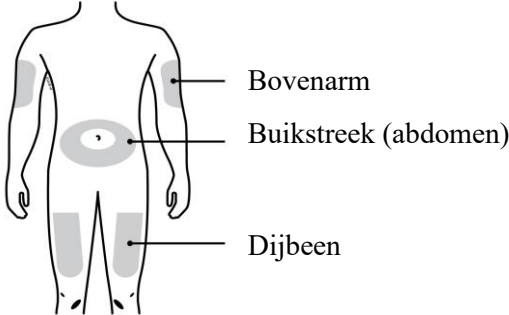
Controleer of het geneesmiddel in het venster helder is en kleurloos tot lichtgeel.

Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum.

- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als het geneesmiddel troebel of verkleurd is of grote klonten, vlokken of vaste deeltjes bevat;
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als een onderdeel gebarsten of stuk lijkt;
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als deze is gevallen;
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als de oranje beschermdop ontbreekt of niet goed vast zit;
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als de uiterste gebruiksdatum verstreken is.

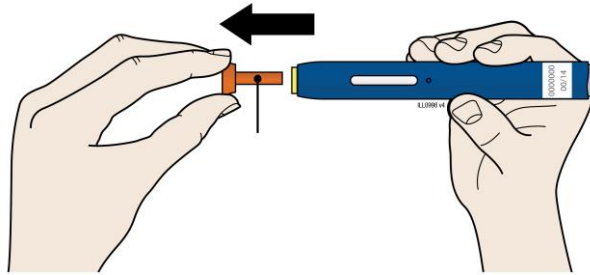
In al deze gevallen moet u een nieuwe voorgevulde pen gebruiken.

C	Zorg dat u alle materialen voor de injectie bij de hand heeft.
Was uw handen goed met water en zeep. Leg op een schoon, goed verlicht oppervlak klaar: • Een nieuwe voorgevulde pen; • Alcoholdoekjes; • Wattenbolletje of gaasje; • Pleister; • Scherpafvalcontainer.	
	

D	Bereid de injectieplaats voor en reinig deze.
	
Gebruik alleen deze injectieplaatsen: • Uw dijbeen, • Uw buikstreek (abdomen), met uitzondering van de 5 centimeter rondom de navel, • De buitenkant van uw bovenarm (als iemand anders de injectie bij u toedient). Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen. • Raak dit deel van de huid niet meer aan voor u gaat injecteren. • Voor het toedienen van een injectie moet u elke keer een andere plek kiezen. Als u dezelfde locatie moet gebruiken voor de injectie, zorg dan wel dat het niet precies dezelfde plaats is als de vorige keer. • Injecteer niet op plaatsen met blauwe plekken of waar de huid gevoelig, rood of hard is. De injectie niet toedienen in gebieden met littekenweefsel of striae.	

Stap 2: Voorbereiding

- A** Trek de oranje beschermdop er recht vanaf, pas wanneer u klaar bent om te injecteren. Laat de oranje beschermdop er **niet** langer dan **5 minuten** af. Hierdoor kan het geneesmiddel uitdrogen.



Oranje beschermdop

Een druppeltje vloeistof aan het uiteinde van de naald of de gele naaldbeschermer is normaal.

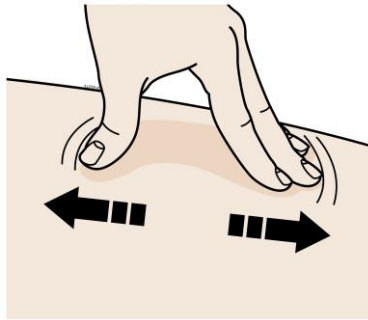
- U mag de oranje beschermdop **niet** draaien, buigen of heen en weer bewegen.
- Zet de oranje beschermdop **niet** op de voorgevulde pen terug.
- Steek uw vingers **niet** in de gele naaldbeschermer.

Belangrijk: Verwijder de oranje beschermdop **niet** van de voorgevulde pen totdat u klaar bent om te injecteren.

Neem contact op met uw arts als injecteren niet lukt.

B	Zorg voor een stevig oppervlak op de gekozen injectieplaats (dijbeen, buik of buitenkant van de bovenarm) door de huid strak te trekken of samen te knijpen.
----------	--

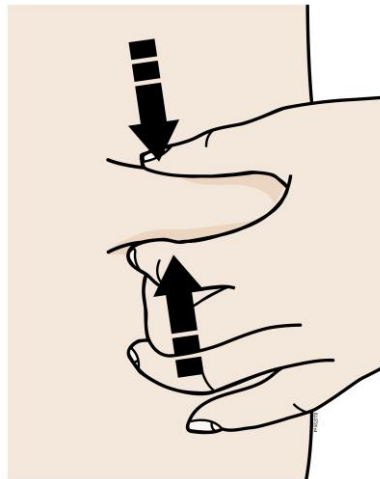
Straktrekken



Trek de huid goed strak door uw duim en vingers in tegengestelde richting te bewegen zodat een gebied van ongeveer 5 centimeter breed ontstaat.

OF

Knijpen



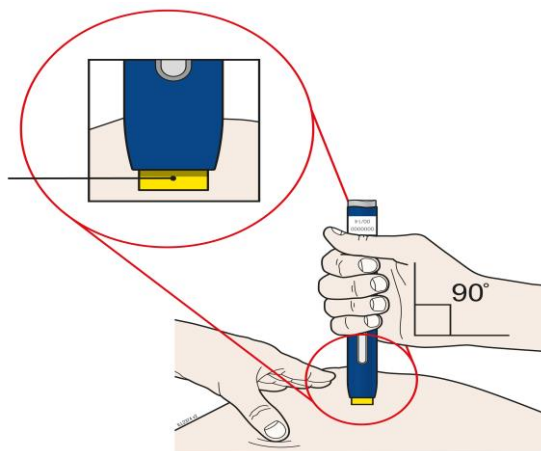
Knijp de huid stevig tussen duim en vingers samen zodat een gebied van ongeveer 5 centimeter breed ontstaat.

Belangrijk: Het is belangrijk tijdens de injectie de huid strakgetrokken te houden of erin te blijven knijpen.

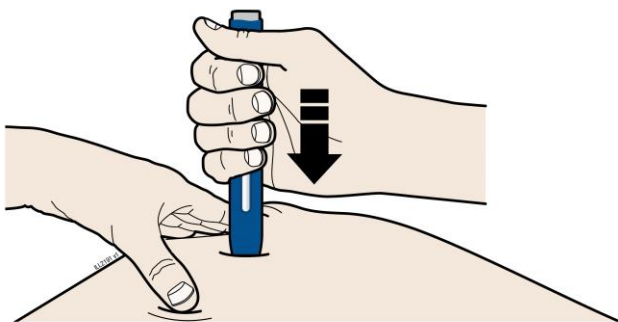
Stap 3: De injectie

- A** Houd de huid strakgetrokken of samengeknepen. Verwijder de oranje beschermkap en **plaats** de gele beschermkap in een hoek van 90 graden (loodrecht) op uw huid. De **naald zit in** de gele naaldbeschermer. Raak de grijze startknop nog **niet** aan.

Gele naaldbeschermer
(naald binnenin)



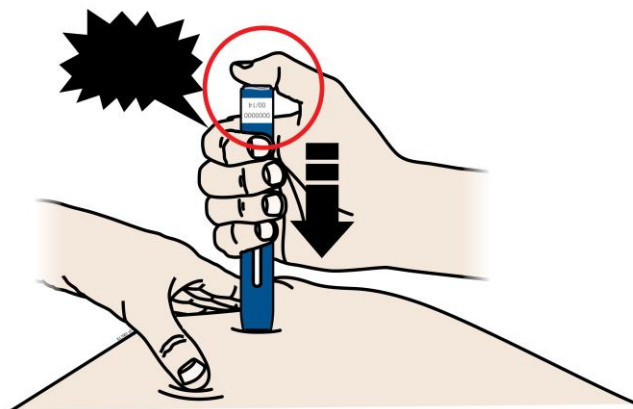
- B** **Duw** de voorgevulde pen stevig tegen de huid tot hij niet verder kan.



Belangrijk: U moet hem helemaal omlaag drukken, maar raak de grijze startknop **niet** aan tot u klaar bent om te injecteren.

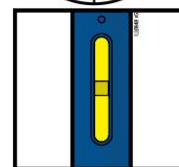
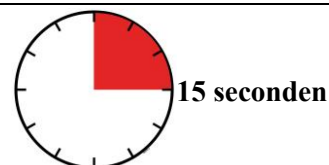
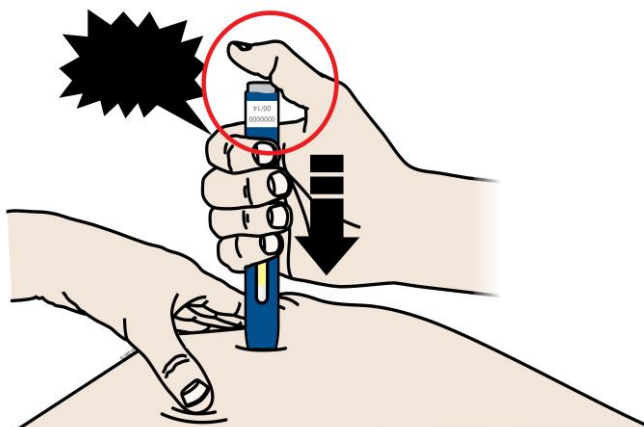
- C** **Druk** op de grijze startknop zodra u klaar bent om te injecteren. U hoort een **klik**.

“klik”

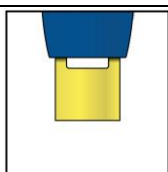


D Blijf de pen op de huid **drukken**. **Til** dan uw duim op, terwijl u de voorgevulde spuit op uw huid blijft houden. De injectie kan tot 15 seconden duren.

“klik”



Het venster verandert van helder naar geel zodra de injectie klaar is. U kunt een tweede klik horen.



NB: Zodra u de voorgevulde pen van uw huid haalt, wordt de naald automatisch afgeschermd.

Stap 4: Afronding

A **Werp de gebruikte voorgevulde pen en oranje beschermdop weg.**



Werp de gebruikte voorgevulde pen en de oranje beschermdop in een scherpafvalcontainer.

Praat met uw zorgverlener over hoe u het afval op de juiste wijze moet weggooien. Het is mogelijk dat hiervoor lokale richtlijnen zijn.

Houd de voorgevulde pen en de scherpafvalcontainer buiten het zicht en het bereik van kinderen.

- U mag de voorgevulde pen **niet** opnieuw gebruiken.
- Plaats de beschermdop **niet** op de voorgevulde pen terug en steek uw vingers niet in de gele naaldbeschermer.
- U mag de voorgevulde pen of scherpafvalcontainer **niet** hergebruiken of in de vuilnisbak weggooien.

B **Inspecteer de plaats van de injectie.**

Als u bloed ziet, druk dan een wattenbolletje of gaasje op de plaats van de injectie. Wrijf **niet** over de injectieplaats. Breng indien nodig een pleister aan.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Repatha 420 mg oplossing voor injectie in een patroon evolocumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- De waarschuwingen en instructies in dit document zijn bedoeld voor de persoon die het geneesmiddel gebruikt. Als u een ouder of verzorger bent die verantwoordelijk is voor de toediening van dit geneesmiddel aan een ander, zoals een kind, moet u de informatie dienovereenkomstig toepassen.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Repatha en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Repatha en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Repatha en hoe werkt het?

Repatha is een geneesmiddel dat de concentratie in het bloed van ‘slecht’ cholesterol, een bepaald soort vet in het bloed, verlaagt.

Repatha bevat het werkzame bestanddeel evolocumab, een monoklonaal antilichaam (een bepaald soort eiwit dat zich specifiek hecht aan een andere stof in het lichaam). Evolocumab is ontworpen om te hechten aan een stof PCSK9 genaamd, die het vermogen van de lever om cholesterol op te nemen beïnvloedt. Door te hechten aan PCSK9 en het op te ruimen, verhoogt het geneesmiddel de hoeveelheid cholesterol die de lever in gaat, waardoor het cholesterolgehalte in het bloed wordt verlaagd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Repatha wordt in de volgende gevallen gebruikt als aanvulling op uw cholesterolverlagende dieet:

- U bent een volwassene met een hoog cholesterolgehalte in uw bloed (primaire hypercholesterolemie [heterozygoot familiale en niet-familiaire vorm] of gemengde dyslipidemie). Het wordt gegeven:
 - in combinatie met een statine of een ander cholesterolverlagend geneesmiddel, wanneer de maximale dosis van een statine het cholesterolgehalte niet voldoende verlaagt;
 - afzonderlijk of samen met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen wanneer statines niet goed werken of niet kunnen worden gebruikt;
- U bent een kind van 10 jaar of ouder en u heeft een hoog cholesterolgehalte in uw bloed door een aandoening in uw familie (heterozygote familiale hypercholesterolemie, afgekort tot HeFH). Het wordt alleen gegeven of in combinatie met andere cholesterolverlagende behandelingen;

- U bent een volwassene of een kind van 10 jaar of ouder en u heeft een hoog cholesterolgehalte in uw bloed door een aandoening in uw familie (homozygote familiale hypercholesterolemie, afgekort tot HoFH). Het wordt gegeven in combinatie met andere cholesterolverlagende behandelingen;
- U bent een volwassene met een hoog cholesterolgehalte in uw bloed en een vastgestelde atherosclerotische hart- en vaatziekte (voorgeschiedenis van hartinfarct, beroerte of problemen met uw bloedvaten). Het wordt gegeven:
 - in combinatie met een statine of met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen als de maximale dosis van een statine het cholesterolgehalte onvoldoende verlaagt.
 - alleen of in combinatie met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen wanneer statines niet goed werken of niet kunnen worden gebruikt.

Repatha wordt gebruikt bij patiënten die hun cholesterolspiegels niet onder controle kunnen krijgen met alleen een cholesterolverlagend dieet. Tijdens het gebruik van dit geneesmiddel moet u uw cholesterolverlagende dieet blijven volgen. Repatha kan helpen bij het voorkomen van hartaanvallen, beroertes en bepaalde ingrepen aan uw hart voor het herstellen van een belemmerde bloedstroom naar uw hart, die wordt veroorzaakt door een opeenhoping van vette afzettingen in uw bloedvaten (ook bekend als atherosclerotische cardiovasculaire ziekte).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Gebruik Repatha niet wanneer u allergisch bent voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u een leverziekte heeft.

Om het terugvinden van de herkomst van dit middel te verbeteren, moet uw arts of apotheker de naam en het batchnummer van het product dat u heeft ontvangen in uw patiëntendossier noteren. Noteer deze informatie zelf ook, voor het geval u er later naar wordt gevraagd.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Repatha is onderzocht bij kinderen van 10 jaar en ouder die worden behandeld voor heterozygote of homozygote familiale hypercholesterolemie.

Het gebruik van Repatha is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Repatha nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Repatha is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend of Repatha schade toebrengt aan uw ongeboren kind.

Het is niet bekend of Repatha in de moedermelk wordt teruggevonden.

Het is belangrijk het aan uw arts te vertellen als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te doen. Uw arts zal u helpen bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding of te stoppen met het gebruik van Repatha, waarbij rekening wordt gehouden met het belang van borstvoeding voor de baby en het belang van Repatha voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Repatha heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Repatha bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is afhankelijk van de onderliggende aandoening:

- bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie is de dosis 140 mg eenmaal per 2 weken of 420 mg eenmaal per maand.
- bij kinderen van 10 jaar of ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de dosis 140 mg elke twee weken óf 420 mg eenmaal per maand.
- bij volwassenen of kinderen van 10 jaar of ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie is de aanbevolen startdosering 420 mg eenmaal per maand. Na 12 weken kan uw arts besluiten de dosis te verhogen naar 420 mg eenmaal per 2 weken. Als u daarnaast afereze ondergaat - een behandeling vergelijkbaar met dialyse, waarbij cholesterol en andere vetten uit het bloed verwijderd worden - kan uw arts besluiten u een dosis te geven van 420 mg eenmaal per 2 weken tegelijk met uw aferezebehandeling.
- bij volwassenen met een vastgestelde atherosclerotische hart- en vaatziekte (voorgeschiedenis van hartinfarct, beroerte of problemen met bloedvaten) is de dosis 140 mg eenmaal per 2 weken of 420 mg eenmaal per maand.

Repatha wordt toegediend als een injectie onder de huid (subcutaan).

Als uw arts besluit dat u of uw verzorger u de injecties met Repatha met behulp van de automatische mini-doseerder kan toedienen, moet u of uw verzorger instructies krijgen over het correct voorbereiden en het toedienen van de injectie met Repatha. Probeer de automatische mini-doseerder niet te gebruiken als u nog niet van uw arts of een verpleegkundige heeft geleerd hoe dat moet. Het wordt aanbevolen dat 10- tot 13-jarigen worden begeleid door een volwassene wanneer zij gebruik maken van de automatische mini-doseerder.

Zie de gedetailleerde "Instructies voor gebruik" aan het eind van deze bijsluiter voor instructies voor het op de juiste manier thuis bewaren, voorbereiden en toedienen van de injecties met de Repatha automatische mini-doseerder.

Voordat u met het gebruik van Repatha begint, moet u al een dieet volgen om uw cholesterol te verlagen. Tijdens het gebruik van Repatha moet u dit cholesterolverlagende dieet blijven volgen.

Als uw arts Repatha heeft voorgeschreven in combinatie met een ander cholesterolverlagend geneesmiddel, volg dan de instructies van uw arts op over hoe u deze geneesmiddelen samen moet gebruiken. Lees in dat geval ook de doseringsinstructies in de bijsluiter van dat geneesmiddel.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik Repatha zo snel mogelijk na de overgeslagen dosis. Neem daarna contact op met uw arts. Deze zal u vertellen wanneer u uw volgende dosis moet toedienen, en daarna volgt u exact het nieuwe schema dat uw arts u geeft.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak (kan optreden bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- Griep (verhoogde temperatuur, keelpijn, loopneus, hoesten en koude rillingen)
- Verkoudheid, zoals loopneus, keelpijn of infecties van de bijholten (nasofaryngitis of infecties van de bovenste luchtwegen)
- Misselijkheid
- Rugpijn
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Spierpijn
- Reacties op de plaats van de injectie, zoals bloeding, roodheid, bloeding, pijn of zwelling
- Allergische reacties, waaronder huiduitslag
- Hoofdpijn

Soms (kan optreden bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Galbulten, rode jeukende bultjes op uw huid (netelroos/urticaria)
- Griepachtige symptomen

Zelden (kan optreden bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Zwelling van het gezicht, de mond, de tong of de keel (angio-oedeem)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht en vocht.

Uw geneesmiddel (patroon en automatische mini-doseerder) mag vóór het injecteren buiten de koelkast worden bewaard zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur komt (maximaal 25 °C).

Hierdoor is de injectie minder onaangenaam. Na verwijdering uit de koelkast kan Repatha in de oorspronkelijke doos bij kamertemperatuur (maximaal 25 °C) worden bewaard en moet dan binnen 1 maand worden gebruikt.

Gebruik dit middel niet als u ziet dat het verkleurd is of grote klonten, vlokken of gekleurde vaste deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak.

Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof(fen) in dit middel is (zijn) evolocumab. Elke patroon bevat 420 mg evolocumab in 3,5 ml oplossing (120 mg/ml).
- De andere stof(fen) in dit middel is (zijn) proline, ijsazijnzuur, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet Repatha eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Repatha is een oplossing die helder tot melkachtig, kleurloos tot geelachtig is en praktisch vrij van vaste deeltjes.

Elke verpakking bevat één patroon voor eenmalig gebruik en één automatische mini-doseerder voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Vergunninghouder

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

Fabrikant

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

Fabrikant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: + 420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 422 06 06

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

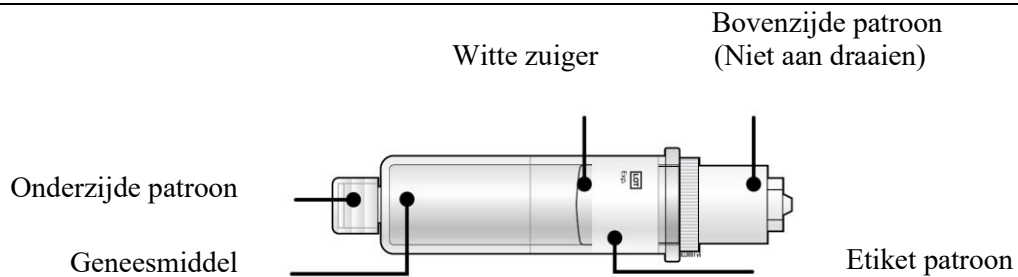
Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Instructies voor gebruik:
 Repatha automatische mini-doseerder en patroon voor eenmalig gebruik

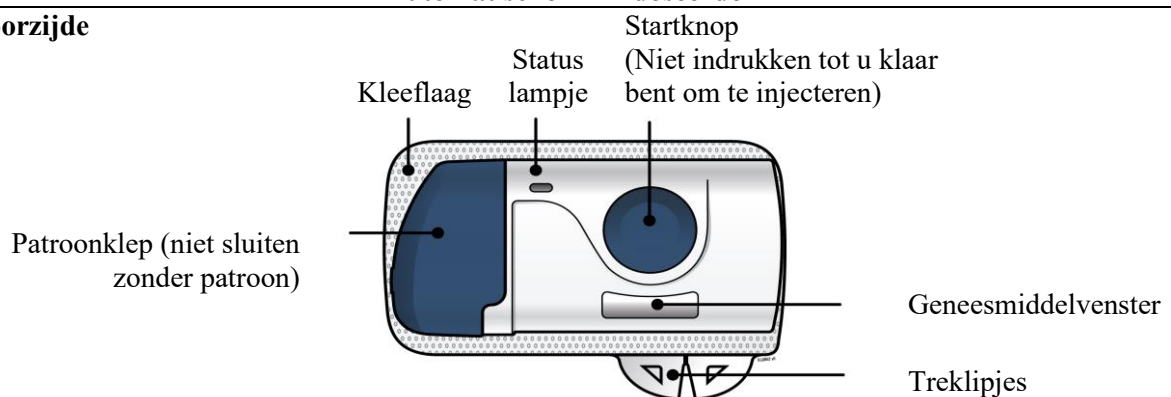
Overzicht van de onderdelen

Patroon

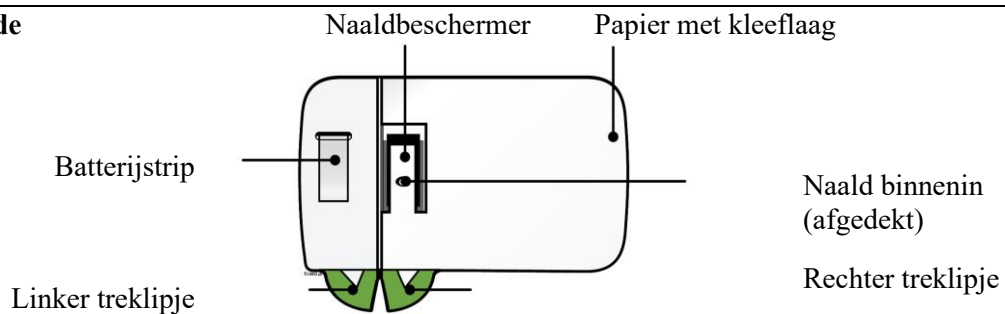


Automatische mini-doseerder

Voorzijde



Achterzijde



Belangrijk: naald zit binnenin.

Belangrijk

Lees deze belangrijke informatie voor u de mini-doseerder en patroon met Repatha gebruikt:

Bewaren van uw automatische mini-doseerder en patroon

- Houd de automatische mini-doseerder en patroon buiten het zicht en het bereik van kinderen.
- Bewaar de automatische mini-doseerder en patroon **niet** bij extreem hoge of lage temperaturen. Bewaar deze bijvoorbeeld niet in het handschoenenkastje of de kofferbak van uw auto. **Niet** in de vriezer bewaren.

Gebruiken van uw automatische mini-doseerder en patroon

- De automatische mini-doseerder of patroon **niet** schudden.
- Verwijder de automatische mini-doseerder en patroon **niet** uit de doos of het doorzichtige bakje tot u klaar bent om te injecteren.
- Raak de startknop **niet** aan tot u de volle automatische mini-doseerder en patroon op uw huid heeft geplaatst en u klaar bent om te injecteren.
- Het wordt aanbevolen dat kinderen van 13 jaar en jonger worden begeleid door een volwassene wanneer zij gebruik maken van de automatische mini-doseerder en patroon.
- U kunt de startknop maar een keer indrukken. Als er een fout optreedt, kan de automatische mini-doseerder niet worden gebruikt.
- Gebruik de automatische mini-doseerder en patroon **niet** als één van de twee op een hard oppervlak is gevallen. Het is mogelijk dat een onderdeel van de automatische mini-doseerder of patroon hierdoor beschadigd is, ook als u dit niet kunt zien. Gebruik een nieuwe automatische mini-doseerder en patroon.
- Hergebruik de automatische mini-doseerder en patroon **niet**. De automatische mini-doseerder en patroon zijn enkel voor eenmalig gebruik.
- Laat de automatische mini-doseerder **niet** nat worden door water of andere vloeistoffen. De doseerder bevat elektronica die niet nat mag worden.
- De automatische mini-doseerder voor eenmalig gebruik is alleen bedoeld om samen met de patroon te gebruiken.

Gebruik in het geval van bovenstaande situaties een nieuwe automatische mini-doseerder en patroon. Een zorgverlener die bekend is met Repatha zou uw vragen moeten kunnen beantwoorden.

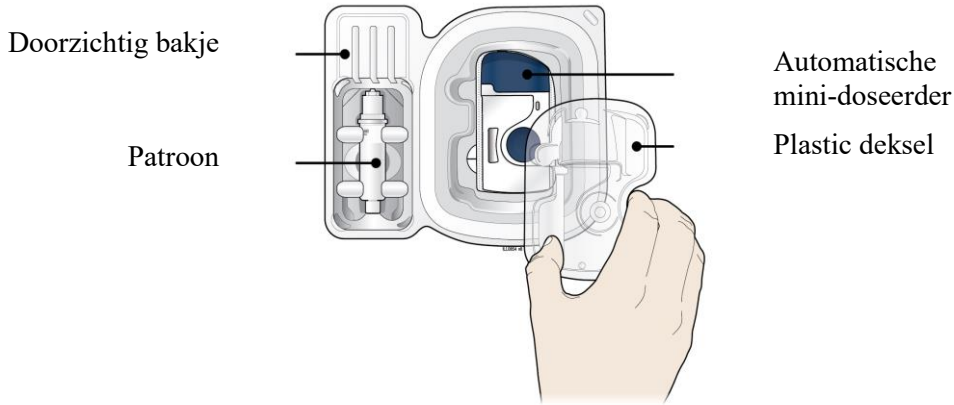
Stap 1: de voorbereiding

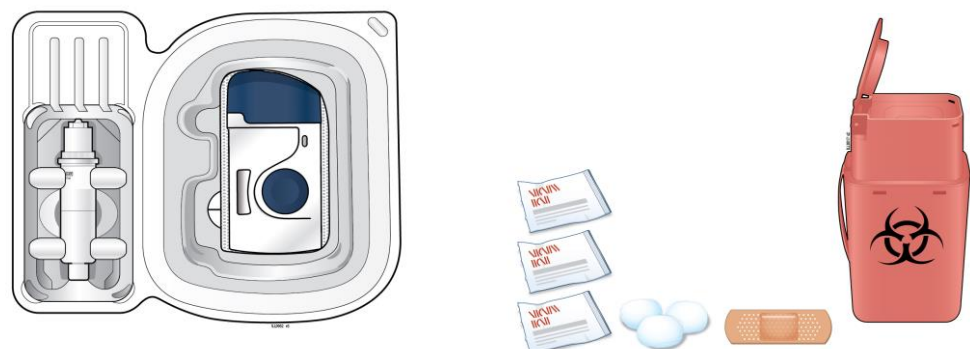
A	Verwijder de automatische mini-doseerder en patroon uit de koelkast. Wacht 45 minuten.
----------	---

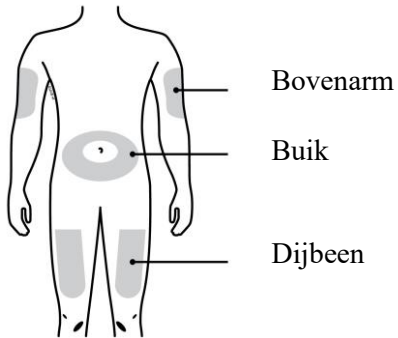
Belangrijk: wacht ten minste 45 minuten zodat de automatische mini-doseerder en patroon op natuurlijke wijze in de doos op kamertemperatuur komen voordat u injecteert.

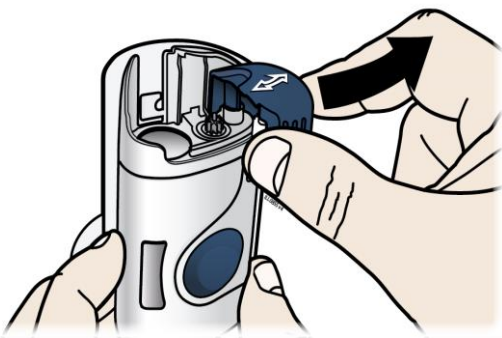
- Probeer de patroon **niet** op te warmen met een warmtebron als warm water of in de magnetron.
- Schud de automatische mini-doseerder en patroon **niet**.
- **Niet** gebruiken als een onderdeel van de patroon gebarsten of beschadigd lijkt.
- **Niet** gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket op de doos.

Gebruik in het geval van bovenstaande situaties een nieuwe automatische mini-doseerder en patroon.

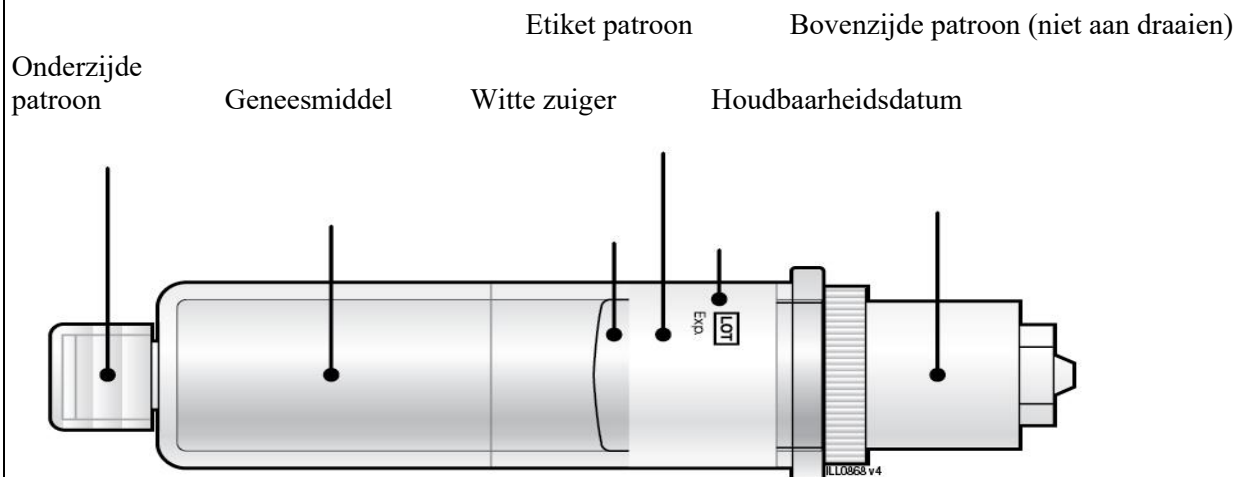
B	Open de doos en verwijder de witte papieren afsluiting. Haal de automatische mini-doseerder uit het doorzichtige bakje.
 Doorzichtig bakje Patroon Automatische mini-doseerder Plastic deksel	
Laat de automatische mini-doseerder en patroon in het doorzichtige bakje tot u klaar bent om te injecteren. • Raak de startknop niet aan tot u de volle automatische mini-doseerder en patroon op uw huid heeft geplaatst en u klaar bent om te injecteren. • Niet gebruiken als de witte papieren afsluiting ontbreekt of beschadigd is.	

C	Verzamel alle benodigde materialen voor uw injectie en was uw handen dan goed met water en zeep.
Leg op een schoon, goed verlicht oppervlak klaar: • Automatische mini-doseerder en patroon in het doorzichtige bakje; • Alcoheldoekjes; • Wattenbolletje of gaasje; • Pleister; • Scherpafvalcontainer. 	

D	Kies de plaatsing van uw automatische mini-doseerder. Gebruik de buitenzijde van uw bovenarm alleen als iemand anders de injectie bij u toedient.
U kunt gebruiken: • Uw dijbeen • Uw buik, met uitzondering van de 5 cm rondom uw navel. • De buitenkant van uw bovenarm (als iemand anders de injectie bij u toedient)	
	
Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen. • Raak dit deel van de huid niet meer aan voor u gaat injecteren. • Injecteer niet op plaatsen met bloeditstoringen of waar de huid gevoelig, rood of hard is. De injectie niet toedienen in gebieden met rimpels, huidplooien, littekenweefsel, striae, moedervlekken of overmatige haargroei. Als u dezelfde locatie wilt gebruiken voor de injectie, zorg dan wel dat het niet precies dezelfde plaats is als de vorige keer.	
Belangrijk: Om de automatische mini-doseerder goed te bevestigen is het belangrijk om een stevig en vlak huidoppervlak te kiezen.	

Stap 2: het klaarmaken van de doseerder	
E	Open de automatische mini-doseerder door de patroonklep naar rechts te draaien. Laat de klep vervolgens open.
Druk niet op de startknop tot u klaar bent om te injecteren. 	

F Inspecteer de patroon.

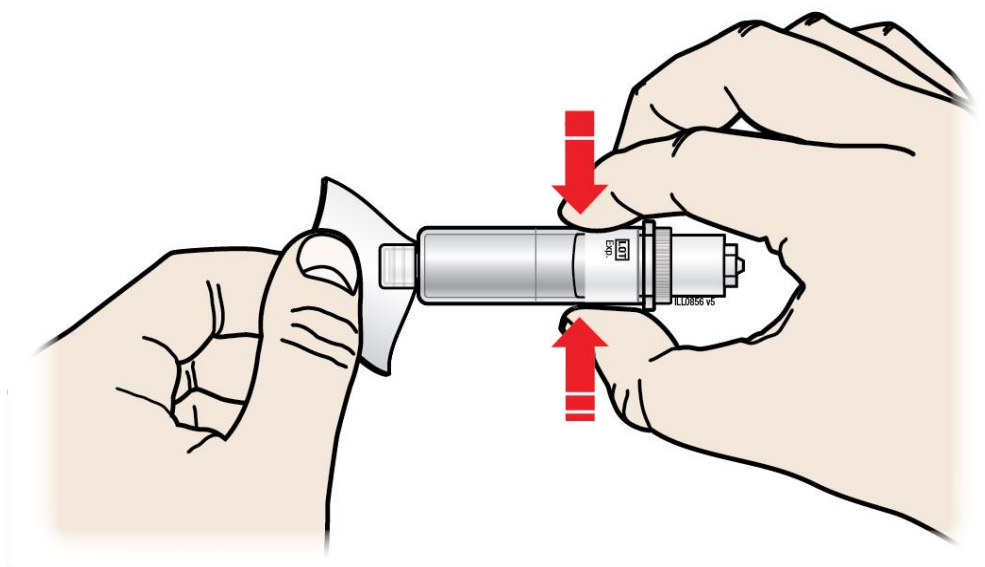


Controleer of het geneesmiddel in de patroon helder en kleurloos tot lichtgeel is.

- **Niet** gebruiken als het geneesmiddel troebel of verkleurd is, of vlokken of vaste deeltjes bevat.
- **Niet** gebruiken als een onderdeel van de patroon gebarsten of beschadigd lijkt.
- **Niet** gebruiken als onderdelen van de patroon ontbreken of niet goed vastzitten.
- **Niet** gebruiken als de uiterste houdbaarheidsdatum op de patroon verstreken is.

Gebruik in het geval van bovenstaande situaties een nieuwe automatische mini-doseerder en patroon.

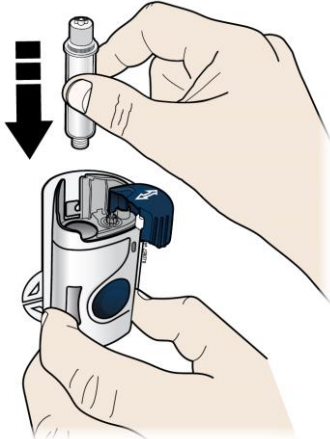
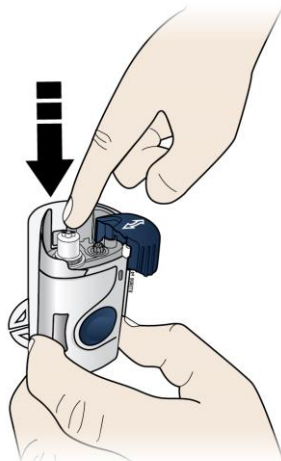
G Reinig de onderzijde van de patroon.

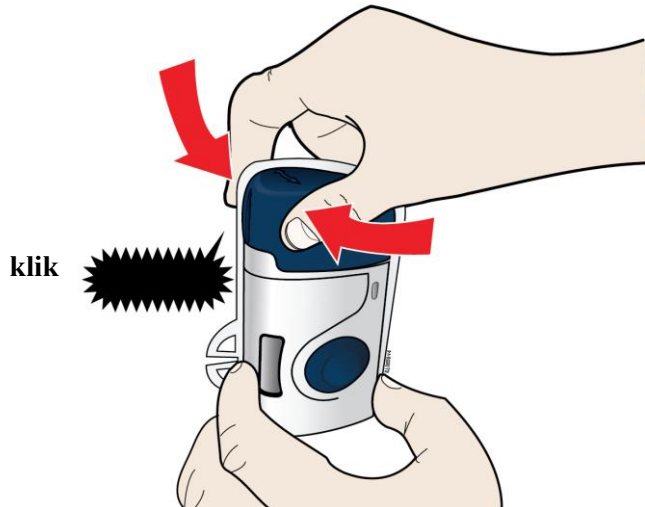


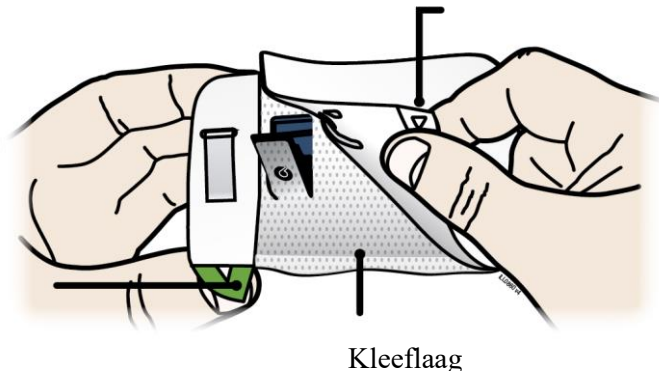
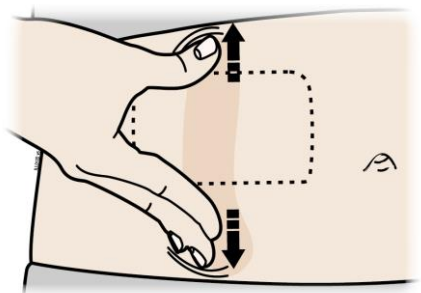
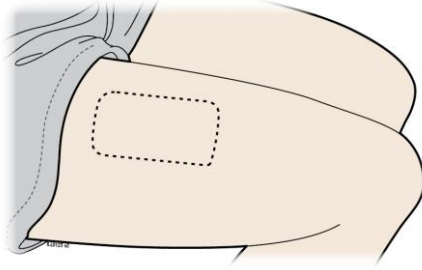
Hier vasthouden

Houd met één hand de patrooncilinder vast en reinig de onderzijde van de patroon met een alcoholdoekje.

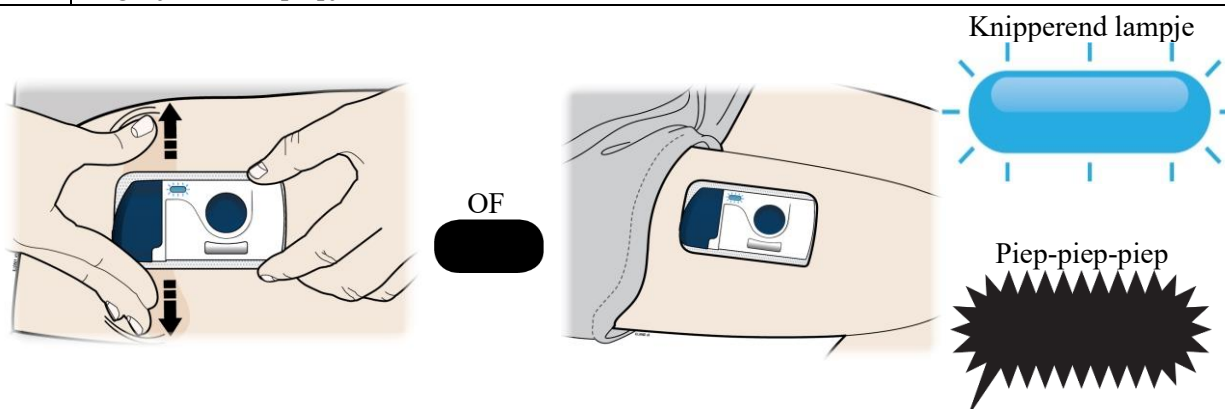
- Raak de onderzijde van de patroon **niet** meer aan na het reinigen met het alcoholdoekje.
- Verwijder of draai de bovenzijde of onderzijde van de patroon **niet**.

H	Plaats de gereinigde patroon in de automatische mini-doseerder en druk stevig op de bovenzijde tot de patroon goed op zijn plaats zit.
 Plaats de patroon rechtop  Druk stevig naar beneden Plaats de patroon met de onderzijde eerst. - Plaats de patroon niet eerder dan 5 minuten voor de injectie, anders kan het medicijn uitdrogen. - Raak de startknop niet aan tot u de geladen automatische mini-doseerder op de huid heeft geplaatst.	

I	Draai de klep naar links. Knijp vervolgens stevig tot de klep dicht klikt.
Knijp stevig  klik Zorg dat de patroon goed in de automatische mini-doseerder bevestigd is voor u de klep sluit. - Sluit de klep niet als de patroon ontbreekt of niet volledig geplaatst is. - Raak de startknop niet aan tot u de geladen automatische mini-doseerder op de huid heeft geplaatst. Belangrijk: ga na het laden van de automatische mini-doseerder meteen verder met de volgende stap.	

Stap 3: de injectie	
J	Verwijder beide groene trekklipjes om de kleeftlaag zichtbaar te maken. De automatische mini-doseerder staat aan wanneer het blauwe statuslampje knippert.
Rechter trekklipje  Linker trekklipje Kleeftlaag Knipperend lampje  Piep-piep-piep  U moet beide groene trekklipjes verwijderen om de automatische mini-doseerder in te schakelen. U hoort een piepend geluid en het blauwe statuslampje zal gaan knipperen. • Raak de kleeftlaag niet aan. • Raak de startknop niet aan tot u de geladen automatische mini-doseerder op de huid heeft geplaatst. • Raak het naaldbeschermende gedeelte niet aan en zorg dat het niet verontreinigd raakt. • Plaats de geladen automatische mini-doseerder niet op uw lichaam als het rode statuslampje langer dan 5 seconden knippert. • Verwijder de kleeftlaag niet van de automatische mini-doseerder. • Vouw de kleeftlaag niet dubbel.	
K	Reinig een deel van de huid dat weinig lichaamshaar bevat om de automatische mini-doseerder goed te bevestigen; u kunt het lichaamshaar ook afscheren. Kies een stevig en vlak huidoppervlak.
Plaatsing op de buik  Methode om de buik strak te trekken OF  Trek het dijbeen niet strak. Belangrijk: pas uw lichaamshouding zodanig aan dat er geen huidplooien of opbollingen ontstaan.	

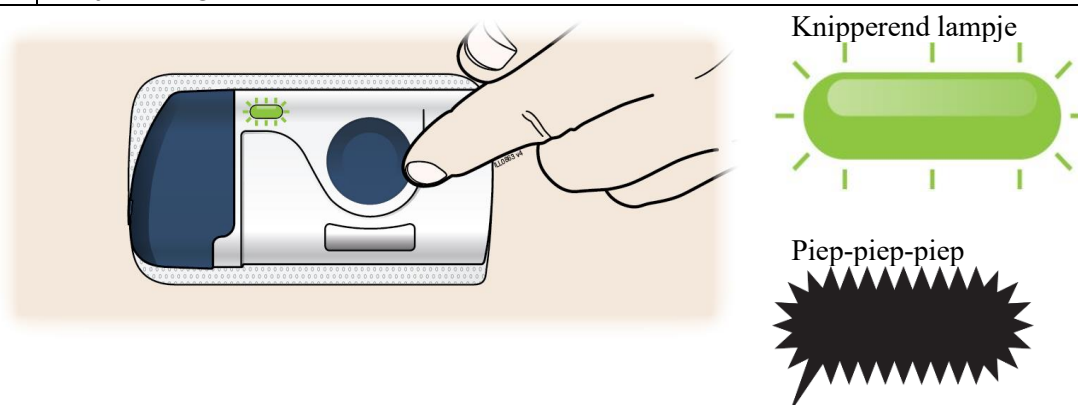
L	Wanneer het blauwe lampje knippert, is de automatische mini-doseerder klaar voor gebruik. Houd de huid strakgetrokken (alleen bij de buikmethode). Houd de automatische mini-doseerder zodanig vast dat het blauwe lampje zichtbaar is en plaats deze op de huid. Mogelijk hoort u piepjes.
----------	--



De geladen automatische mini-doseerder zal plat op uw lichaam liggen. Zorg dat de gehele kleeftlaag op uw lichaam is bevestigd. Ga met een vinger langs de rand van de kleeftlaag om deze goed te bevestigen. Zorg dat er geen kleding in de weg zit van de automatische mini-doseerder en dat u het blauwe lampje altijd kunt zien.

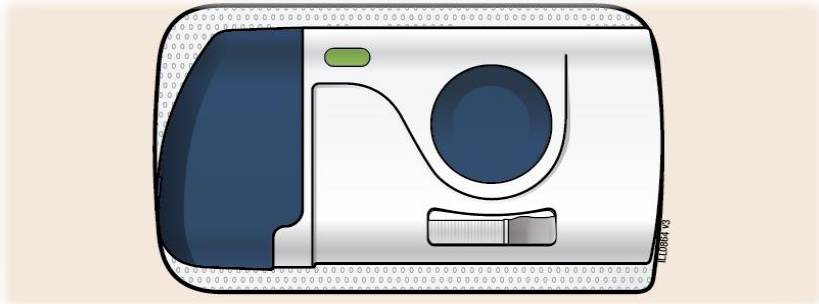
- Probeer de geladen automatische mini-doseerder **niet** te verplaatsen nadat deze op de huid is geplaatst.

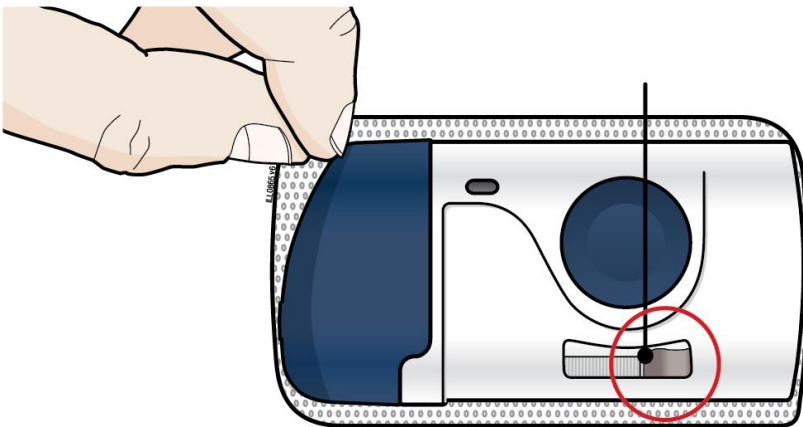
M	Druk stevig op de startknop en laat los. Een knipperend groen lampje en een klik geven aan dat de injectie is gestart.
----------	---



- U kunt een pompend geluid horen.
- U kunt een naaldprik voelen.
- Verzekert u ervan dat u een groen knipperend statuslampje ziet.
- Mogelijk hoort u piepjes; deze geven aan dat uw injectie gestart is.

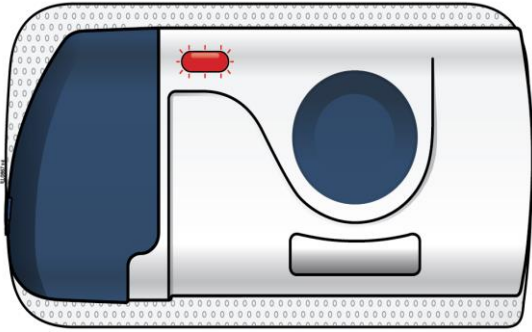
Belangrijk: neem contact op met uw arts of apotheker als er geneesmiddel uit de geladen automatische mini-doseerder lekt.

N	De injectie duurt ongeveer 5 minuten. Wanneer de injectie klaar is, verandert het statuslampje naar continu groen brandend en piept het apparaat.
 Het is OK als u een pompend geluid hoort dat start en stopt gedurende de injectie. - Matige lichamelijke activiteit is toegestaan tijdens de injectie, zoals lopen, reiken en bukken. De injectie is klaar wanneer: - het statuslampje continu groen gaat branden; - u meerdere piepjes hoort.	
Knipperend lampje  5 min  Continu brandend  Piep-piep-piep 	

Stap 4: het afronden	
O	Wanneer de injectie klaar is pakt u de kleeflaag vast om de automatische mini-doseerder voorzichtig van de huid los te trekken. Controleer het geneesmiddelenvenster na het verwijderen. Het groene lampje zou nu uit moeten zijn.
Gebruikte zuiger  Controleer of de gebruikte zuiger het geneesmiddelenvenster volledig vult en het continu brandende groene lampje uit gaat om aan te geven dat al het geneesmiddel geïnjecteerd is. Neem contact op met uw arts als de zuiger het geneesmiddelenvenster niet volledig vult. - De gebruikte automatische mini-doseerder zal piepen wanneer hij van de huid verwijderd is. - Het is normaal om enkele druppels vloeistof op de huid te zien na het verwijderen van de automatische mini-doseerder.	
Lampje uit  Piep-piep-piep 	

P	Werp de gebruikte automatische mini-doseerder weg in een scherpafvalcontainer.
- De automatische mini-doseerder bevat batterijen, elektronica en een naald. - Werp de gebruikte automatische mini-doseerder direct na gebruik in een scherpafvalcontainer. Werp de automatische mini-doseerder niet weg bij uw huisafval. - Praat met uw zorgverlener over hoe u het afval op de juiste wijze moet weggooien. Het is mogelijk dat hiervoor lokale richtlijnen zijn. - Verwijder de gebruikte patroon niet uit de automatische mini-doseerder. - Gebruik de automatische mini-doseerder niet opnieuw. - Hergebruik de automatische mini-doseerder niet en gooi deze niet in de vuilnisbak.	
Belangrijk: Belangrijk: houd de scherpafvalcontainer altijd buiten het zicht en het bereik van kinderen.	

Q	Inspecteer de plaats van de injectie.
Als u bloed ziet, druk dan een wattenbolletje of gaasje op de plaats van de injectie. Wrijf niet over de injectieplaats. Breng indien nodig een pleister aan.	

Oplossen van problemen	
Wat te doen als het statuslampje van de geladen automatische mini-doseerder continu rood knippert en u piepjes hoort.	
	Knipperend waarschuwingslampje  Piep-piep-piep-piep-piep 
Stop met het gebruik van de automatische mini-doseerder. Als de automatische mini-doseerder op uw lichaam is bevestigd, verwijder deze dan voorzichtig.	

Aanvullende omgevingsomstandigheden
Gebruiken bij relatieve luchtvochtigheid tussen 15% en 85%. Gebruiken bij hoogtes tussen -300 meter en 3.500 meter. Houd de automatische mini-doseerder gedurende de injectie minstens 30 cm uit de buurt van andere elektronica, zoals mobiele telefoons. Waarschuwing: geen veranderingen aanbrengen aan het apparaat. Automatische mini-doseerder gebruiken bij temperaturen van 15 °C tot 40 °C. www.devicepatents.com

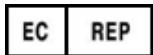
SYMBOOL TABEL					
					
Niet gebruiken als verpakking beschadigd is	Droog houden	Raadpleeg de instructies voor gebruik	Toepassingsgedeelte van het type BF	Eenmalig gebruik	Gesteriliseerd met ethyleenoxide



0344



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



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