

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
Repatha 420 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 140 mg evolokumab i 1 ml oppløsning.

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn inneholder 140 mg evolokumab i 1 ml oppløsning.

Repatha 420 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle

Hver sylinderrampulle inneholder 420 mg evolokumab i 3,5 ml oppløsning (120 mg/ml).

Repatha er et humant monoklonalt IgG2-antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) gjennom rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske) i ferdigfylt penn (SureClick).

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske) (automatisk minidoserer).

Oppløsningen er klar til opaliserende, fargeløs til gulaktig og praktisk talt fri for partikler.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi

Repatha er indisert til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, og hos barn fra 10 år og eldre med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, som tillegg til diett:

- kombinert med et statin eller statin sammen med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som ikke er i stand til å nå LDL-C-målene med maksimal tolerert dose av et statin, eller
- alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statin-intolerante, eller der et statin er kontraindisert.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Repatha er indisert til voksne og barn fra 10 år og oppover med homozygot familiær hyperkolesterolemi, i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger.

## Påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom

Repatha er indisert til voksne med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (hjerteinfarkt, slag eller perifer arteriesykdom) for å redusere kardiovaskulær risiko ved å senke LDL-C-nivåene, som tillegg til korreksjon av andre risikofaktorer:

- i kombinasjon med den maksimale tolererte dosen av et statin med eller uten andre lipidsenkende behandlinger, eller
- alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statin-intolerante, eller der et statin er kontraindisert.

Informasjon om studieresultater i forhold til effekt på LDL-C, kardiovaskulære hendelser og studerte pasientgrupper finnes i pkt. 5.1.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Før oppstart av evolokumab bør sekundære årsaker til hyperlipidemi eller blandet dyslipidemi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypotyreose) utelukkes.

#### Dosering

*Primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi (inkludert heterozygot familiær hyperkolesterolemi)*

*Voksne og barn (10 år og eldre)*

Anbefalt dose av evolokumab er enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg én gang månedlig; begge doser er klinisk ekvivalente.

*Homozygot familiær hyperkolesterolemi hos voksne og barn fra 10 år og oppover*

Innledende anbefalt dose er 420 mg én gang månedlig. Etter 12 ukers behandling kan dosefrekvensen titreres opp til 420 mg én gang annenhver uke dersom klinisk betydningsfull respons ikke er oppnådd. Pasienter på aferese kan starte behandling med 420 mg annenhver uke slik at det sammenfaller med aferese-planen.

*Påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom hos voksne*

Anbefalt dose av evolokumab er enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg én gang månedlig; begge doser er klinisk ekvivalente.

#### Spesielle populasjoner

*Eldre pasienter (≥ 65 år)*

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

*Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

*Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.4 angående pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon.

*Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Repatha har ikke blitt fastslått hos barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) eller homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) som er yngre enn 10 år, eller hos barn med andre typer hyperlipidemi.

#### Administrasjonsmåte

Subkutan bruk.

Evolokumab er ment for subkutan injeksjon i magen, låret eller overarmen. Injeksjonsstedene bør veksles, og injeksjonene bør ikke settes i områder der huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard.

Evolokumab må ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

*Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte*

Dosen på 140 mg gis med én enkelt ferdigfylt sprøyte.

Dosen på 420 mg gis med tre ferdigfylte sprøyter som gis etter hverandre i løpet av 30 minutter.

*Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn*

Dosen på 140 mg gis med én enkelt ferdigfylt penn.

Dosen på 420 mg gis med tre ferdigfylte pennner som gis etter hverandre i løpet av 30 minutter.

*Repatha 420 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle*

Dosen på 420 mg gis med én enkelt sylinderrampulle med den automatiske minidosereren.

Repatha er beregnet for egenadministrasjon av pasienten etter tilstrekkelig opplæring. Evolokumab kan også administreres av en person som har fått opplæring i å administrere legemidlet.

Kun for engangsbruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon ble det observert en reduksjon i den totale eksponeringen for evolokumab som kan føre til redusert effekt på LDL-C-reduksjonen. Det kan derfor være grunn til grundig overvåking av disse pasientene.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) har ikke blitt studert (se pkt. 5.2). Evolokumab bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### Tørr naturgummi

*Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte*

Kanylehetten på den ferdigfylte sprøyten av glass er fremstilt av tørr naturgummi (et derivat av lateks), som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

*Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn*

Kanylehetten på den ferdigfylte pennen er fremstilt av tørr naturgummi (et derivat av lateks), som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

#### Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Den farmakokinetiske interaksjonen mellom statiner og evolokumab ble undersøkt i de kliniske studiene. Det ble observert en økning på omkring 20 % i clearance av evolokumab hos pasienter som samtidig fikk statiner. Denne økte clearance er delvis mediert av at statiner øker konsentrasjonen av Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9), noe som ikke hadde negativ effekt på evolokumabs farmakodynamiske effekt på lipider. Ingen justering av statindose er nødvendig ved bruk i kombinasjon med evolokumab.

Det har ikke blitt utført studier på farmakokinetisk og farmakodynamisk interaksjon mellom evolokumab og lipidsenkende legemidler andre enn statiner og ezetimib.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av Repatha hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Repatha skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med evolokumab nødvendig.

##### Amming

Det er ukjent om evolokumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Repatha skal avsluttes/avstås fra.

##### Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekten av evolokumab på human fertilitet. Dyrestudier viste ingen effekt på endepunktene for fertilitet ved eksponeringsnivåer i området under konsentrasjonstidskurven (AUC) som var langt høyere enn hos pasienter som fikk evolokumab 420 mg én gang månedlig (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Repatha har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene ved anbefalte doseringer er nasofaryngitt (7,4 %), øvre luftveisinfeksjon (4,6 %), ryggsmertor (4,4 %), artralgi (3,9 %), influensa (3,2 %) og reaksjoner på injeksjonsstedet (2,2 %). Sikkerhetsprofilen i gruppen med homozygot familiær hyperkolesterolemi stemte overens med sikkerhetsprofilen i gruppen med primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi.

## Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i pivotale, kontrollerte kliniske studier, og spontan rapportering, er angitt etter organklasser og frekvens i tabell 1 nedenfor med følgende inndeling: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 1. Bivirkninger**

MedDRA-organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Influenza	Vanlige
	Nasofaryngitt	Vanlige
	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Vanlige
	Hudutslett	Vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Angioødem	Sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Rygg smerter	Vanlige
	Artralgi	Vanlige
	Myalgi	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet <sup>1</sup>	Vanlige
	Influensalignende sykdom	Mindre vanlige

<sup>1</sup>Se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

Sikkerhetsprofilen var stabil mellom forsøkspersoner med LDL-C  $< 0,65$  mmol/l (25 mg/dl) eller  $< 1,03$  mmol/l (40 mg/dl) etter baseline sammenlignet med forsøkspersoner med høyere LDL-C ( $\geq 1,03$  mmol/l [40 mg/dl]) etter baseline, med en median (Q1, Q3) Repatha-eksponering på 84,2 (78,1, 89,8) måneder hos forsøkspersoner som fortsatte med Repatha og 59,8 (52,8, 60,3) måneder hos forsøkspersoner på placebo som gikk over til Repatha i en åpen forlengelsesstudie.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

De hyppigste reaksjonene på injeksjonsstedet var blåmerker, erytem, blødning, smerte og hevelse.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Repatha er fastslått hos barn med heterozygot og homozygot familiær hyperkolesterolemi. En klinisk studie for å evaluere effekten av Repatha ble utført hos 158 barn i alderen  $\geq 10$  til  $< 18$  år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi. Ingen nye sikkerhetsproblemer ble identifisert, og sikkerhetsdataene for denne pediatrik populasjonen var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til produktet hos voksne med heterozygot familiær hyperkolesterolemi. Tjueseks barn med homozygot familiær hyperkolesterolemi har blitt behandlet med Repatha i kliniske studier utført hos pasienter i alderen  $\geq 10$  til  $< 18$  år. Det ble ikke observert noen forskjell i sikkerhet mellom pediatrik og voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi.

### Eldre

Av de 18 546 pasientene som ble behandlet med evolokumab i dobbeltblinde kliniske studier, var 7656 (41,3 %)  $\geq 65$  år, mens 1500 (8,1 %) var  $\geq 75$  år. Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom disse pasientene og yngre pasienter.

## Immunogenitet

I kliniske studier testet 0,3 % av pasientene (48 av 17 992) som ble behandlet med minst én dose av evolokumab, positivt for utvikling av bindende antistoffer. Pasientene som testet positivt for bindende antistoffer i serum ble evaluert ytterligere for nøytraliserende antistoffer, og ingen av pasientene testet positivt for nøytraliserende antistoffer. Tilstedeværelsen av antievolokumabbindende antistoffer påvirket ikke den farmakokinetiske profilen, klinisk respons eller sikkerheten ved evolokumab.

Utviklingen av anti-evolokumab-antistoffer ble ikke påvist i kliniske studier av barn behandlet med Repatha.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det ble ikke observert noen bivirkninger i dyrestudier ved eksponeringer opptil 300 ganger høyere enn hos pasienter som får 420 mg evolokumab én gang månedlig.

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av evolokumab. Ved eventuell overdose bør pasienten få symptomatisk behandling, og støttende tiltak bør iverksettes etter behov.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: lipid-modifiserende midler, andre lipid-modifiserende midler. ATC-kode: C10AX13

#### Virkningsmekanisme

Evolokumab bindes selektivt til PCSK9 og motvirker at fritt PCSK9 binder seg til Low Density Lipoprotein-reseptoren (LDLR) på overflaten til levercellen, og hindrer dermed PCSK9-mediert LDLR-nedbryting. Økt LDLR-nivå i leveren resulterer i reduksjon av LDL-kolesterol (LDL-C) i serum.

#### Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier reduserte evolokumab ubundet PCSK9, LDL-C, TC, ApoB, ikke HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a), og økte HDL-C og ApoA1 hos pasienter med primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi.

Én enkelt subkutan administrasjon av 140 mg eller 420 mg evolokumab resulterte i en maksimal hemming av fritt, ubundet PCSK9 innen 4 timer, etterfulgt av reduksjon i LDL-C, som nådde et gjennomsnittlig bunnivå i responsen etter henholdsvis 14 og 21 dager. Endringene i ubundet PCSK9 og lipoproteiner i serum var reversible ved seponering av evolokumab. Det ble ikke observert noen økning i ubundet PCSK9 eller LDL-C i forhold til baseline under utvasking av evolokumab, noe som tyder på at kompensierende mekanismer for å øke produksjonen av PCSK9 og LDL-C ikke inntreffer under behandling.

Subkutane regimer med 140 mg annenhver uke og 420 mg én gang månedlig var ekvivalente når det gjaldt gjennomsnittlig senkning av LDL-C (gjennomsnittet av uke 10 og 12), og resulterte i -72 %

til -57 % fra baseline sammenlignet med placebo. Behandling med evolokumab førte til en tilsvarende reduksjon i LDL-C ved bruk alene eller i kombinasjon med annen lipidsenkende behandling.

### Klinisk effekt ved primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi

En reduksjon i LDL-C på omkring 55–75 % ble oppnådd med evolokumab allerede i uke 1 og ble opprettholdt ved langsiktig behandling. Maksimal respons ble generelt oppnådd i løpet av 1–2 uker etter dosering med 140 mg annenhver uke og 420 mg én gang månedlig. Evolokumab hadde effekt i alle undergrupper sammenlignet med placebo og ezetimib, uten at det ble observert noen merkbare forskjeller mellom undergruppene, f.eks. når det gjaldt alder, rase, kjønn, region, kroppsmasseindeks, risiko i henhold til National Cholesterol Education Program, nåværende røykestatus, risikofaktorer for koronar hjertesykdom (CHD) ved baseline, kjent prematur CHD i familien, status for glukosetoleranse (dvs. diabetes mellitus type 2, metabolsk syndrom, eller ingen av disse), hypertensjon, statindose og intensitet, ubundet PCSK9 ved baseline, LDL-C ved baseline og TG ved baseline.

Hos 80–85 % av alle pasienter med primær hyperlipidemi behandlet med én av dosene viste evolokumab en reduksjon på  $\geq 50$  % i LDL-C ved gjennomsnittet av uke 10 og 12. Opptil 99 % av pasientene behandlet med én av dosene med evolokumab oppnådde en LDL-C på  $< 2,6$  mmol/l, og opptil 95 % oppnådde en LDL-C  $< 1,8$  mmol/l ved gjennomsnittet av uke 10 og 12.

### Kombinasjon med et statin og statin sammen med andre lipidsenkende behandlinger

LAPLACE-2 var en internasjonal, dobbeltblindet, randomisert, 12 ukers multisenterstudie av 1896 pasienter med primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi, som ble randomisert til å få evolokumab i kombinasjon med statiner (rosuvastatin, simvastatin eller atorvastatin). Evolokumab ble sammenlignet med placebo i rosuvastatin og simvastatingruppene og med placebo og ezetimib i atorvastatingruppen.

Repatha gav en signifikant reduksjon av LDL-C fra baseline til gjennomsnittet av uke 10 og 12 sammenlignet med placebo i rosuvastatin- og simvastatin-gruppene, og sammenlignet med placebo og ezetimib for atorvastatin-gruppen ( $p < 0,001$ ). Repatha gav en signifikant reduksjon av TC, ApoB, ikke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a) og økte HDL-C fra baseline til gjennomsnittet av uke 10 og 12, sammenlignet med placebo for rosuvastatin- og simvastatin-gruppene ( $p < 0,05$ ), og gav en signifikant reduksjon av TC, ApoB, ikke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 og Lp(a), sammenlignet med placebo og ezetimib for atorvastatin-gruppen ( $p < 0,001$ ) (se tabell 2 og 3).

RUTHERFORD-2 var en internasjonal, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert 12-ukers multisenterstudie av 329 pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi som fikk lipidsenkende behandling. Repatha gav en signifikant reduksjon av LDL-C fra baseline til gjennomsnittet av uke 10 og 12 sammenlignet med placebo ( $p < 0,001$ ). Repatha gav en signifikant reduksjon av TC, ApoB, ikke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a), og økte HDL-C og ApoA1 fra baseline til gjennomsnittet av uke 10 og 12 sammenlignet med placebo ( $p < 0,05$ ) (se tabell 2).

**Tabell 2. Behandlingseffekt av evolokumab sammenlignet med placebo hos pasienter med primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi – gjennomsnittlig endring i prosent fra baseline til gjennomsnittet av uke 10 og 12 (% , 95 % KI)**

Studie	Dose-regime	LDL-C (%)	Ikke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo-A1 (%)	TC/HDL-C-forhold %	ApoB/ApoA1-forhold %
LAPLACE-2 (HMD) (sammenslåtte rosuvastatin-, simvastatin- og atorvastatin-grupper)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 <sup>b</sup> (-75, -69)	-60 <sup>b</sup> (-63, -58)	-56 <sup>b</sup> (-58, -53)	-41 <sup>b</sup> (-43, -39)	-30 <sup>b</sup> (-35, -25)	-18 <sup>b</sup> (-23, -14)	6 <sup>b</sup> (4,8)	-17 <sup>b</sup> (-22, -13)	3 <sup>b</sup> (1,5)	45 <sup>b</sup> (-47, -42)	-56 <sup>b</sup> (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 <sup>b</sup> (-73, -65)	-60 <sup>b</sup> (-63, -57)	-56 <sup>b</sup> (-58, -53)	-40 <sup>b</sup> (-42, -37)	-27 <sup>b</sup> (-31, -24)	-22 <sup>b</sup> (-28, -17)	8 <sup>b</sup> (6,10)	-23 <sup>b</sup> (-28, -17)	5 <sup>b</sup> (3,7)	-46 <sup>b</sup> (-48, -43)	-58 <sup>b</sup> (-60, -55)



Studie	Dose-regime	LDL-C (%)	Ikke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo-A1 (%)	TC/HDL-C-forhold %	ApoB/ApoA1-forhold %
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 <sup>b</sup> (-67, -55)	-56 <sup>b</sup> (-61, -51)	-49 <sup>b</sup> (-54, -44)	-42 <sup>b</sup> (-46, -38)	-31 <sup>b</sup> (-38, -24)	-22 <sup>b</sup> (-29, -16)	8 <sup>b</sup> (4,12)	-22 <sup>b</sup> (-29, -15)	7 <sup>a</sup> (3,12)	-47 <sup>b</sup> (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 <sup>b</sup> (-72, -61)	-60 <sup>b</sup> (-65, -55)	-55 <sup>b</sup> (-60, -50)	-44 <sup>b</sup> (-48, -40)	-31 <sup>b</sup> (-38, -24)	-16 <sup>b</sup> (-23, -8)	9 <sup>b</sup> (5,14)	-17 <sup>b</sup> (-24, -9)	5 <sup>a</sup> (1,9)	-49 <sup>b</sup> (-54, -44)	-56 <sup>b</sup> (-61, -50)

Forklaring: Q2W = én gang annenhver uke, QM = én gang månedlig, HMD = Primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi, HeFH = Heterozygot familiær hyperkolesterolemi, <sup>a</sup> p-verdi < 0,05 ved sammenligning med placebo, <sup>b</sup> p-verdi < 0,001 ved sammenligning med placebo.

### Statin-intolerante pasienter

GAUSS-2 var en internasjonal, dobbeltblindet, randomisert, ezetimibkontrollert 12-ukers multisenterstudie av 307 pasienter som var statin-intolerante eller ute av stand til å tåle en effektiv dose av et statin. Repatha gav en signifikant reduksjon i LDL-C sammenlignet med ezetimib (p < 0,001). Repatha gav en signifikant reduksjon av TC, ApoB, ikke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 og Lp(a), fra baseline til gjennomsnittet av uke 10 og 12 sammenlignet med ezetimib (p < 0,001) (se tabell 3).

### Behandling i fravær av et statin

MENDEL-2 var en internasjonal, dobbeltblindet, randomisert, placebo- og ezetimib-kontrollert 12-ukers multisenterstudie av Repatha hos 614 pasienter med primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi. Repatha gav en signifikant reduksjon av LDL-C fra baseline til gjennomsnittet av uke 10 og 12 sammenlignet med både placebo og ezetimib (p < 0,001). Repatha gav en signifikant reduksjon av TC, ApoB, ikke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 og Lp(a), fra baseline til gjennomsnittet av uke 10 og 12 sammenlignet med både placebo og ezetimib (p < 0,001) (se tabell 3).

**Tabell 3. Behandlingseffekt av evolokumab sammenlignet med ezetimib hos pasienter med primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi – gjennomsnittlig endring i prosent fra baseline til gjennomsnittet av uke 10 og 12 (% , 95 % KI)**

Studie	Dose-regime	LDL-C (%)	Ikke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo-A1 (%)	TC/HDL-C-forhold %	ApoB/ApoA1-forhold %
LAPLACE-2 (HMD) (sammenslåtte atorvastatin-grupper)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 <sup>c</sup> (-50, -37)	-34 <sup>c</sup> (-39, -30)	-34 <sup>c</sup> (-38, -30)	-23 <sup>c</sup> (-26, -19)	-30 <sup>c</sup> (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 <sup>c</sup> (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 <sup>c</sup> (4, 9)	-27 <sup>c</sup> (-30, -23)	-38 <sup>c</sup> (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 <sup>c</sup> (-51, -40)	-39 <sup>c</sup> (-43, -34)	-40 <sup>c</sup> (-44, -36)	-25 <sup>c</sup> (-29, -22)	-33 <sup>c</sup> (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 <sup>c</sup> (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 <sup>c</sup> (2, 11)	-30 <sup>c</sup> (-34, -26)	-42 <sup>c</sup> (-47, -38)
GAUSS-2 (statinintolerante)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 <sup>b</sup> (-44, -33)	-32 <sup>b</sup> (-36, -27)	-32 <sup>b</sup> (-37, -27)	-24 <sup>b</sup> (-28, -20)	-24 <sup>b</sup> (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 <sup>a</sup> (2, 9)	-27 <sup>b</sup> (-32, -23)	-35 <sup>b</sup> (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 <sup>b</sup> (-44, -35)	-35 <sup>b</sup> (-39, -31)	-35 <sup>b</sup> (-40, -30)	-26 <sup>b</sup> (-30, -23)	-25 <sup>b</sup> (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 <sup>b</sup> (-35, -25)	-36 <sup>b</sup> (-42, -31)
MENDEL-2 (behandling i fravær av et statin)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 <sup>b</sup> (-44, -37)	-36 <sup>b</sup> (-39, -32)	-34 <sup>b</sup> (-37, -30)	-25 <sup>b</sup> (-28, -22)	-22 <sup>b</sup> (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 <sup>a</sup> (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 <sup>b</sup> (-32, -26)	-35 <sup>b</sup> (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 <sup>b</sup> (-44, -37)	-35 <sup>b</sup> (-38, -33)	-35 <sup>b</sup> (-38, -31)	-25 <sup>b</sup> (-28, -23)	-20 <sup>b</sup> (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 <sup>a</sup> (1, 7)	-28 <sup>b</sup> (-31, -24)	-37 <sup>b</sup> (-41, -32)

Forklaring: Q2W = én gang annenhver uke, QM = én gang månedlig, HMD = Primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi, <sup>a</sup> p-verdi < 0,05 ved sammenligning med ezetimib, <sup>b</sup> p-verdi < 0,001 ved sammenligning med ezetimib, <sup>c</sup> nominell p-verdi < 0,001 ved sammenligning med ezetimib.

## Langtidseffekt ved primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi

DESCARTES var en internasjonal, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert 52-ukers multisenterstudie av 901 pasienter med hyperlipidemi som fikk diett alene, atorvastatin, eller en kombinasjon av atorvastatin og ezetimib. Repatha 420 mg én gang månedlig gav en signifikant reduksjon i LDL-C fra baseline i uke 52 sammenlignet med placebo ( $p < 0,001$ ). Behandlingseffekten ble opprettholdt i 1 år, vist ved reduksjon i LDL-C fra uke 12 til uke 52. Reduksjonen i LDL-C fra baseline i uke 52 sammenlignet med placebo var sammenfallende for alle lipidsenkende bakgrunnsbehandlinger, optimert for LDL-C og kardiovaskulær risiko.

Repatha gav en signifikant reduksjon av TC, ApoB, ikke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a), og økte HDL-C og ApoA1 i uke 52 sammenlignet med placebo ( $p < 0,001$ ) (se tabell 4).

**Tabell 4. Behandlingseffekt av evolokumab sammenlignet med placebo hos pasienter med primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi – gjennomsnittlig endring i prosent fra baseline til uke 52 (%), 95 % KI**

Studie	Dose-regime	LDL-C (%)	Ikke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-forhold %	ApoB/ApoA1-forhold %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59 <sup>b</sup> (-64, -55)	-50 <sup>b</sup> (-54, -46)	-44 <sup>b</sup> (-48, -41)	-33 <sup>b</sup> (-36, -31)	-22 <sup>b</sup> (-26, -19)	-29 <sup>b</sup> (-40, -18)	5 <sup>b</sup> (3, 8)	-12 <sup>b</sup> (-17, -6)	3 <sup>a</sup> (1, 5)	-37 <sup>b</sup> (-40, -34)	-46 <sup>b</sup> (-50, -43)

Forklaring: QM = én gang månedlig, <sup>a</sup> nominell p-verdi  $< 0,001$  ved sammenligning med placebo, <sup>b</sup> p-verdi  $< 0,001$  ved sammenligning med placebo.

OSLER og OSLER-2 var to randomiserte, kontrollerte, åpne forlengelsesstudier som skal vurdere den langsiktige sikkerheten og effekten av Repatha hos pasienter som gjennomførte behandling i en "hovedstudie". I hver av forlengelsesstudiene ble pasientene randomisert 2:1 til å motta enten Repatha pluss standardbehandling (evolokumab-gruppen) eller kun standardbehandling (kontrollgruppen) i det første året av studien. Ved utgangen av det første året (uke 52 i OSLER og uke 48 i OSLER-2) gikk pasientene over i perioden der alle fikk Repatha, og der alle pasienter fikk åpen Repatha i enten ytterligere 4 år (OSLER) eller i 2 år (OSLER-2).

Til sammen 1324 pasienter ble inkludert i OSLER. Repatha 420 mg én gang månedlig gav en signifikant reduksjon i LDL-C fra baseline i uke 12 og uke 52 sammenlignet med kontrollgruppen (nominell  $p < 0,001$ ). Behandlingseffekten ble opprettholdt i 272 uker, demonstrert ved reduksjon i LDL-C fra uke 12 i hovedstudien til uke 260 i den åpne forlengelsesstudien. Til sammen 3681 pasienter ble inkludert i OSLER-2. Repatha gav en signifikant reduksjon i LDL-C fra baseline i uke 12 og uke 48 sammenlignet med kontrollgruppen (nominell  $p < 0,001$ ). Behandlingseffekten ble opprettholdt, som demonstrert ved reduksjon i LDL-C fra uke 12 til uke 104 i den åpne forlengelsesstudien. Repatha gav en signifikant reduksjon av TC, ApoB, ikke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a), og økte HDL-C og ApoA1 fra baseline til uke 52 i OSLER og til uke 48 i OSLER-2 sammenlignet med kontrollgruppen (nominell  $p < 0,001$ ). LDL-C og andre lipidparametere gikk tilbake til baseline-nivåer i løpet av 12 uker etter seponering av Repatha i starten av OSLER eller OSLER-2, uten bevis for noen rebound-effekt.

TAUSSIG var en multisenter, åpen, 5-års forlengelsesstudie for å vurdere den langsiktige sikkerheten og effekten av Repatha, som tillegg til andre lipidsenkende behandlinger, hos pasienter med alvorlig familiær hyperkolesterolemi (FH), inkludert homozygot familiær hyperkolesterolemi. Til sammen 194 pasienter med alvorlig familiær hyperkolesterolemi (ikke-HoFH) og 106 pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi ble inkludert i TAUSSIG. Alle pasientene i studien ble i starten behandlet med Repatha 420 mg én gang månedlig, bortsett fra dem som fikk lipidaferese ved inkludering i studien, som begynte med Repatha 420 mg én gang annenhver uke. Dosefrekvensen til pasienter som ikke fikk aferese, kunne titreres opp til 420 mg én gang annenhver uke basert på

LDL-C-respons og PCSK9-nivå. Langsiktig bruk av Repatha viste en vedvarende behandlingseffekt dokumentert ved redusert LDL-C hos pasienter med alvorlig familiær hyperkolesterolemi (ikke-HoFH) (se tabell 5).

Endringer i andre lipidparametere (TC, ApoB, ikke-HDL-C, TC/HDL-C og ApoB/ApoA1) viste også en vedvarende effekt av langsiktig administrasjon av Repatha hos pasienter med alvorlig familiær hyperkolesterolemi (ikke HoFH).

**Tabell 5. Effekten av evolokumab på LDL-C hos pasienter med alvorlig familiær hyperkolesterolemi (ikke-HoFH) – gjennomsnittlig endring i prosent fra baseline til OLE uke 216 (og tilhørende 95 % KI)**

Pasientgruppe (N)	OLE uke 12 (n = 191)	OLE uke 24 (n = 191)	OLE uke 36 (n = 187)	OLE uke 48 (n = 187)	OLE uke 96 (n = 180)	OLE uke 144 (n = 180)	OLE uke 192 (n = 147)	OLE uke 216 (n = 96)
Alvorlig FH (ikke-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)

Forklaring: OLE = åpen forlengelsesstudie (open-label extension), N (n) = Antall evaluerbare pasienter (N) og pasienter med observerte LDL-C-verdier ved spesifikt avtalt besøk (n) i den endelige analysegruppen med alvorlig familiær hyperkolesterolemi (ikke-HoFH).

#### Behandling av heterozygot familiær hyperkolesterolemi hos barn

HAUSER-RCT var en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet, 24-ukers multisenterstudie med parallellgruppe av 158 barn i alderen 10 til < 18 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi. Pasientene måtte følge en fettfattig diett og ha mottatt optimalisert lipidsenkende bakgrunnsterapi (statin ved optimal dose, som ikke krever opptitrering). Registrerte pasienter ble randomisert i et 2:1-forhold for å motta 24 ukers subkutan 420 mg Repatha eller placebo en gang i måneden.

Det primære effektpunktet i denne studien var prosentendring fra baseline til uke 24 i LDL-C. Forskjellen mellom Repatha og placebo i gjennomsnittlig prosentendring i LDL-C fra grunnlinje til uke 24 var 38 % (95 % KI: 45 %, 31 %;  $p < 0,0001$ ). Minste kvadraters gjennomsnittlige (standardfeil, SE) reduksjon ( $p < 0,0001$ ) i LDL-C fra baseline i uke 24 var 44 % (2 %) i Repatha-gruppen og 6 % (3 %) i placebogrupper. Gjennomsnittlige absolutte LDL-C-verdier i uke 24 var 104 mg/dl i Repatha-gruppen og 172 mg/dl i placebogrupper. Reduksjoner i LDL-C ble observert ved den første vurderingen etter baseline på tidspunktet i uke 12 og ble opprettholdt gjennom hele studien.

Det sekundære endepunktet for denne studien var gjennomsnittlig endring i prosent fra baseline til uke 22 og 24 i LDL-C, der uke 22 gjenspeiler toppen og uke 24 bunnen av intervallet med subkutan dosering én gang per måned, og gir informasjon om den gjennomsnittlige effekten av Repatha-terapi gjennom hele doseringsintervallet. Minste kvadraters gjennomsnittlige behandlingsforskjell mellom Repatha og placebo i gjennomsnittlig prosentendring i LDL-C fra baseline til gjennomsnittet av uke 22 og uke 24 var 42 % (95 % KI: 48 %, 36 %;  $p < 0,0001$ ). Flere resultater finnes i tabell 6.

**Tabell 6. Behandlingseffekt av Repatha sammenlignet med placebo hos barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi – gjennomsnittlig endring i prosent fra baseline til uke 24 (% , 95 % KI)**

Studie	Doseregime	LDL-C (%)	Ikke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/HDL-C-forhold (%)	ApoB/ApoA1-forhold (%)
HAUSER-RCT (HeFH-pediatrike pasienter)	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 = månedlig (subkutan); KI = konfidensintervall; LDL-C = lipoproteinkolesterol med lav tetthet; HDL-C = lipoproteinkolesterol med høy tetthet; ApoB = apolipoprotein B; ApoA1 = apolipoprotein A1, TC = totalt kolesterol  
 Alle justerte p-verdier < 0,0001  
 N = antall pasienter randomisert og dosert i hele analysesettet.

HAUSER-OLE var en åpen, enkeltarmet, 80-ukers multisenterstudie av Repatha hos 150 pediatriske pasienter i alderen 10 til 17 år med HeFH som var videreført fra HAUSER-RCT, og som inkluderte 13 *de novo* pediatriske HoFH-pasienter. Pasientene måtte følge en fettfattig diett og motta lipidsenkende behandling i bakgrunnen. Alle HeFH-pasientene i denne studien fikk 420 mg Repatha subkutan én gang i måneden (median eksponeringsvarighet: 18,4 måneder). Gjennomsnittlig (SE) prosentendring for beregnet LDL-C fra baseline var: -44,4 % (1,7 %) ved uke 12, -41,0 % (2,1 %) ved uke 48 og -35,2 % (2,5 %) ved uke 80.

Gjennomsnittlig (SE) prosentendring fra baseline til uke 80 for andre lipiddepunkter var: -32,1 % (2,3 %) ikke-HDL-C, -25,1 % (2,3 %) ApoB, -28,5 % (2,0 %) TC/HDL-C-forhold, -30,3 % (2,2 %) ApoB/ApoA1-forhold og -24,9 % (1,9 %) TC.

### Behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

TESLA var en internasjonal, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert 12-ukers multisenterstudie av 49 pasienter i alderen 12 til 65 år med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Repatha 420 mg én gang månedlig som tillegg til andre lipidsenkende behandlinger (f.eks. statiner, gallesyrebindere) gav en signifikant reduksjon av LDL-C og ApoB i uke 12 sammenlignet med placebo (p < 0,001) (se tabell 7). Endringer i andre lipidparametere (TC, ikke-HDL-C, TC/HDL-C og ApoB/ApoA1) demonstrerte også behandlingseffekt av Repatha hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi.

**Tabell 7. Behandlingseffekt av evolokumab sammenlignet med placebo hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi – gjennomsnittlig endring i prosent fra baseline til uke 12 (%), 95 % KI)**

Studie	Dose-regime	LDL-C (%)	Ikke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C-forhold %	ApoB/ApoA1-forhold %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 <sup>b</sup> (-45, -19)	-30 <sup>a</sup> (-42, -18)	-23 <sup>b</sup> (-35, -11)	-27 <sup>a</sup> (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, 16)	-26 <sup>a</sup> (-38, -14)	-28 <sup>a</sup> (-39, -17)

Forklaring: HoFH = homozygot familiær hyperkolesterolemi, QM = én gang månedlig, <sup>a</sup> nominell p-verdi < 0,001 ved sammenligning med placebo, <sup>b</sup> p-verdi < 0,001 ved sammenligning med placebo.

### Langtidseffekt ved homozygot familiær hyperkolesterolemi

I TAUSSIG demonstrerte langtidsbruk av Repatha en vedvarende behandlingseffekt, dokumentert ved en reduksjon av LDL-C på omkring 20–30 % hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi som ikke fikk aferese, og omkring 10–30 % hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi som fikk aferese (se tabell 8). Endringer i andre lipidparametere (TC, ApoB, ikke-HDL-C, TC/HDL-C og ApoB/ApoA1) demonstrerte også en vedvarende effekt av langtidsadministrasjon av Repatha hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Reduksjonene i LDL-C og endringer i andre lipidparametere hos 14 unge pasienter (i alderen ≥ 12 til < 18 år) med homozygot familiær hyperkolesterolemi kan sammenlignes med det som er sett i den totale pasientpopulasjonen med homozygot familiær hyperkolesterolemi.

**Tabell 8. Effekten av evolokumab på LDL-C hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi – gjennomsnittlig endring i prosent fra baseline til OLE uke 216 (og tilhørende 95 % KI)**

Pasient gruppe (N)	OLE uke 12	OLE uke 24	OLE uke 36	OLE uke 48	OLE uke 96	OLE uke 144	OLE uke 192	OLE uke 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)
Ikke-aferease (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)
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)

Forklaring: OLE = åpen forlengelsesstudie. N (n) = Antall evaluerbare pasienter (N) og pasienter med observert LDL-verdier ved forhåndsdefinerte studiebesøk (n) i den endelige analysegruppen med HoFH.

HAUSER-OLE var en åpen, enkeltarmet, 80-ukers multisenterstudie av 12 studiedeltakere med HoFH for å evaluere sikkerhet, toleranse og effekt av Repatha for reduksjon av LDL-C hos pediatriske pasienter fra  $\geq 10$  til  $< 18$  år med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Pasientene måtte følge en fettfattig diett og motta lipidsenkende behandling i bakgrunnen. Alle pasientene i studien fikk 420 mg Repatha subkutan én gang i måneden. Median (Q1, Q3) LDL-C ved baseline var 398 (343, 475) mg/dl. Median (Q1, Q3) prosentendring i LDL-C fra baseline til uke 80 var  $-14\%$  ( $-41, 4$ ). Reduksjoner i LDL-C ble observert ved den første vurderingen i uke 12 og ble opprettholdt gjennom hele studien, median (Q1, Q3) reduksjoner mellom  $12\%$  ( $-3, 32$ ) og  $15\%$  ( $-4, 39$ ). Flere resultater finnes i tabell 9.

**Tabell 9. Behandlingseffekter av evolokumab sammenlignet med placebo hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi – median (Q1, Q3) prosentendring fra baseline til uke 80**

Studie	Doseregime	LDL-C (%)	Ikke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC/HDL-C-forhold (%)	ApoB/Apo A1-forhold (%)
HAUSER-OLE (HoFH pediatriske pasienter)	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 = månedlig (subkutan); LDL-C = lipoproteinkolesterol med lav tetthet; HDL-C = lipoproteinkolesterol med høy tetthet; ApoB = apolipoprotein B; ApoA1 = apolipoprotein A1, TC = totalt kolesterol  
N = antall pasienter randomisert og dosert i hele analysesettet.

#### Effekt på aterosklerotisk sykdomsbyrde

Effekten av Repatha 420 mg én gang månedlig på aterosklerotisk sykdomsbyrde, målt ved intravaskulær ultralyd, ble evaluert i en 78 uker lang dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie med 968 pasienter med koronararteriesykdom og stabil, optimal statinbehandling i bunn. Repatha reduserte både prosent ateromvolum (PAV;  $1,01\%$  [95 % KI 0,64, 1,38],  $p < 0,0001$ ) og totalt ateromvolum (TAV;  $4,89\text{ mm}^3$  [95 % KI 2,53, 7,25],  $p < 0,0001$ ) sammenlignet med placebo. Aterosklerotisk regresjon ble observert hos  $64,3\%$  (95 % KI 59,6, 68,7) og  $47,3\%$  (95 % KI 42,6, 52,0) av pasientene som fikk henholdsvis Repatha eller placebo, ved måling av PAV. Ved måling av TAV ble det observert aterosklerotisk regresjon hos  $61,5\%$  (95 % KI 56,7, 66,0) og  $48,9\%$  (95 % KI 44,2, 53,7) av pasientene som fikk henholdsvis Repatha eller placebo. Sammenhengen mellom reduksjon av aterosklerotisk sykdom og kardiovaskulære hendelser ble ikke undersøkt i studien.

## Effekt på koronar aterosklerotisk plakk morfologi

Effektene av Repatha 420 mg én gang per måned på koronare aterosklerotiske plakk som vurdert ved optisk koherenstomografi (OCT), ble evaluert i en 52-ukers dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie som omfattet voksne pasienter og startet innen 7 dager etter akutt koronarsyndrom uten ST-segmentelevation (NSTEMI) på maksimalt tolerert statinbehandling. For det primære endepunktet, som hadde absolutt endring i minimal FCT (fibrøs kapseltykkelse) i et matchet arteriesegment fra baseline, økte minste kvadraters (LS) gjennomsnitt (95 % KI) fra baseline med 42,7 µm (32,4, 53,1) i Repatha-gruppen og 21,5 µm (10,9, 32,1) i placebogruppen, ytterligere 21,2 µm (4,7, 37,7) sammenlignet med placebo (p = 0,015; 38 % forskjell (p = 0,041)). De rapporterte sekundære funnene viser behandlingsforskjeller, herunder en endring i gjennomsnittlig minimal FCT (økning 32,5 µm (12,7, 52,4); p = 0,016) og absolutt endring i maksimal lipidbue (-26° (-49,6, -2,4); p = 0,041).

## Reduksjon av kardiovaskulær risiko hos voksne med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom

Repatha endepunktstudie (FOURIER) var en randomisert, hendelsesdrevet, dobbeltblind studie med 27 564 personer i alderen 40 til 86 år (gjennomsnittsalder på 62,5 år) med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom. 81 % hadde hatt en tidligere hendelse med hjerteinfarkt, 19 % hadde hatt en tidligere hendelse med slag, og 13 % hadde perifer arteriesykdom. Over 99 % av pasientene stod på statin med moderat til høy intensitet og minst ett annet kardiovaskulært legemiddel, f.eks. platehemmende midler, betablokkere, angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hemmere eller angiotensin-reseptorblokkere. Median (Q1, Q3) LDL-C ved baseline var 2,4 mmol/l (2,1, 2,8). Absolutt CV-risiko var balansert mellom behandlingsgruppene. I tillegg til indekshendelsen hadde alle pasientene minst 1 større eller 2 mindre CV-risikofaktorer, 80 % hadde hypertensjon, 36 % hadde diabetes mellitus, og 28 % røykte daglig. Pasientene ble randomisert 1:1 til enten Repatha (140 mg annenhver uke eller 420 mg én gang månedlig) eller tilsvarende placebo. Gjennomsnittlig varighet av pasientoppfølgingen var 26 måneder.

Det ble observert en betydelig reduksjon i LDL-C i løpet av studien, med en oppnådd median LDL-C i området 0,8 til 0,9 mmol/l ved hver vurdering. 25 % av pasientene oppnådde en LDL-C-konsentrasjon på under 0,5 mmol/l. Til tross for de svært lave LDL-C-nivåene som ble oppnådd, ble det ikke observert noen nye sikkerhetsproblemer (se pkt. 4.8), og hyppigheten av nye diabetestilfeller og kognitive hendelser var sammenlignbar hos pasienter som oppnådde LDL-C-nivåer < 0,65 mmol/l, og de med høyere LDL-C.

Repatha førte til en betydelig reduksjon i risikoen for kardiovaskulære hendelser, definert ved det kombinerte primære endepunktet; tid til første CV-dødsfall, hjerteinfarkt, slag, koronar revaskularisering eller sykehusinnleggelse for ustabil angina (se tabell 10); Kaplan-Meier-kurvene for det primære og viktigste sekundære kombinerte endepunktet skilte lag ved omtrent 5 måneder (se figur 1 for Kaplan-Meier-kurven over MACE for tre år). Den relative risikoen for sammensatt MACE (CV-død, hjerteinfarkt eller slag) ble betydelig redusert med 20 %. Behandlingseffekten var konsistent i alle undergrupper (inkludert alder, sykdomstype, LDL-C ved baseline, statinintensitet ved baseline, ezetimib-bruk og diabetes) og drevet av en reduksjon i risikoen for hjerteinfarkt, slag og koronar revaskularisering. Det ble ikke observert noen signifikante forskjeller i kardiovaskulær mortalitet eller total mortalitet (alle årsaker), men studien var ikke utformet for å registrere en slik forskjell.

**Tabell 10. Effekt av evolokumab på større kardiovaskulære hendelser**

	<b>Placebo</b> (N = 13 780) n (%)	<b>Evolokumab</b> (N = 13 784) n (%)	<b>Hasardrate<sup>a</sup></b> (95 % KI)	<b>p-verdi<sup>b</sup></b>
MACE+ (sammensatt av MACE, koronar revaskularisering eller sykehusinnleggelse for ustabil angina)	1563 (11,34)	1344 (9,75)	0,85 (0,79, 0,92)	< 0,0001
MACE (sammensatt av CV-død, hjerteinfarkt eller slag)	1013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73, 0,88)	< 0,0001

	Placebo (N = 13 780) n (%)	Evolokumab (N = 13 784) n (%)	Hasardrate <sup>a</sup> (95 % KI)	p-verdi <sup>b</sup>
Kardiovaskulær død	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88, 1,25)	0,62
Mortalitet, alle årsaker	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91, 1,19)	0,54
Hjerteinfarkt (fatalt/ikke-fatalt)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65, 0,82)	< 0,0001 <sup>c</sup>
Slag (fatalt/ikke-fatalt) <sup>d</sup>	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0101 <sup>c</sup>
Koronar revaskularisering	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71, 0,86)	< 0,0001 <sup>c</sup>
Sykehusinnleggelse for ustabil angina <sup>e</sup>	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82, 1,18)	0,89

<sup>a</sup> Basert på en Cox-modell stratifisert i henhold til stratifiseringsfaktorer for randomisering samlet inn via Interactive Voice Response System (IVRS).

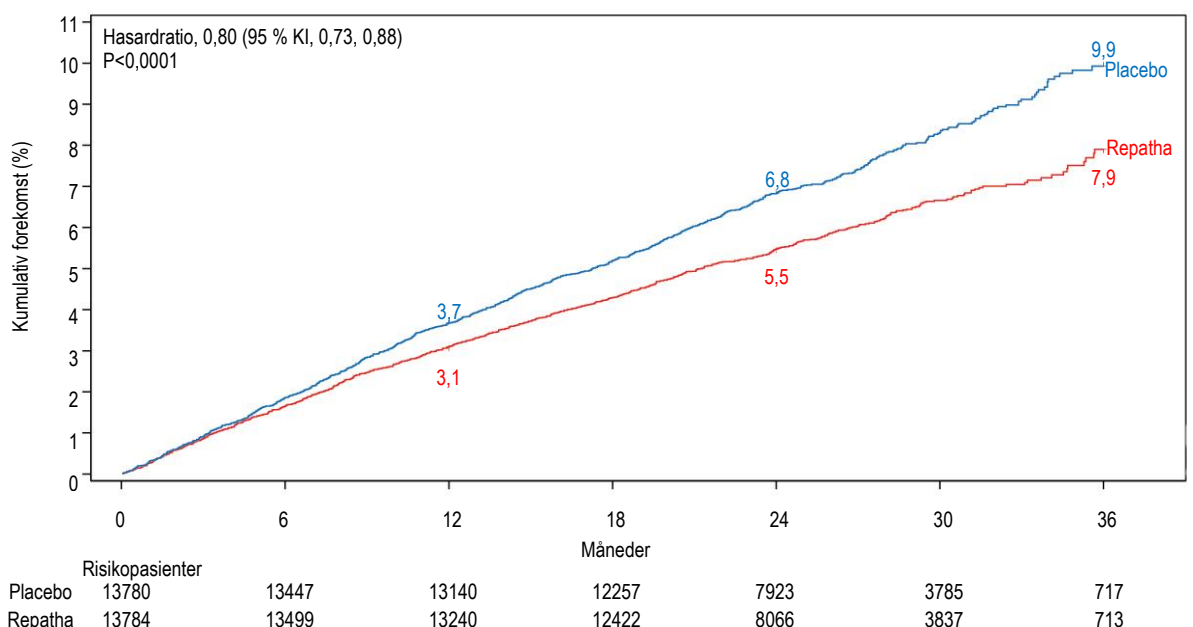
<sup>b</sup> 2-sidig log-rank-test stratifisert i henhold til stratifiseringsfaktorer for randomisering samlet inn via IVRS.

<sup>c</sup> Nominell signifikans.

<sup>d</sup> Behandlingseffekten på hjerneslag ble drevet av redusert risiko for iskemisk slag. Det var ingen effekt på hemorragisk slag eller slag av ikke-klassifiserbar årsak.

<sup>e</sup> Vurderingen av tid til sykehusinnleggelse for ustabil angina var *ad-hoc*.

**Figur 1. Tid til en MACE-hendelse (kombinert endepunkt, enten CV-død, hjerteinfarkt eller slag), Kaplan-Meier for 3 år**



FOURIER-OLE (studie 1 og studie 2) besto av to åpne, enkeltarmede, multisenter forlengelsesstudier for å evaluere langtids sikkerhet, toleranse og effekt av Repatha hos pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom som fullførte FOURIER-studien. Påmeldte pasienter mottok Repatha 140 mg hver 2. uke eller 420 mg én gang i måneden i ca. 5 år og fortsatte med moderat- (22,2 %) eller høyintensitets (74,8 %) bakgrunnsbehandling med statiner. Av de 5 031 pasientene som mottok minst én dose med Repatha i studie 1, mottok 2 499 pasienter Repatha og 2 532 pasienter mottok placebo i FOURIER-studien. Av de 1 599 pasientene som mottok minst én dose med Repatha i studie 2, mottok 854 pasienter Repatha og 745 pasienter mottok placebo i FOURIER-studien. Ved fullføring av studie 1 og studie 2 hadde pasienter randomisert til Repatha i FOURIER-studien, henholdsvis inntil 8,4 år (median 85,4 måneder) og 8,0 år total Repatha-eksponering (median 80,2 måneder) og pasienter randomisert til placebo hadde inntil 5,25 år (median 60,0 måneder) og 4,9 år total Repatha-eksponering (median 55,1 måneder).

I OLE-studie 1 og 2 kombinert oppnådde 72,4 % (n = 4 802) av pasientene en laveste LDL-C < 0,65 mmol/l (25 mg/dl) etter baseline, 87,0 % (n = 5 765) av pasientene oppnådde en LDL-C < 1,03 mmol/l (40 mg/dl), og 11,9 % (n = 792) av pasientene hadde en LDL-C ≥ 1,03 mmol/l

(40 mg/dl) etter baseline. Av de pasientene som oppnådde en lav LDL-C (< 0,65 mmol [25 mg/dl] eller < 1,03 mmol/l [40 mg/dl]) etter baseline, var total forekomst av forsøkspersoner som opplevde behandlingsfremkalt bivirkninger, 80,0 % hos pasienter som oppnådde LDL-C < 0,65 mmol/l (25 mg/dl) og 82,7 % hos pasienter som oppnådde LDL-C < 1,03 mmol/l (40 mg/dl), sammenlignet med 85,0 % av pasienter med LDL-C  $\geq$  1,03 mmol/l (40 mg/dl). Total forekomst av forsøkspersoner som opplevde alvorlige behandlingsfremkalt bivirkninger, var 37,7 % av pasienter som oppnådde LDL-C < 0,65 mmol/l (25 mg/dl) og 40,0 % hos pasienter som oppnådde LDL-C < 1,03 mmol/l (40 mg/dl), sammenlignet med 41,5 % hos pasienter med LDL-C  $\geq$  1,03 mmol/l (40 mg/dl).

Gjennomsnittlig prosentreduksjon fra baseline for LDL-C var stabil under OLE-studieperioden og varierte fra 53,4 % til 59,1 % for studie 1 og 62,5 % til 67,2 % for studie 2, uavhengig av pasientens opprinnelige randomiserte behandlingsgruppe i FOURIER-studien. Dette viser seg å gi en numerisk lavere forekomst av erklært utforskende kardiovaskulære endepunkter for kombinert endepunkt for kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag for pasienter som mottok Repatha i både FOURIER- og FOURIER-OLE-studiene, sammenlignet med pasienter som mottok placebo i FOURIER-studien og Repatha i FOURIER-OLE-studiene.

Generelt ble det ikke identifisert nye sikkerhetsfunn i disse studiene.

### Effekt på LDL-C under akutt fase av akutte koronarsyndromer (ACS)

EVOPACS var en ett-lands, multisenter, dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert, 8-ukers studie av 308 ACS-pasienter som fikk evolokumab administrert på sykehus innen 24 til 72 timer etter presentasjon.

Hvis pasientene ikke fikk statin eller fikk annen statinbehandling enn atorvastatin 40 mg før screening, ble dette stoppet og atorvastatin 40 mg én gang daglig startet. Randomisering ble stratifisert etter studiesenter og forekomst av stabil statinbehandling innen  $\geq$  4 uker før innmelding i studien. De fleste studiedeltakerne (241 [78 %]) fikk ikke stabil statinbehandling i  $\geq$  4 uker før screening, og de fleste (235 [76 %]) var ikke på statin ved baseline. Innen uke 4 fikk 281 (97 %) studiedeltakere høyintensitets statiner. Evolokumab 420 mg én gang månedlig ga en signifikant reduksjon i LDL-C fra baseline til uke 8 sammenlignet med placebo ( $p < 0,001$ ). Gjennomsnittlig (SD) reduksjon i beregnet LDL-C i forhold til baseline ved uke 8 var 77,1 % (15,8 %) i evolokumab-gruppen og 35,4 % (26,6 %) i placebogruppen med en minste kvadraters (LS) gjennomsnittsdifferanse (95 % KI) på 40,7 % (36,2 %, 45,2 %). LDL-C-verdier ved baseline var 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) i evolokumab-gruppen og 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) i placebogruppen. LDL-C-reduksjonene i denne studien var i samsvar med tidligere studier hvor evolokumab ble tilføyd stabil lipidsenkende behandling, som demonstrert av LDL-C-nivåene under behandling ved uke 8 i denne studien (som gjenspeiler steady-state-effekten av høyintensitets statin i begge behandlingsgruppene) på 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) og 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) i henholdsvis evolokumab- pluss atorvastatin-gruppen og placebo- pluss atorvastatin-gruppen.

Effektene av evolokumab i denne pasientpopulasjonen var i samsvar med effektene som er observert i tidligere studier i det kliniske utviklingsprogrammet for evolokumab, og ingen nye sikkerhetsbekymringer ble bemerket.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon og distribusjon

Etter én enkelt subkutan dose på 140 mg eller 420 mg evolokumab administrert til friske voksne, ble median toppkonsentrasjon i serum nådd etter 3–4 dager. Administrasjon av én enkelt subkutan dose på 140 mg resulterte i en gjennomsnittlig  $C_{max}$  (SA) på 13,0 (10,4)  $\mu\text{g/ml}$  og gjennomsnittlig  $AUC_{last}$  (SA) på 96,5 (78,7) dag $\cdot\mu\text{g/ml}$ . Administrasjon av én enkelt subkutan dose på 420 mg resulterte i en gjennomsnittlig  $C_{max}$  (SA) på 46,0 (17,2)  $\mu\text{g/ml}$  og gjennomsnittlig  $AUC_{last}$  (SA) på 842 (333) dag $\cdot\mu\text{g/ml}$ . Tre subkutane 140 mg doser var bioekvivalent til én enkelt subkutan dose på



420 mg. Den absolutte biotilgjengeligheten etter subkutan dosering ble slått fast å være 72 % i farmakokinetiske modeller.

Etter én enkelt intravenøs dose av 420 mg evolokumab, var gjennomsnittlig (SA) distribusjonsvolum ved steady-state anslått å være 3,3 (0,5) l, noe som tyder på at evolokumab har begrenset distribusjon i vev.

### Biotransformasjon

Evolokumab består kun av aminosyrer og karbohydrater som naturlig immunoglobulin, og det er lite sannsynlig at det vil bli eliminert via mekanismer i levermetabolismen. Metabolisme og eliminasjon forventes å følge clearance-veiene for immunoglobulin, noe som medfører nedbryting til små peptider og individuelle aminosyrer.

### Eliminasjon

Evolokumab ble anslått å ha en effektiv halveringstid på 11 til 17 dager.

Hos pasienter med primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi på høy statindose var den systemiske eksponeringen for evolokumab litt lavere enn hos personer på lav til moderat dose av statin (forholdet for  $AUC_{last}$  0,74 [90 % KI 0,29; 1,9]). En økning i clearance på omkring 20 % medieres delvis av at statiner øker konsentrasjonen av PCSK9, noe som ikke hadde negativ effekt på evolokumabs farmakodynamiske effekt på lipider. Farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerte ingen merkbare forskjeller i serumkonsentrasjon av evolokumab hos hyperkolesterolemiske pasienter (ikke-familiær hyperkolesterolemi eller familiær hyperkolesterolemi) som samtidig tok statiner.

### Linearitet/ikke-linearitet

Etter én enkelt intravenøs dose på 420 mg, var gjennomsnittlig (SA) systemisk clearance anslått å være 12 (2) ml/t. I kliniske studier med gjentatt subkutan dosering over 12 uker ble det observert doseproporsjonale økninger i eksponeringen ved doseregimer på 140 mg og høyere. Det ble observert to til tre gangers akkumulering av bunnkonsentrasjonen i serum ( $C_{min}$  (SA) 7,21 (6,6)) etter doser på 140 mg annenhver uke, eller etter doser på 420 mg administrert månedlig ( $C_{min}$  (SA) 11,2 (10,8)), og bunnkonsentrasjonene i serum nådde steady-state etter 12 ukers dosering.

Det ble ikke observert noen tidsavhengige endringer i serumkonsentrasjonene i løpet av en periode på 124 uker.

### Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Data fra de kliniske evolokumab-studiene viste ingen forskjell i de farmakokinetiske egenskapene til evolokumab hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon i forhold til pasienter uten nedsatt nyrefunksjon.

I en klinisk studie av 18 pasienter med enten normal nyrefunksjon (estimert glomerular filtrasjonsrate [eGFR]  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 6), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 6), eller nyresykdom på siste stadium (ESRD) som fikk hemodialyse (n = 6), var eksponeringen for ubundet evolokumab som vurdert av  $C_{max}$  etter 140 mg subkutan enkeltdose, redusert med 30 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og med 45 % hos pasienter med ESRD som fikk hemodialyse. Eksponering som vurdert av  $AUC_{last}$ , ble redusert med omtrent 24 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og omtrent 45 % hos pasienter med ESRD som fikk hemodialyse. Den eksakte mekanismen bak de farmakokinetiske forskjellene er ukjent; imidlertid kunne forskjeller i kroppsvekt ikke forklare disse forskjellene. Noen faktorer, slik som liten prøvestørrelse og stor variabilitet mellom studiedeltakerne, må tas med i betraktningen ved evaluering av resultatene. Farmakodynamikken og sikkerheten til evolokumab hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og ESRD lignet det man ser hos pasienter med normal nyrefunksjon, og det var ingen klinisk

betydningsfulle forskjeller i reduksjonen av LDL-C. Derfor er ingen dosejusteringer nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller ESRD som får hemodialyse.

### Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A). Subkutane engangsdoser av evolokumab 140 mg ble studert hos 8 pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og 8 friske personer. Eksponeringen for evolokumab ble funnet å være omkring 40–50 % lavere enn hos friske personer. PCSK9-nivået ved baseline og graden og tidsforløpet av PCSK9-nøytraliseringen ble imidlertid funnet å være lik hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon og hos friske frivillige. Dette førte til likt tidsforløp og omfang av reduksjonen av absolutt LDL-C. Evolokumab har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 4.4).

### Kroppsvekt

I den farmakokinetiske populasjonsanalysen var kroppsvekt et signifikant kovariat som påvirket bunnkonsentrasjonen av evolokumab, men den hadde ingen påvirkning på reduksjonen av LDL-C. Etter gjentatt subkutan administrasjon av 140 mg annenhver uke, var bunnkonsentrasjonen i uke 12 henholdsvis 147 % høyere og 70 % lavere hos pasienter på 69 og 93 kg enn hos en gjennomsnittspasient på 81 kg. Mindre påvirkning fra kroppsvekt ble sett ved gjentatte subkutane månedlige doser av evolokumab 420 mg.

### Andre spesielle pasientgrupper

Farmakokinetiske populasjonsanalyser tyder på at det ikke er nødvendig med dosejustering med hensyn til alder, rase eller kjønn. De farmakokinetiske egenskapene til evolokumab ble påvirket av kroppsvekt, uten at det hadde noen registrerbar effekt på reduksjonen av LDL-C. Dosejustering er derfor ikke nødvendig på grunnlag av kroppsvekt.

Farmakokinetikken til Repatha ble evaluert hos 103 barn i alderen  $\geq 10$  til  $< 18$  år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HAUSER-RCT). Etter subkutan administrering av 420 mg Repatha én gang i måneden var gjennomsnittlige (SD) nedre serumkonsentrasjoner 22,4 (14,7) mikrog/ml, 64,9 (34,4) mikrog/ml og 25,8 (19,2) mikrog/ml ved henholdsvis uke 12, uke 22 og uke 24.

Farmakokinetikken til Repatha ble evaluert hos 12 pediatriske pasienter i alderen  $\geq 10$  til  $< 18$  år med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HAUSER-OLE). Etter subkutan administrering av 420 mg Repatha én gang i måneden var gjennomsnittlige (SD) nedre serumkonsentrasjoner 20,3 (14,6) mikrog/ml og 17,6 (28,6) mikrog/ml ved henholdsvis uke 12 og uke 80.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Evolokumab var ikke karsinogen hos hamster ved eksponeringer som var langt høyere enn hos pasienter som får evolokumab 420 mg én gang månedlig. Det mutagene potensialet til evolokumab har ikke blitt undersøkt.

Hos hamstere og cynomolgusaper som ble eksponert for langt høyere doser enn pasienter som får evolokumab 420 mg én gang månedlig, ble det ikke observert noen effekt på hann- eller hunddyrenes fertilitet.

Hos cynomolgusaper som ble eksponert for langt høyere doser enn pasienter som får evolokumab 420 mg én gang månedlig, ble det ikke observert noen effekt på embryoføtal eller postnatal utvikling (opptil 6 måneders alder).

Bortsett fra redusert T-celleavhengig antistoffrespons hos cynomolgusaper immunisert med keyhole limpet hemocyanin (KLH) etter 3 måneders behandling med evolokumab, ble det ikke observert noen bivirkninger hos hamster (opptil 3 måneder) og cynomolgusaper (opptil 6 måneder) ved eksponeringer som var langt høyere enn hos pasienter som får evolokumab 420 mg én gang månedlig. Den tiltenkte

farmakologiske effekten av redusert LDL-C og total kolesterol i serum ble observert i disse studiene og var reversibel når behandlingen ble avsluttet.

I kombinasjon med rosuvastatin i 3 måneder ble det ikke observert noen bivirkninger hos cynomolgusaper ved eksponeringer som var langt høyere enn hos pasienter som får evolokumab 420 mg én gang månedlig. Reduksjonen i LDL-C og total kolesterol i serum var mer uttalt enn tidligere observert med bare evolokumab og var reversibel når behandlingen ble avsluttet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Prolin  
Iseddik  
Polysorbat 80  
Natriumhydroksid (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

3 år.

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

3 år.

Repatha 420 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle

2 år.

Hvis Repatha tas ut av kjøleskapet, kan legemidlet oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i originalpakningen og må brukes innen 1 måned.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Repatha 420 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

### Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Én ml oppløsning i en ferdigfylt sprøyte for engangsbruk av type I-glass med 27 gauge kanyle av rustfritt stål.

Kanylehetten på den ferdigfylte sprøyten er fremstilt av tørr naturgummi (et derivat av lateks, se pkt. 4.4).

Pakningsstørrelse med 1 ferdigfylt sprøyte.

### Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Én ml oppløsning i en ferdigfylt penn for engangsbruk av type I-glass med 27 gauge kanyle av rustfritt stål.

Kanylehetten på den ferdigfylte pennen er fremstilt av tørr naturgummi (et derivat av lateks, se pkt. 4.4).

Pakningsstørrelser med én, to, tre ferdigfylte penner eller multipakninger med 6 (3 pakker á 2) ferdigfylte penner.

### Repatha 420 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle

En 3,5 ml oppløsning i en sylinderrampulle for engangsbruk fremstilt av syklisk olefinpolymer med skillevegg og stempel av elastomer som kontaktmaterialer for legemidlet, samt resinhetten. Den ferdigfylte sylinderrampullen er montert med en teleskopisk skrueinnretning. Sylinderrampullen er pakket sammen med en administrasjonsenhet. Væskekanalen i administrasjonsenheten er fremstilt av rustfritt stål og DEHP-fri polyvinylklorid, med en 29 gauge kanyle i rustfritt stål.

Administrasjonsenheten er utstyrt med sink-sølvoksid-batterier og har et klebende plaster fremstilt av polyestertape med klebemiddel av akrylat. Administrasjonsenheten er kun beregnet for bruk sammen med den medfølgende ferdigfylte sylinderrampullen på 3,5 ml.

Pakningsstørrelser med én sylinderrampulle / automatisk minidoserer eller flerpakning med tre (3x1) sylinderrampuller / automatiske minidoserere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Undersøk oppløsningen før den administreres. Oppløsningen skal ikke injiseres hvis den inneholder partikler eller er uklart eller misfarget. Legemidlet skal nå romtemperatur (opptil 25 °C) før injisering for å unngå ubehag på injeksjonsstedet. Hele innholdet skal injiseres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/15/1016/001 – 1 ferdigfylt sprøyte

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/15/1016/002 – 1 ferdigfylt penn

EU/1/15/1016/003 – 2 ferdigfylte penner

EU/1/15/1016/004 – 3 ferdigfylte penner

EU/1/15/1016/005 – 6 (3x2) ferdigfylte penner (flerpakning)

Repatha 420 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylind rampulle

EU/1/15/1016/006 – 1 sylind rampulle og en automatisk minidoserer

EU/1/15/1016/007 – 3 (3x1) sylind rampuller og automatiske minidoserere (flerpakning)

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juli 2015

Dato for siste fornyelse: 14. april 2020

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIKERE AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE FERDIGFYLT SPRØYTE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte  
evolokumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 140 mg evolokumab i 1 ml oppløsning.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Prolin, iseddik, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning.  
1 ferdigfylt sprøyte.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

For subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Inneholder lateks, les pakningsvedlegget før bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1016/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTOLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Repatha 140 mg sprøyte

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
evolokumab

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Amgen Europe B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Repatha 140 mg injeksjonsvæske  
evolokumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
evolokumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte penn inneholder 140 mg evolokumab i 1 ml oppløsning.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Prolin, iseddik, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 SureClick ferdigfylt penn.

2 SureClick ferdigfylte penner.

3 SureClick ferdigfylte penner.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

For subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Inneholder lateks, les pakningsvedlegget før bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Repatha 140 mg penn

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTRE KARTONG FOR MULTIPAKNING (med blue box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
evolokumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte penn inneholder 140 mg evolokumab i 1 ml oppløsning.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Prolin, iseddik, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Multipakning: 6 (3 pakker à 2) SureClick ferdigfylte penner.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

For subkutan bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Inneholder lateks, les pakningsvedlegget før bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1016/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Repatha 140 mg penn

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****MELLOMLIGGENDE KARTONG MED MULTIPAKNING (uten blue box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn  
evolokumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ferdigfylte penn inneholder 140 mg evolokumab i 1 ml oppløsning.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Prolin, iseddik, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

2 SureClick ferdigfylte penner. Inngår i en multipakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

For subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Inneholder lateks, les pakningsvedlegget før bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1016/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Repatha 140 mg penn

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT FERDIGFYLT PENN**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Repatha 140 mg injeksjonsvæske  
evolokumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE AUTOMATISK MINIDOSERER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Repatha 420 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle  
evolokumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver sylinderrampulle inneholder 420 mg evolokumab i 3,5 ml oppløsning (120 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Prolin, iseddik, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 sylinderrampulle og automatisk minidoserer.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

For subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1016/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Repatha 420 mg sylinderrampulle

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTRE KARTONG FOR MULTIPAKNING (med blue box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Repatha 420 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle  
evolokumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver sylinderrampulle inneholder 420 mg evolokumab i 3,5 ml oppløsning (120 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Prolin, iseddik, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Multipakning: 3 (3 pakker à 1) sylinderrampuller og automatiske minidoserere.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

For subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1016/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Repatha 420 mg sylinderrampulle

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****MELLOMLIGGENDE KARTONG MED MULTIPAKNING (uten blue box)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Repatha 420 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle  
evolokumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver sylinderrampulle inneholder 420 mg evolokumab i 3,5 ml oppløsning (120 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Prolin, iseddik, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 sylinderrampulle og automatisk minidoserer. Inngår i en multipakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

For subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1016/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Repatha 420 mg sylinderrampulle

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ SYLINDERAMPULLE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Repatha 420 mg injeksjon  
evolokumab  
s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

3,5 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte evolokumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Advarslene og instruksjonene i dette dokumentet er beregnet på personen som tar medisinen. Hvis du er forelder eller omsorgsperson som er ansvarlig for å gi medisinen til noen andre, for eksempel et barn, må du bruke informasjonen tilsvarende.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Repatha er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Repatha
3. Hvordan du bruker Repatha
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Repatha
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Repatha er og hva det brukes mot**

##### **Hva Repatha er og hvordan det virker**

Repatha er et legemiddel som senker nivået av "dårlig" kolesterol, en type fett, i blodet.

Repatha inneholder virkestoffet evolokumab, et monoklonalt antistoff (en spesiell type protein som er utformet for å feste seg til en målsubstans i kroppen). Evolokumab er utformet for å feste seg til et stoff som kalles PCSK9, som påvirker leverens evne til å ta opp kolesterol. Ved å feste seg til og renske opp PCSK9, øker legemidlet kolesterolmengden som tas opp av leveren, og dermed reduseres kolesterolnivået i blodet.

##### **Hva Repatha brukes mot**

Repatha brukes i tillegg til kolesterolsenkende diett dersom du er:

- voksen med høyt kolesterolnivå i blodet (primær hyperkolesterolemi [heterozygot familiær og ikke-familiær] eller blandet dyslipidemi). Det gis:
  - sammen med et statin eller et annet kolesterolsenkende legemiddel dersom maksimal dose av et statin ikke gir tilstrekkelig reduksjon av kolesterolnivået.
  - alene eller sammen med andre kolesterolsenkende legemidler når statiner ikke har god effekt eller ikke kan brukes.
- barn i alderen 10 år og eldre med høyt kolesterolnivå i blodet på grunn av en sykdom som ligger til familien (heterozygot familiær hyperkolesterolemi, eller HeFH). Det gis alene eller sammen med andre kolesterolsenkende behandlinger.
- voksne eller barn i alderen 10 år og eldre med høyt kolesterolnivå i blodet på grunn av en sykdom som ligger til familien (homozygot familiær hyperkolesterolemi, eller HoFH). Det gis sammen med andre kolesterolsenkende behandlinger.

- voksen med høyt kolesterolnivå i blodet og påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (tidligere hjerteinfarkt, slag eller problemer med blodkar). Det gis:
  - sammen med et statin eller et annet kolesterolsenkende legemiddel dersom maksimal dose av et statin ikke gir tilstrekkelig reduksjon av kolesterolnivået.
  - alene eller sammen med andre kolesterolsenkende legemidler når statiner ikke har god effekt eller ikke kan brukes.

Repatha brukes av pasienter som ikke kan kontrollere kolesterolnivået kun med en kolesterolsenkende diett. Du bør fortsette med den kolesterolsenkende dietten mens du tar dette legemidlet. Repatha kan være med på å forebygge hjerteinfarkt, slag og behov for visse hjerteoperasjoner for å gjenopprette blodtilførselen til hjertet ved fettavleiringer i hjertets blodårer (også kalt aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom).

## **2. Hva du må vite før du bruker Repatha**

**Bruk ikke Repatha** dersom du er allergisk overfor evolokumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Repatha hvis du har leversykdom.

Kanylehetten på den ferdigfylte sprøyten av glass er fremstilt av tørr naturgummi (et derivat av lateks), som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

For å forbedre sporbarheten til dette legemidlet, må lege eller apotek registrere navn og batchnummer til produktet du har fått, i pasientfilen. Du kan også skrive ned opplysningene, i tilfelle du blir bedt om denne informasjonen senere.

### **Barn og ungdom**

Bruken av Repatha er studert hos barn fra 10 år eller eldre, som behandles for heterozygot eller homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Bruken av Repatha er ikke studert hos barn under 10 år.

### **Andre legemidler og Repatha**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Repatha har ikke blitt testet på gravide kvinner. Det er ikke kjent om Repatha vil skade det ufødte barnet.

Det er ikke kjent om Repatha skilles ut i morsmelk.

Det er viktig at du informerer legen dersom du ammer eller planlegger å amme. Legen vil hjelpe deg å avgjøre om du skal slutte å amme eller om du skal slutte å ta Repatha, ut ifra fordelene av amming for barnet og fordelene av Repatha for moren.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Repatha har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **Repatha inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Repatha**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen avhenger av den underliggende sykdommen:

- til voksne med primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi er dosen enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg én gang månedlig.
- til barn i alderen 10 år eller eldre med heterozygot familiær hyperkolesterolemi er dosen enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg én gang i måneden.
- ved homozygot familiær hyperkolesterolemi hos voksne eller barn fra 10 år er anbefalt startdose 420 mg én gang månedlig. Etter 12 uker kan legen beslutte å øke dosen til 420 mg annenhver uke. Dersom du også får aferese, en behandling som minner om dialyse, der kolesterol og andre fettstoffer fjernes fra blodet, kan legen beslutte at du starter på en dose på 420 mg annenhver uke, slik at det sammenfaller med aferesebehandlingen.
- til voksne med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (tidligere hjerteinfarkt, slag eller problemer med blodkar) er dosen enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg én gang månedlig.

Repatha gis som en injeksjon under huden (subkutan).

Dersom legen forskriver en dose på 420 mg, må du bruke tre ferdigfylte sprøyter, fordi hver ferdigfylt sprøyte bare inneholder 140 mg legemiddel. Etter at sprøytene har nådd romtemperatur skal alle injeksjonene settes i løpet av en periode på 30 minutter.

Dersom legen bestemmer at du eller en omsorgsperson kan sette Repatha-injeksjonene, skal du eller omsorgspersonen få opplæring i hvordan Repatha skal klargjøres og injiseres på riktig måte. Ikke prøv å injisere Repatha før legen eller sykepleieren har vist deg hvordan det skal gjøres.

Se detaljerte "Instruksjoner vedrørende bruk" på slutten av dette pakningsvedlegget angående hvordan du skal oppbevare, klargjøre og sette injeksjonene av Repatha hjemme.

Før du begynner med Repatha, bør du være på diett for å senke kolesterolet. Du bør fortsette denne kolesterolsenkende dietten mens du tar Repatha.

Dersom legen har forskrevet Repatha sammen med et annet kolesterolsenkende legemiddel, må du følge legens anvisninger om hvordan du tar disse legemidlene sammen. Les i så fall doseringsanvisningene i pakningsvedlegget for det andre legemidlet også.

## **Dersom du tar for mye av Repatha**

Kontakt lege eller apotek umiddelbart.

## **Dersom du har glemt å ta Repatha**

Ta Repatha så snart du kan etter den utelatte dosen. Ta deretter kontakt med legen, som vil fortelle deg når du skal ta neste dose, og følg den nye planen nøyaktig slik legen har fortalt deg.



#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Influensa (feber, sår hals, rennende nese, hoste og frysninger)
- Forkjølelse, som rennende nese, sår hals eller infeksjoner i bihulene (nasofaryngitt eller øvre luftveisinfeksjon)
- Kvalme
- Ryggsmerter
- Leddsmerter (artragi)
- Muskelsmerter
- Reaksjoner på injeksjonsstedet, f.eks. blåmerker, rødhet, blødning, smerter eller hevelse
- Allergiske reaksjoner, inkludert utslett
- Hodepine

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Elveblest, røde, kløende kuler i huden (urtikaria)
- Influensalignende symptomer

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Hevelse i ansikt, munn, tunge eller hals (angioødem)

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Repatha

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Den ferdigfylte sprøyten kan tas ut av kjøleskapet slik at den når romtemperatur (opptil 25 °C) før injisering. Dette vil gjøre injeksjonen mer behagelig. Etter at Repatha er tatt ut av kjøleskapet, kan legemidlet oppbevares i romtemperatur (opptil 25 °C) i originalpakningen og må brukes innen 1 måned.

Bruk ikke dette legemidlet dersom du ser at det er misfarget eller inneholder store klumper, flak eller fargede partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.

Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Repatha

- Virkestoff er evolokumab. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 140 mg evolokumab i 1 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er prolin, iseddik, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Repatha ser ut og innholdet i pakningen

Repatha er en oppløsning som er klar til opaliserende, fargeløs til gulaktig og praktisk talt fri for partikler.

Hver pakning inneholder én ferdigfylt sprøyte for engangsbruk.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

### Tilvirker

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

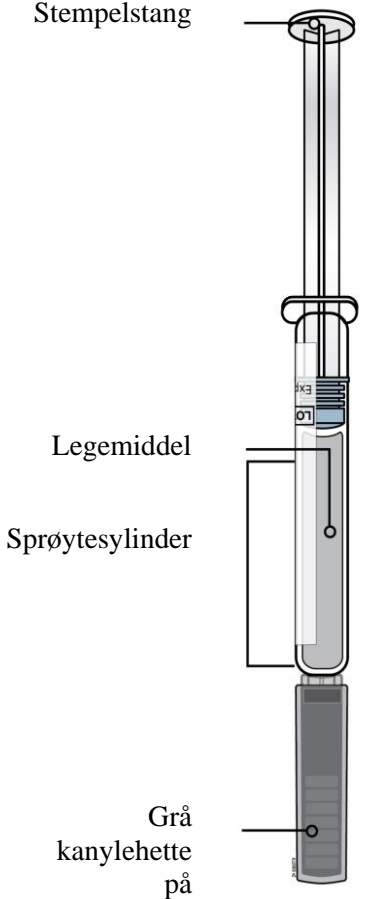
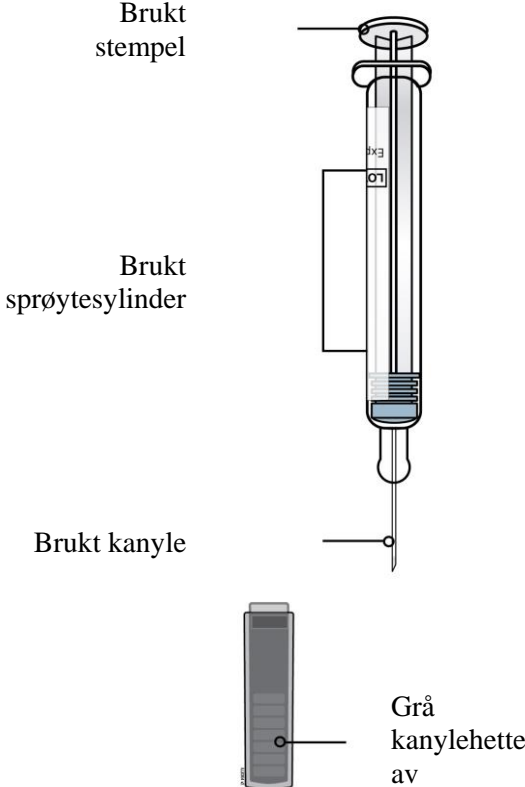

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no/](http://www.felleskatalogen.no/).

---

Instruksjoner vedrørende bruk:  
 Repatha ferdigfylt sprøyte for engangsbruk

Beskrivelse av deler	
Før bruk	Etter bruk
<p>Stempelstang</p>  <p>Legemiddel</p> <p>Sprøytesylinder</p> <p>Grå kanylehettpå</p>	<p>Brukt stempel</p> <p>Brukt sprøytesylinder</p> <p>Brukt kanyle</p> <p>Grå kanylehettpå av</p> 
	<p>Kanylen er dekket.</p>

### Viktig

**Før du bruker en Repatha ferdigfylt sprøyte, må du lese denne viktige informasjonen:**

- **Ikke** frys Repatha ferdigfylt sprøyte og ikke bruk den hvis den har vært frosset.
- **Ikke** bruk Repatha ferdigfylt sprøyte dersom pakningen er åpen eller skadet.
- **Ikke** bruk Repatha ferdigfylt sprøyte dersom den har falt ned på en hard overflate. Deler av sprøyten kan være ødelagt selv om den ikke har synlige skader. Bruk en ny Repatha ferdigfylt sprøyte.
- **Ikke** fjern den grå kanylehetten fra Repatha ferdigfylt sprøyte før du er klar til å injisere.

### Trinn 1: Forberedelser

**A** | **Ta esken med Repatha ferdigfylt sprøyte ut av kjøleskapet og vent i 30 minutter.**

Vent minst 30 minutter slik at den ferdigfylte sprøyten i esken naturlig når romtemperatur før injisering.

Kontroller at navnet Repatha står på etiketten på esken.

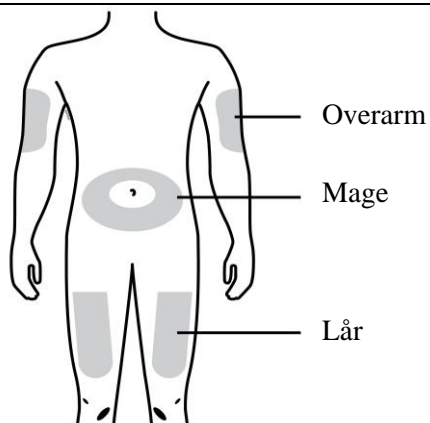
- **Ikke** prøv å varme opp Repatha ferdigfylt sprøyte ved hjelp av en varmekilde som for eksempel varmt vann eller mikrobølger.
- **Ikke** la Repatha ferdigfylt sprøyte bli liggende i direkte sollys.
- **Ikke** rist Repatha ferdigfylt sprøyte.

**B** | **Finn frem alt du trenger til injeksjonen.**

Vask hendene grundig med såpe og vann.

**På en ren, godt opplyst arbeidsflate legger du:**

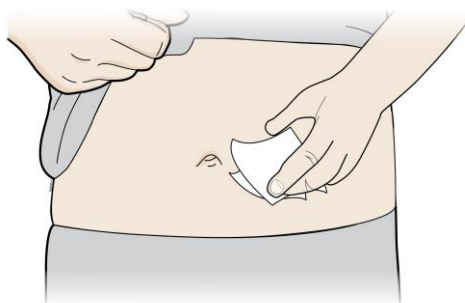
- en Repatha ferdigfylt sprøyte liggende i brettet.
- alkoholservietter.
- bomullsdott eller gaskompress.
- plaster.
- sprøytebeholder.
- **Ikke** bruk sprøyten dersom utløpsdatoen på esken til Repatha ferdigfylt sprøyte er passert.

**C Velg injeksjonssted.****Du kan bruke:**

- låret.
- magen, bortsett fra 5 cm rundt navlen.
- utsiden av overarmen (bare hvis noen andre setter injeksjonen).
- **Ikke** velg et område der huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.



Velg et nytt sted hver gang du gir deg selv en injeksjon. Dersom du må bruke samme injeksjonssted, må du bare passe på at det ikke er samme punkt som du brukte forrige gang.

**D Vask injeksjonsstedet.**

Vask injeksjonsstedet med en alkoholserviett. La huden tørke før injisering.

- **Ikke** berør dette hudområdet igjen før injiseringen.

**E Ta den ferdigfylte sprøyten ut av brettet.**

Snu brettet



Trykk forsiktig

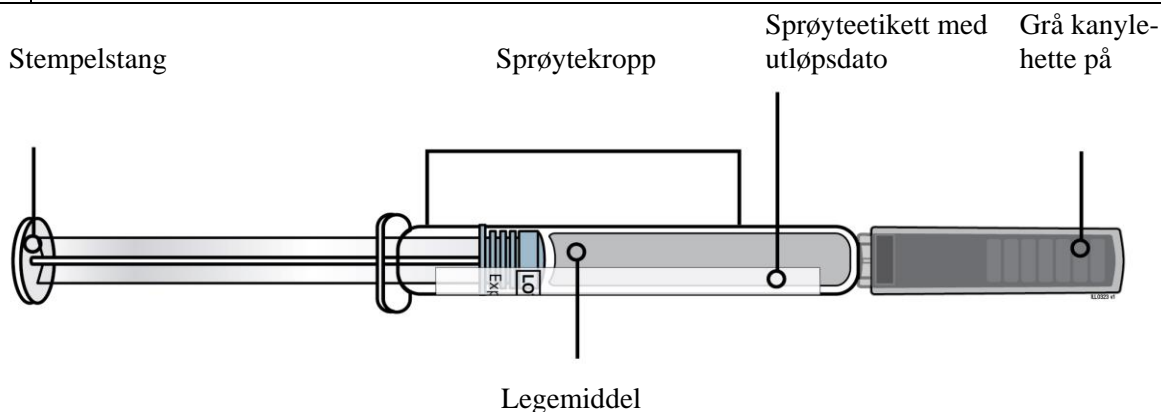


Slik tar du ut sprøyten:

- Trekk papiret av brettet.
- Legg brettet i hånden.
- Snu brettet opp ned og trykk forsiktig midt på baksiden av sprøyten løsner og blir liggende i håndflaten.
- Dersom den ferdigfylte sprøyten ikke løsner fra brettet, trykker du forsiktig på baksiden av brettet.
- **Ikke** grip eller dra den ferdigfylte sprøyten etter stempelstangen eller den grå kanylehetten. Dette kan skade sprøyten.
- **Ikke** fjern den grå kanylehetten fra den ferdigfylte sprøyten før du er klar til å injisere.



Hold alltid den ferdigfylte sprøyten rundt sylindren.

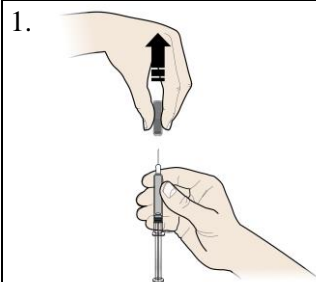
**F Inspiser legemiddel og sprøyte.****Hold alltid den ferdigfylte sprøyten rundt sylindren.****Kontroller at:**

- navnet Repatha står på etiketten på den ferdigfylte sprøyten.
- legemidlet i den ferdigfylte sprøyten er klart og fargeløst til lys gult.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom noen del av den ferdigfylte sprøyten ser ut til å ha sprekker eller være ødelagt.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom den grå kanylehetten mangler eller ikke sitter ordentlig på.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom legemidlet er misfarget eller inneholder store klumper, flak eller fargede partikler.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom utløpsdatoen på den ferdigfylte sprøyten er passert.



## Trinn 2: Gjør deg klar

**A** Trekk forsiktig den grå kanylehetten rett ut og bort fra kroppen. La ikke den grå kanylehetten være av i mer enn 5 minutter. Dette kan føre til at legemidlet tørker ut.



Det er normalt å se en dråpe legemiddel ved enden av kanylen.



Legg umiddelbart hetten i sprøytebeholderen.

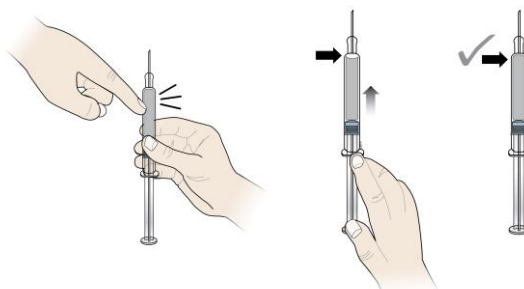
- **Ikke** vri eller bøy den grå kanylehetten. Dette kan skade kanylen.
- **Ikke** sett den grå kanylehetten tilbake på den ferdigfylte sprøyten.

## **B** Fjern luftboblen/tomrommet.

Det kan hende du ser en luftboble / et tomrom i Repatha ferdigfylt sprøyte.

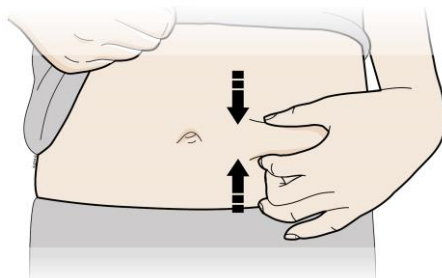
### Dersom du ser en luftboble / et tomrom:

- Hold den ferdigfylte sprøyten slik at kanylen vender oppover.
- Bank forsiktig på sprøytesylinderen med fingrene til luftboblen/tomrommet stiger opp til toppen av sprøyten.
- Skyv stempelstangen sakte og forsiktig opp slik at luften presses ut av den ferdigfylte sprøyten. Vær veldig forsiktig slik at du ikke presser ut noe av legemidlet.



- **Ikke** bank på kanylen.

## **C** KLEM rundt injeksjonsstedet for å få en fast overflate.



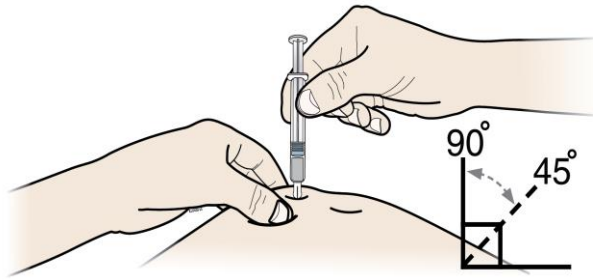
Klem huden fast mellom tommel og fingre, slik at du får et område som er omtrent 5 cm bredt.



Det er viktig at du holder grepet rundt huden mens du injiserer.

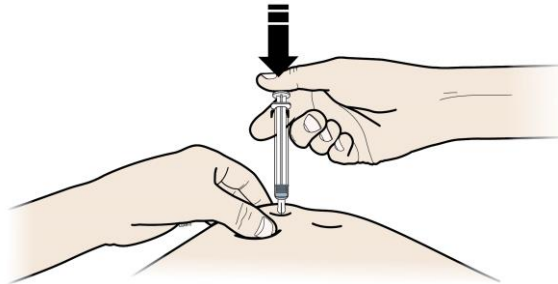
### Trinn 3: Injiser

**A** Fortsett å **KLEMME** huden sammen. Stikk kanylen inn i huden i en vinkel på **45-90 grader**.

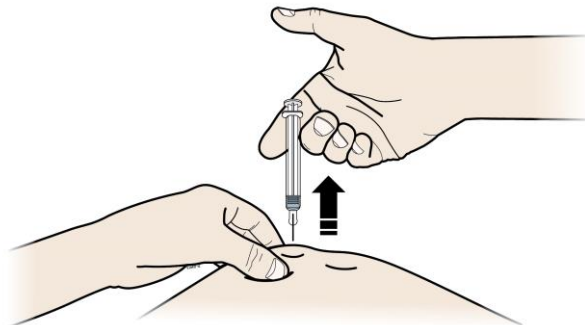


- **Ikke** hold fingeren på stempelstangen når du stikker inn kanylen.

**B** Bruk jevnt trykk og **SKYV** stempelstangen sakte helt inn til sprøyten er tom.



**C** Når du er ferdig **SLIPPER DU OPP** tommelen og løfter sprøyten forsiktig bort fra huden.



- **Ikke** sett den grå kanylehetten tilbake på den brukte sprøyten.

#### Trinn 4: Avslutning

##### A Legg umiddelbart den brukte sprøyten i en sprøytebeholder.



Snakk med helsepersonell om riktig avfallshåndtering. Det kan finnes lokale retningslinjer for kassering.

- **Ikke** bruk den brukte sprøyten flere ganger.
- **Ikke** bruk legemiddel som er igjen i den brukte sprøyten.
- **Ikke** resirkuler sprøyten eller sprøytebeholderen, og ikke kast den sammen med husholdningsavfall.



Oppbevar den brukte sprøyten og sprøytebeholderen utilgjengelig for barn.

##### B Undersøk injeksjonsstedet.

Hvis du ser blod, presser du en bomullsdott eller gaskompress mot injeksjonsstedet. Sett på et plaster hvis nødvendig.

- **Ikke** gni på injeksjonsstedet.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Repatha 140 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn evolokumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Advarslene og instruksjonene i dette dokumentet er beregnet på personen som tar medisinen. Hvis du er forelder eller omsorgsperson som er ansvarlig for å gi medisinen til noen andre, for eksempel et barn, må du bruke informasjonen tilsvarende.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Repatha er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Repatha
3. Hvordan du bruker Repatha
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Repatha
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Repatha er og hva det brukes mot**

##### **Hva Repatha er og hvordan det virker**

Repatha er et legemiddel som senker nivået av "dårlig" kolesterol, en type fett, i blodet.

Repatha inneholder virkestoffet evolokumab, et monoklonalt antistoff (en spesiell type protein som er utformet for å feste seg til en målsubstans i kroppen). Evolokumab er utformet for å feste seg til et stoff som kalles PCSK9, som påvirker leverens evne til å ta opp kolesterol. Ved å feste seg til og renske opp PCSK9, øker legemidlet kolesterolmengden som tas opp av leveren, og dermed reduseres kolesterolnivået i blodet.

##### **Hva Repatha brukes mot**

Repatha brukes i tillegg til kolesterolsenkende diett dersom du er:

- voksen med høyt kolesterolnivå i blodet (primær hyperkolesterolemi [heterozygot familiær og ikke-familiær] eller blandet dyslipidemi). Det gis:
  - sammen med et statin eller et annet kolesterolsenkende legemiddel dersom maksimal dose av et statin ikke gir tilstrekkelig reduksjon av kolesterolnivået.
  - alene eller sammen med andre kolesterolsenkende legemidler når statiner ikke har god effekt eller ikke kan brukes.
- barn i alderen 10 år og eldre med høyt kolesterolnivå i blodet på grunn av en sykdom som ligger til familien (heterozygot familiær hyperkolesterolemi, eller HeFH). Det gis alene eller sammen med andre kolesterolsenkende behandlinger.
- voksne eller barn i alderen 10 år og eldre med høyt kolesterolnivå i blodet på grunn av en sykdom som ligger til familien (homozygot familiær hyperkolesterolemi, eller HoFH). Det gis: sammen med andre kolesterolsenkende behandlinger.

- voksen med høyt kolesterolnivå i blodet og påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (tidligere hjerteinfarkt, slag eller problemer med blodkar). Det gis:
  - sammen med et statin eller et annet kolesterolsenkende legemiddel dersom maksimal dose av et statin ikke gir tilstrekkelig reduksjon av kolesterolnivået.
  - alene eller sammen med andre kolesterolsenkende legemidler når statiner ikke har god effekt eller ikke kan brukes.

Repatha brukes av pasienter som ikke kan kontrollere kolesterolnivået kun med en kolesterolsenkende diett. Du bør fortsette med den kolesterolsenkende dietten mens du tar dette legemidlet. Repatha kan være med på å forebygge hjerteinfarkt, slag og behov for visse hjerteoperasjoner for å gjenopprette blodtilførselen til hjertet ved fettavleiringer i hjertets blodårer (også kalt aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom).

## **2. Hva du må vite før du bruker Repatha**

**Bruk ikke Repatha** dersom du er allergisk overfor evolokumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Repatha hvis du har leversykdom.

Kanylehetten på den ferdigfylte pennen av glass er laget av tørr naturgummi (et derivat av lateks) som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

For å forbedre sporbarheten til dette legemidlet, må lege eller apotek registrere navn og batchnummer til produktet du har fått, i pasientfilen. Du kan også skrive ned opplysningene, i tilfelle du blir bedt om denne informasjonen senere.

### **Barn og ungdom**

Bruken av Repatha er studert hos barn fra 10 år som behandles for heterozygot eller homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Bruken av Repatha er ikke studert hos barn under 10 år.

### **Andre legemidler og Repatha**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Repatha har ikke blitt testet på gravide kvinner. Det er ikke kjent om Repatha vil skade det ufødte barnet.

Det er ikke kjent om Repatha skilles ut i morsmelk.

Det er viktig at du informerer legen dersom du ammer eller planlegger å amme. Legen vil hjelpe deg å avgjøre om du skal slutte å amme eller om du skal slutte å ta Repatha, ut ifra fordelene av amming for barnet og fordelene av Repatha for moren.

## Kjøring og bruk av maskiner

Repatha har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## Repatha inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

## 3. Hvordan du bruker Repatha

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen avhenger av den underliggende sykdommen:

- til voksne med primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi er dosen enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg én gang månedlig.
- til barn i alderen 10 år eller eldre med heterozygot familiær hyperkolesterolemi er dosen enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg én gang i måneden.
- ved homozygot familiær hyperkolesterolemi hos voksne eller barn fra 10 år er anbefalt startdose 420 mg én gang månedlig. Etter 12 uker kan legen beslutte å øke dosen til 420 mg annenhver uke. Dersom du også får aferese, en behandling som minner om dialyse, der kolesterol og andre fettstoffer fjernes fra blodet, kan legen beslutte at du starter på en dose på 420 mg annenhver uke, slik at det sammenfaller med aferesebehandlingen.
- til voksne med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (tidligere hjerteinfarkt, slag eller problemer med blodkar) er dosen enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg én gang månedlig.

Repatha gis som en injeksjon under huden (subkutan).

Dersom legen forskriver en dose på 420 mg, må du bruke tre ferdigfylte penner, fordi hver ferdigfylt penn bare inneholder 140 mg legemiddel. Etter at pennene har nådd romtemperatur skal alle injeksjonene settes i løpet av en periode på 30 minutter.

Dersom legen bestemmer at du eller en omsorgsperson kan sette Repatha-injeksjonene, skal du eller omsorgspersonen få opplæring i hvordan Repatha skal klargjøres og injiseres på riktig måte. Ikke prøv å injisere Repatha før legen eller sykepleieren har vist deg hvordan det skal gjøres.

Se detaljerte "Instruksjoner vedrørende bruk" på slutten av dette pakningsvedlegget angående hvordan du skal oppbevare, klargjøre og sette injeksjonene av Repatha hjemme. Hvis du bruker den forhåndsfylte pennen, **plasserer du den riktige (gule) enden av pennen mot huden før injeksjon.**

Før du begynner med Repatha, bør du være på diett for å senke kolesterolet. Du bør fortsette denne kolesterolsenkende dietten mens du tar Repatha.

Dersom legen har forskrevet Repatha sammen med et annet kolesterolsenkende legemiddel, må du følge legens anvisninger om hvordan du tar disse legemidlene sammen. Les i så fall doseringsanvisningene i pakningsvedlegget for det andre legemidlet også.

## Dersom du tar for mye av Repatha

Kontakt lege eller apotek umiddelbart.

## Dersom du har glemt å ta Repatha

Ta Repatha så snart du kan etter den utelatte dosen. Ta deretter kontakt med legen, som vil fortelle deg når du skal ta neste dose, og følg den nye planen nøyaktig slik legen har fortalt deg.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Influensa (feber, sår hals, rennende nese, hoste og frysninger)
- Forkjølelse, som rennende nese, sår hals eller infeksjoner i bihulene (nasofaryngitt eller øvre luftveisinfeksjon)
- Kvalme
- Ryggsmerter
- Leddsmerter (artragi)
- Muskelsmerter
- Reaksjoner på injeksjonsstedet, f.eks. blåmerker, rødhet, blødning, smerter eller hevelse
- Allergiske reaksjoner, inkludert utslett
- Hodepine

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Elveblest, røde, kløende kuler i huden (urtikaria)
- Influensalignende symptomer

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Hevelse i ansikt, munn, tunge eller hals (angioødem)

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Repatha

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Den ferdigfylte pennen kan tas ut av kjøleskapet slik at den når romtemperatur (opptil 25 °C) før injisering. Dette vil gjøre injeksjonen mer behagelig. Etter at Repatha er tatt ut av kjøleskapet, kan legemidlet oppbevares i romtemperatur (opptil 25 °C) i originalpakningen og må brukes innen 1 måned.

Bruk ikke dette legemidlet dersom du ser at det er misfarget eller inneholder store klumper, flak eller fargede partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.

Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Repatha

- Virkestoff er evolokumab. Hver SureClick ferdigfylt penn inneholder 140 mg evolokumab i 1 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er prolin, iseddik, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Repatha ser ut og innholdet i pakningen

Repatha er en oppløsning som er klar til opaliserende, fargeløs til gulaktig og praktisk talt fri for partikler.

Hver pakning inneholder én, to, tre eller seks SureClick ferdigfylte penner for engangsbruk.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

### Tilvirker

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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



**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.**

### **Andre informasjonskilder**

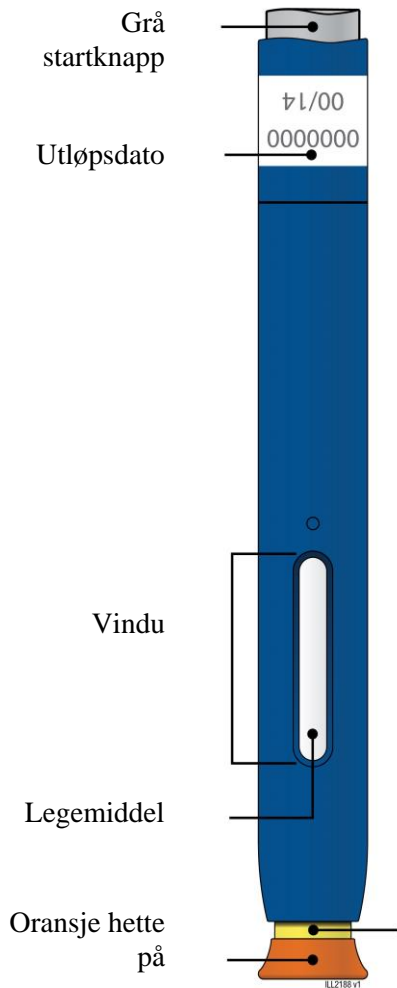
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no/](http://www.felleskatalogen.no/).

---

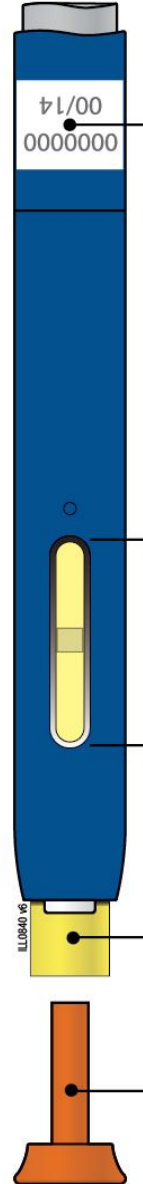
Instruksjoner vedrørende bruk:  
 Repatha SureClick ferdigfylt penn for engangsbruk

Beskrivelse av deler

Før bruk



Etter bruk



Gul beskyttelse (kanylen er dekket)

**Viktig: Kanylen er dekket av den gule beskyttelsen.**

## Viktig

**Før du bruker en Repatha ferdigfylt penn, må du lese denne viktige informasjonen:**

- **Ikke** frys Repatha ferdigfylt penn og ikke bruk den hvis den har vært frosset.
- **Ikke** fjern den oransje hetten fra Repatha ferdigfylt penn før du er klar til å injisere.
- **Ikke** bruk Repatha ferdigfylt penn dersom den har falt ned på en hard overflate. Deler av Repatha ferdigfylt penn kan være ødelagt selv om den ikke har synlige skader.

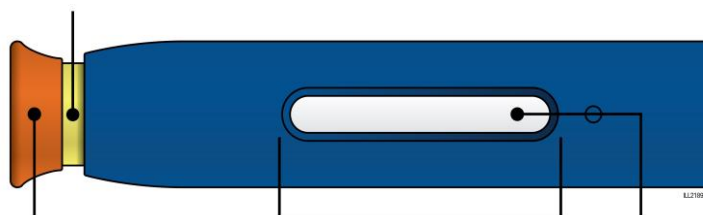
## Trinn 1: Forberedelser

### A Ta én Repatha ferdigfylt penn ut av pakningen.

1. Løft den ferdigfylte pennen forsiktig rett ut av esken.
  2. Legg originalpakningen med eventuelle ubrukte penner tilbake i kjøleskapet.
  3. Vent minst 30 minutter slik at den ferdigfylte pennen naturlig når romtemperatur før injisering.
- **Ikke** prøv å varme opp den ferdigfylte pennen ved hjelp av en varmekilde som for eksempel varmt vann eller mikrobølger.
  - **Ikke** la den ferdigfylte pennen bli liggende i direkte sollys.
  - **Ikke** rist den ferdigfylte pennen.
  - **Ikke** fjern den oransje hetten fra den ferdigfylte pennen ennå.

### B Kontroller Repatha ferdigfylt penn.

Gul beskyttelse  
(kanylen er dekket)



Oransje hette på

Vindu

Legemiddel

**Kontroller at legemidlet i vinduet er klart og fargeløst til lys gult.**

**Kontroller utløpsdatoen.**

- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder store klumper, flak eller partikler.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom noen deler ser ut til å ha sprekker eller være ødelagt.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom den ferdigfylte pennen har falt ned.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom den oransje hetten mangler eller ikke sitter ordentlig på.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom utløpsdatoen er passert.

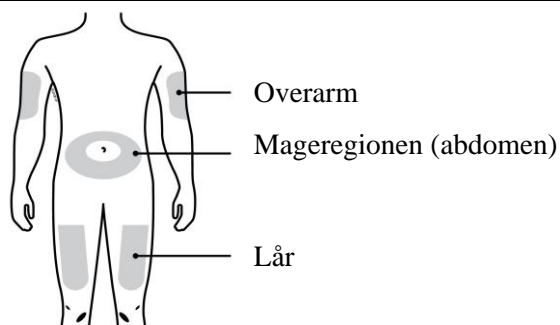
Bruk i alle tilfeller en ny ferdigfylt penn.

**C Finn frem alt du trenger til injeksjonen.**

Vask hendene grundig med såpe og vann.

På en ren, godt opplyst, arbeidsflate legger du:

- den nye ferdigfylte pennen.
- alkoholservietter.
- bomullsdott eller gaskompress.
- plaster.
- sprøytebeholder.

**D Klargjør og vask injeksjonsstedet.****Bruk kun disse injeksjonsstedene:**

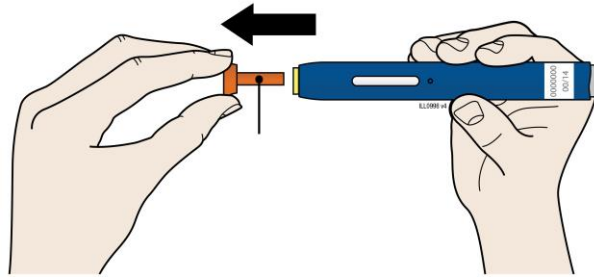
- låret.
- mageregionen (abdomen), bortsett fra et område på 5 centimeter rundt navlen.
- utsiden av overarmen (bare hvis noen andre setter injeksjonen).

Vask injeksjonsstedet med en alkoholserviett. La huden tørke.

- **Ikke** berør dette området igjen før injiseringen.
- Velg et nytt sted hver gang du gir deg selv en injeksjon. Dersom du må bruke samme injeksjonssted, må du bare passe på at det ikke er samme punkt som du brukte forrige gang.
- **Ikke** velg et område der huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.

## Trinn 2: Gjør deg klar

**A** Trekk den oransje hetten rett av først når du er klar til å injisere. **La ikke** den oransje hetten være av i mer enn **5 minutter**. Dette kan føre til at legemidlet tørker ut.



Oransje hette

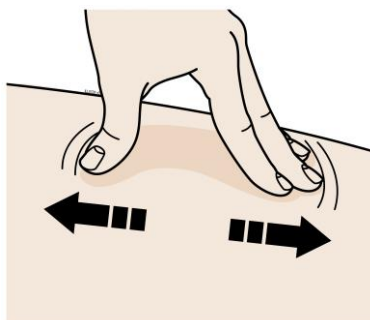
Det er normalt å se en dråpe væske ved enden av kanylen eller den gule beskyttelsen.

- **Ikke** vri, bøy eller beveg den oransje hetten frem og tilbake.
- **Ikke** sett den oransje hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.
- **Ikke** stikk fingrene inn i den gule beskyttelsen.

**Viktig: Ikke** ta den oransje hetten av den ferdigfylte pennen før du er klar til å injisere. Hvis du ikke klarer å injisere, kontakt helsepersonell.

**B** Lag en stram overflate på valgt injeksjonssted (lår, mage, eller på yttersiden av overarmene), ved å enten strekke eller klemme.

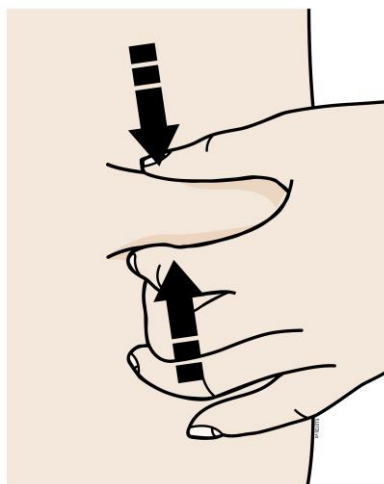
**Strekemetoden**



Strekk huden ut ved å bevege tommel og fingre i motsatt retning, slik at du får et område som er omtrent 5 cm bredt.

**ELLER**

**Klemmemetoden**



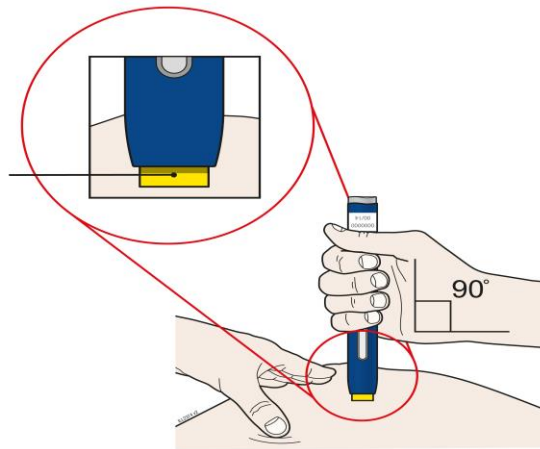
Klem huden fast mellom tommel og fingre, slik at du får et område som er omtrent 5 cm (2 tommer) bredt.

**Viktig:** Det er viktig at du holder huden strukket eller sammenklemt mens du injiserer.

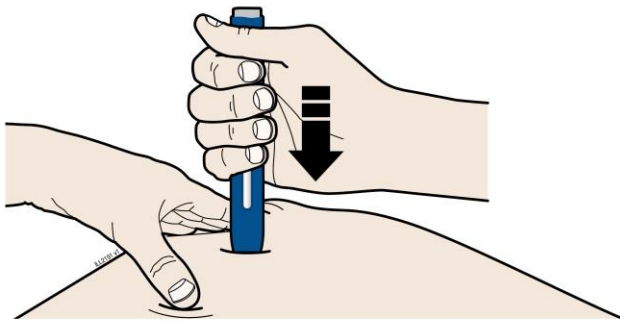
### Trinn 3: Injiser

- A** Fortsett å holde i den strukkede eller klemte huden. Med den oransje hetten av, **plasser** den gule beskyttelsen mot huden i 90 graders vinkel. **Kanylen er dekket** av den gule beskyttelsen.  
**Ikke** berør den grå startknappen enda.

Gul beskyttelse  
(kanylen er dekket)



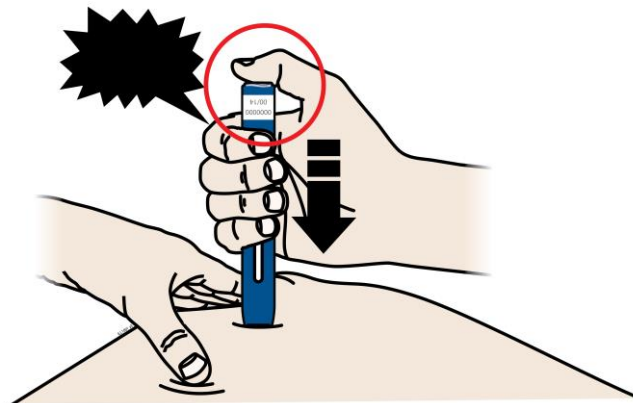
- B** Trykk den ferdigfylte pennen fast mot huden til den ikke lenger beveger seg.



**Viktig:** Du må trykke den helt inn, men **ikke** berør den grå startknappen før du er klar til å injisere.

- C** Når du er klar til å injisere, trykk på den grå startknappen. Du vil høre et klikk.

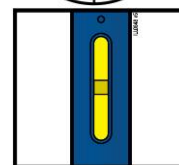
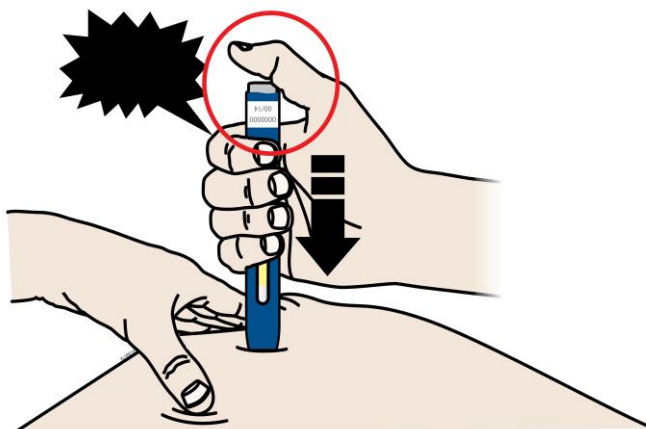
"klikk"



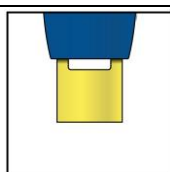


**D** Fortsett å **trykke** ned mot huden. **Løft** deretter tommelen samtidig som du holder den ferdigfylte pennen på huden. Injeksjonen kan ta omkring 15 sekunder.

"klikk"



Vinduet endrer seg fra klart til gult når injeksjonen er ferdig. Det kan hende du hører et klikk til.



**MERK:** Når du fjerner den ferdigfylte pennen fra huden, dekkes kanylen automatisk.

#### Trinn 4: Avslutning

**A** Kast den brukte ferdigfylte pennen og den oransje kanylehetten.



Kast den brukte ferdigfylte pennen og den oransje hetten i en sprøytebeholder.

Snakk med helsepersonell om riktig avfallshåndtering. Det kan finnes lokale retningslinjer for kassering.

Oppbevar den ferdigfylte pennen og sprøytebeholderen utilgjengelig for barn.

- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen på nytt.
- **Ikke** sett hetten tilbake på den ferdigfylte pennen og ikke stikk fingrene inn i den gule beskyttelsen.
- **Ikke** resirkuler den ferdigfylte pennen eller sprøytebeholderen og ikke kast dem sammen med husholdningsavfall.

**B** Undersøk injeksjonsstedet.

Hvis du ser blod, presser du en bomulldott eller gaskompress mot injeksjonsstedet. **Ikke** gni på injeksjonsstedet. Sett på et plaster hvis nødvendig.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Repatha 420 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle evolokumab**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Advarslene og instruksjonene i dette dokumentet er beregnet på personen som tar medisinen. Hvis du er forelder eller omsorgsperson som er ansvarlig for å gi medisinen til noen andre, for eksempel et barn, må du bruke informasjonen tilsvarende.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Repatha er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Repatha
3. Hvordan du bruker Repatha
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Repatha
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Repatha er og hva det brukes mot**

##### **Hva Repatha er og hvordan det virker**

Repatha er et legemiddel som senker nivået av "dårlig" kolesterol, en type fett, i blodet.

Repatha inneholder virkestoffet evolokumab, et monoklonalt antistoff (en spesiell type protein som er utformet for å feste seg til en målsubstans i kroppen). Evolokumab er utformet for å feste seg til et stoff som kalles PCSK9, som påvirker leverens evne til å ta opp kolesterol. Ved å feste seg til og renske opp PCSK9, øker legemidlet kolesterolmengden som tas opp av leveren, og dermed reduseres kolesterolnivået i blodet.

##### **Hva Repatha brukes mot**

Repatha brukes i tillegg til kolesterolsenkende diett dersom du er:

- voksen med høyt kolesterolnivå i blodet (primær hyperkolesterolemi [heterozygot familiær og ikke-familiær] eller blandet dyslipidemi). Det gis:
  - sammen med et statin eller et annet kolesterolsenkende legemiddel dersom maksimal dose av et statin ikke gir tilstrekkelig reduksjon av kolesterolnivået.
  - alene eller sammen med andre kolesterolsenkende legemidler når statiner ikke har god effekt eller ikke kan brukes.
- barn i alderen 10 år og eldre med høyt kolesterolnivå i blodet på grunn av en sykdom som ligger til familien (heterozygot familiær hyperkolesterolemi, eller HeFH). Det gis alene eller sammen med andre kolesterolsenkende behandlinger.

- voksne eller barn i alderen 10 år og eldre med høyt kolesterolnivå i blodet på grunn av en sykdom som ligger til familien (homozygot familiær hyperkolesterolemi, eller HoFH). Det gis sammen med andre kolesterolsenkende behandlinger.
- voksen med høyt kolesterolnivå i blodet og påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (tidligere hjerteinfarkt, slag eller problemer med blodkar). Det gis:
  - sammen med et statin eller et annet kolesterolsenkende legemiddel dersom maksimal dose av et statin ikke gir tilstrekkelig reduksjon av kolesterolnivået.
  - alene eller sammen med andre kolesterolsenkende legemidler når statiner ikke har god effekt eller ikke kan brukes.

Repatha brukes av pasienter som ikke kan kontrollere kolesterolnivået kun med en kolesterolsenkende diett. Du bør fortsette med den kolesterolsenkende dietten mens du tar dette legemidlet. Repatha kan være med på å forebygge hjerteinfarkt, slag og behov for visse hjerteoperasjoner for å gjenopprette blodtilførselen til hjertet ved fettavleiringer i hjertets blodårer (også kalt aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom).

## 2. Hva du må vite før du bruker Repatha

**Bruk ikke Repatha** dersom du er allergisk overfor evolokumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Repatha hvis du har leversykdom.

For å forbedre sporbarheten til dette legemidlet, må lege eller apotek registrere navn og batchnummer til produktet du har fått, i pasientfilen. Du kan også skrive ned opplysningene, i tilfelle du blir bedt om denne informasjonen senere.

### Barn og ungdom

Bruken av Repatha er studert hos barn fra 10 år som behandles for heterozygot eller homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Bruken av Repatha er ikke studert hos barn under 10 år.

### Andre legemidler og Repatha

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Repatha har ikke blitt testet på gravide kvinner. Det er ikke kjent om Repatha vil skade det ufødte barnet.

Det er ikke kjent om Repatha skilles ut i morsmelk.

Det er viktig at du informerer legen dersom du ammer eller planlegger å amme. Legen vil hjelpe deg å avgjøre om du skal slutte å amme eller om du skal slutte å ta Repatha, ut ifra fordelene av amming for barnet og fordelene av Repatha for moren.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Repatha har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **Repatha inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Repatha**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen avhenger av den underliggende sykdommen:

- til voksne med primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi er dosen enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg én gang månedlig.
- til barn i alderen 10 år eller eldre med heterozygot familiær hyperkolesterolemi er dosen enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg én gang i måneden.
- ved homozygot familiær hyperkolesterolemi hos voksne eller barn fra 10 år er anbefalt startdose 420 mg én gang månedlig. Etter 12 uker kan legen beslutte å øke dosen til 420 mg annenhver uke. Dersom du også får aferese, en behandling som minner om dialyse, der kolesterol og andre fettstoffer fjernes fra blodet, kan legen beslutte at du starter på en dose på 420 mg annenhver uke, slik at det sammenfaller med aferesebehandlingen.
- til voksne med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (tidligere hjerteinfarkt, slag eller problemer med blodkar) er dosen enten 140 mg annenhver uke eller 420 mg én gang månedlig.

Repatha gis som en injeksjon under huden (subkutan).

Dersom legen bestemmer at du eller en omsorgsperson kan sette Repatha-injeksjonene ved bruk av den automatiske minidosereren, skal du eller omsorgspersonen få opplæring i hvordan Repatha skal klargjøres og injiseres på riktig måte. Ikke prøv å bruke den automatiske minidosereren før legen eller sykepleieren har vist deg hvordan det skal gjøres. Det anbefales at 10- til 13-åringer er under oppsyn av en voksen, når de bruker den automatiske minidosereren.

Se detaljerte "Instruksjoner vedrørende bruk" på slutten av dette pakningsvedlegget angående hvordan du skal oppbevare, klargjøre og bruke den automatiske minidosereren med Repatha hjemme.

Før du begynner med Repatha, bør du være på diett for å senke kolesterolet. Du bør fortsette denne kolesterolsenkende dietten mens du tar Repatha.

Dersom legen har forskrevet Repatha sammen med et annet kolesterolsenkende legemiddel, må du følge legens anvisninger om hvordan du tar disse legemidlene sammen. Les i så fall doseringsanvisningene i pakningsvedlegget for det andre legemidlet også.

## **Dersom du tar for mye av Repatha**

Kontakt lege eller apotek umiddelbart.

## **Dersom du har glemt å ta Repatha**

Ta Repatha så snart du kan etter den utelatte dosen. Ta deretter kontakt med legen, som vil fortelle deg når du skal ta neste dose, og følg den nye planen nøyaktig slik legen har fortalt deg.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Influensa (feber, sår hals, rennende nese, hoste og frysninger)
- Forkjølelse, som rennende nese, sår hals eller infeksjoner i bihulene (nasofaryngitt eller øvre luftveisinfeksjon)
- Kvalme
- Ryggsmerter
- Leddsmerter (artragi)
- Muskelsmerter
- Reaksjoner på injeksjonsstedet, f.eks. blåmerker, rødhet, blødning, smerter eller hevelse
- Allergiske reaksjoner, inkludert utslett
- Hodepine

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Elveblest, røde, kløende kuler i huden (urtikaria)
- Influensalignende symptomer

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Hevelse i ansikt, munn, tunge eller hals (angioødem)

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Repatha

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Legemidlet (sylinderampulle og automatisk minidoserer) kan tas ut av kjøleskapet slik at det når romtemperatur (opptil 25 °C) før injisering. Dette vil gjøre injeksjonen mer behagelig. Etter at Repatha er tatt ut av kjøleskapet, kan legemidlet oppbevares i romtemperatur (opptil 25 °C) i originalpakningen og må brukes innen 1 måned.

Bruk ikke dette legemidlet dersom du ser at det er misfarget eller inneholder store klumper, flak eller fargede partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.

Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Repatha

- Virkestoff er evolokumab. Hver sylinderrampulle inneholder 420 mg evolokumab i 3,5 ml oppløsning (120 mg/ml).
- Andre innholdsstoffer er prolin, iseddik, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Repatha ser ut og innholdet i pakningen

Repatha er en oppløsning som er klar til opaliserende, fargeløs til gulaktig og praktisk talt fri for partikler.

Hver pakning inneholder én sylinderrampulle for engangsbruk og en automatisk minidoserer for engangsbruk.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

### Tilvirker

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Amgen S.A.S.  
Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.**

### **Andre informasjonskilder**

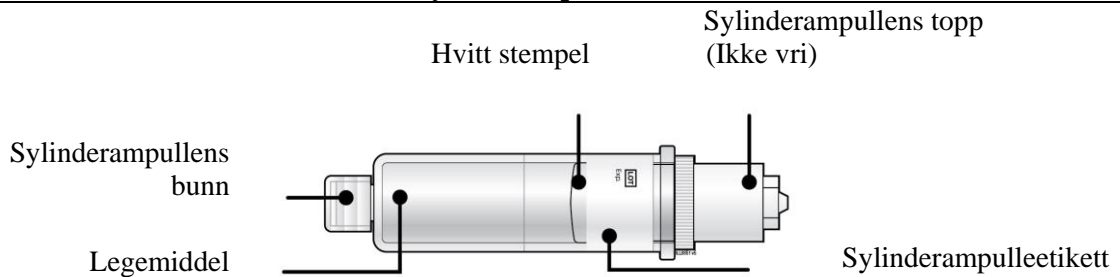
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no/](http://www.felleskatalogen.no/).



Instruksjoner vedrørende bruk:  
 Repatha automatisk minidoserer og sylinderrampulle for engangsbruk

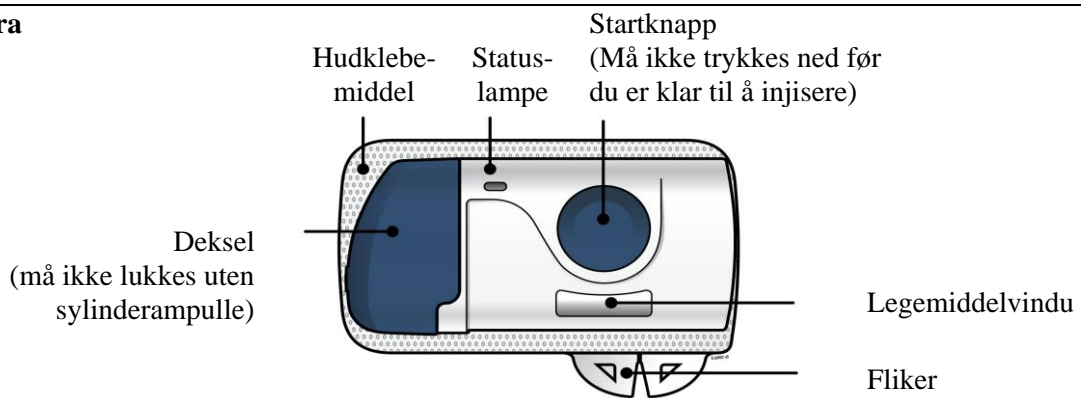
**Beskrivelse av deler**

**Sylinderrampulle**

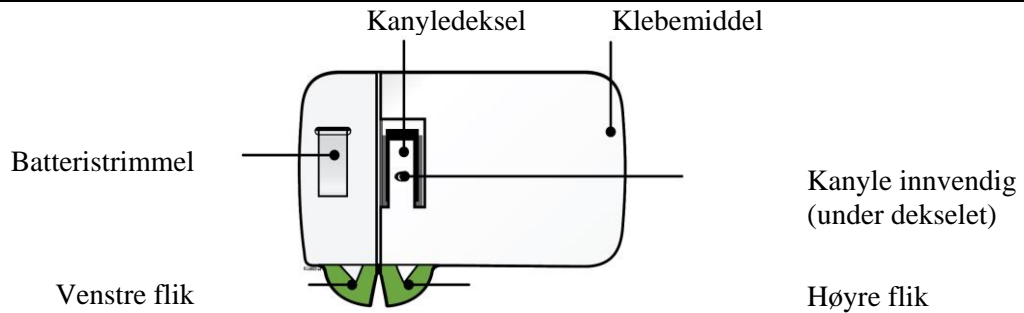


**Automatisk minidoserer**

**Forfra**



**Bakfra**



**Viktig:** Kanylen er dekket.

## Viktig

**Før du bruker den automatiske minidosereren og sylinderrampullen beregnet for bruk sammen med Repatha, må du lese denne viktige informasjonen:**

### **Slik oppbevarer du den automatiske minidosereren og sylinderrampullen**

- Oppbevar den automatiske minidosereren og sylinderrampullen utilgjengelige for barn.
- **Ikke** oppbevar den automatiske minidosereren og sylinderrampullen i ekstrem varme eller kulde. Unngå for eksempel oppbevaring i hanskerommet eller bagasjerommet i bilen. **Skal ikke** fryses.

### **Slik bruker du den automatiske minidosereren og sylinderrampullen**

- **Ikke** rist den automatiske minidosereren eller sylinderrampullen.
- **Ikke** ta den automatiske minidosereren og sylinderrampullen ut av esken eller fra det gjennomsiktige brettet før du er klar til å injisere.
- **Ikke** berør startknappen før du plasserer den automatiske minidosereren og sylinderrampullen mot huden og du er klar til å injisere.
- Til barn i alderen 13 år og yngre er det anbefalt tilsyn av en voksen mens de bruker den automatiske minidosereren og sylinderrampullen.
- Du kan bare trykke på startknappen én gang. Hvis det oppstår en feil, kan ikke den automatiske minidosereren brukes.
- **Ikke** bruk den automatiske minidosereren og sylinderrampullen hvis en av dem har falt ned på en hard flate. Deler av den automatiske minidosereren og sylinderrampullen kan være ødelagt selv om de ikke har synlige skader. Bruk en ny automatisk minidoserer og sylinderrampulle.
- **Ikke** bruk den automatiske minidosereren og sylinderrampullen flere ganger. Den automatiske minidosereren og sylinderrampullen er kun til engangsbruk.
- **Ikke** la den automatiske minidosereren bli utsatt for fuktighet fra vann eller andre væsker. Den inneholder elektronikk som ikke bør bli våt.
- Den automatiske minidosereren for engangsbruk til bruk ved subkutane injeksjoner er kun beregnet for bruk sammen med sylinderrampullen.

I alle situasjoner som er nevnt over, skal du bruke en ny automatisk minidoserer og sylinderrampulle. Helsepersonell som er kjent med Repatha, bør kunne svare hvis du har spørsmål.

### Trinn 1: Forberedelser

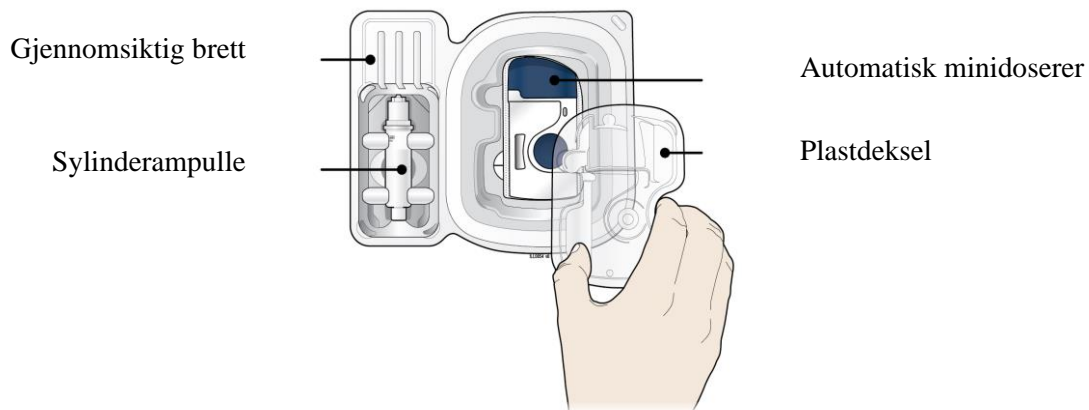
**A** Ta ut esken med den automatiske minidosereren og sylind rampullen fra kjøleskapet. Vent **45 minutter**.

**Viktig:** Vent minst 45 minutter slik at den automatiske minidosereren og sylind rampullen i esken når romtemperatur før injeksjon.

- **Ikke** prøv å varme opp sylind rampullen ved hjelp av en varmekilde som varmt vann eller mikrobølger.
- **Ikke** rist den automatiske minidosereren og sylind rampullen.
- **Ikke** bruk den dersom en eller flere av delene til sylind rampullen ser ut til å ha sprekker eller er ødelagt.
- **Ikke** bruk den dersom utløpsdatoen som er trykt på etiketten på esken, er passert.

I alle situasjoner som er nevnt over, skal du bruke en ny automatisk minidoserer og sylind rampulle.

**B** Åpne esken og trekk av det hvite dekkpapiret. Fjern dekselet over den automatiske minidosereren fra det gjennomsiktige brettet.



La den automatiske minidosereren og sylind rampullen ligge i det gjennomsiktige brettet til du er klar til å injisere.

- **Ikke** berør startknappen før den automatiske minidosereren ligger mot huden og du er klar til å injisere.
- **Ikke** bruk den hvis det hvite dekkpapiret mangler eller er skadet.

**C** Finn frem alt du trenger til injeksjonen og vask deretter hendene grundig med såpe og vann.

På en ren, godt opplyst arbeidsflate legger du:

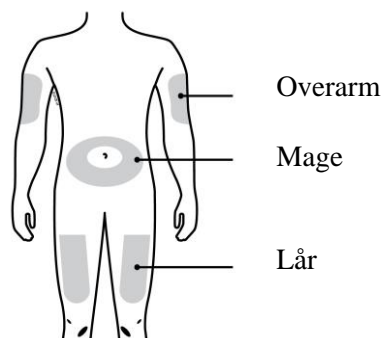
- Gjennomsiktig brett med automatisk minidoserer og sylinderrampulle
- Alkoholservietter
- Bomulldott eller gaskompress
- Plaster
- Sprøytebeholder



**D** Velg hvor den automatiske minidosereren skal plasseres. Bruk utsiden av overarmen bare hvis noen andre setter injeksjonen.

**Du kan bruke:**

- Låret
- Magen, bortsett fra et område på 5 centimeter rundt navlen
- Utsiden av overarmen (bare hvis noen andre setter injeksjonen)



Vask injeksjonsstedet med en alkoholserviett. La huden tørke.

- **Ikke** berør dette området igjen før injiseringen.
- **Ikke** velg et område der huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå å injisere på områder med rynker, hudfolder, arr, strekkmerker, føflekker og mye hår.

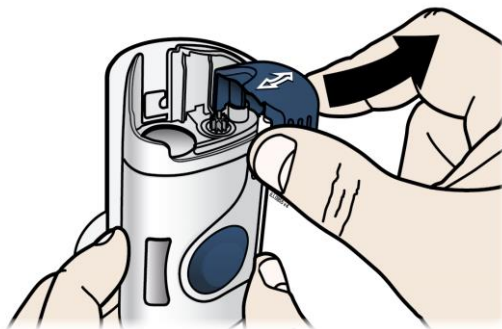
Dersom du ønsker å bruke samme injeksjonssted, skal du passe på at det ikke er samme punkt som du brukte ved en tidligere injeksjon.

**Viktig: Det er viktig å bruke et fast og flatt hudområde for at den automatiske minidosereren skal få ordentlig feste.**

## Trinn 2: Gjør deg klar

**E** Åpne den automatiske minidosereren ved å vri sylinderrampulledekslet mot høyre. La deretter dekslet stå åpent.

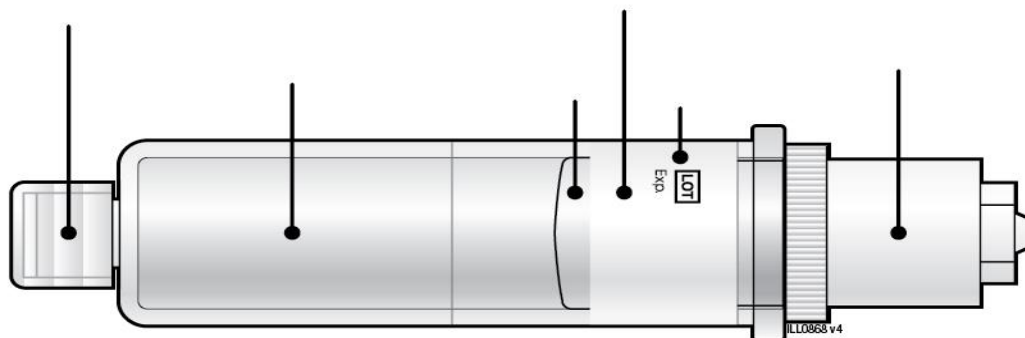
**IKKE** trykk på start-knappen før du er klar til å injisere.



**F** Undersøk sylinderrampullen.

Sylinderrampulleetikett      Toppen av sylinderrampullen (ikke vri)

Sylinderrampullebunn   Legemiddel   Hvitt stempel   Utløpsdato

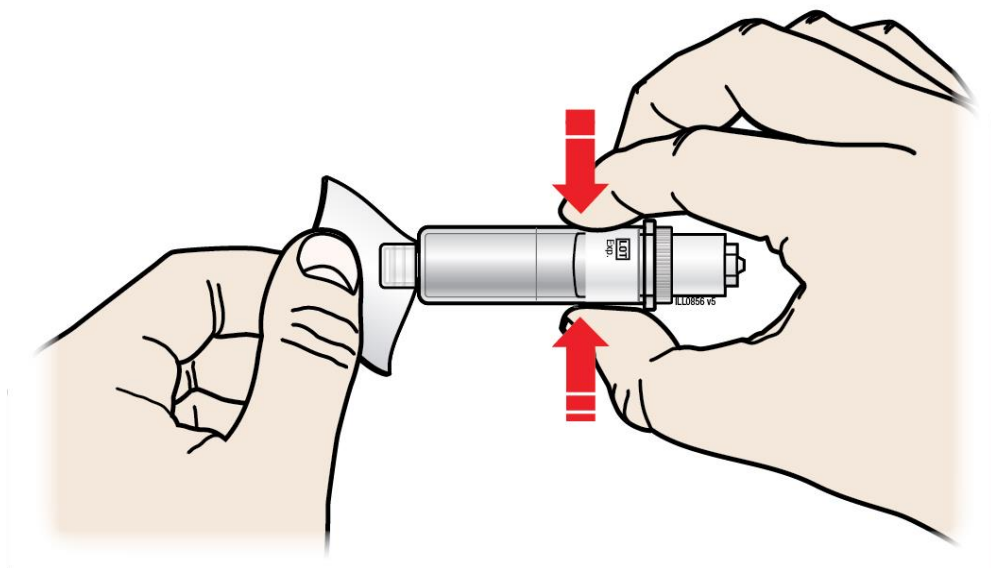


**Kontroller at legemidlet i sylinderrampullen er klart og fargeløst til lys gult.**

- **Ikke** bruk den dersom legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder flak eller partikler.
- **Ikke** bruk den dersom noen del av sylinderrampullen ser ut til å ha sprekker eller er ødelagt.
- **Ikke** bruk den dersom deler av sylinderrampullen mangler eller ikke sitter ordentlig fast.
- **Ikke** bruk den dersom utløpsdatoen på sylinderrampullen er passert.

I alle situasjoner som er nevnt over, skal du bruke en ny automatisk minidoserer og sylinderrampulle.

**G Rengjør bunnen av sylind rampullen.**

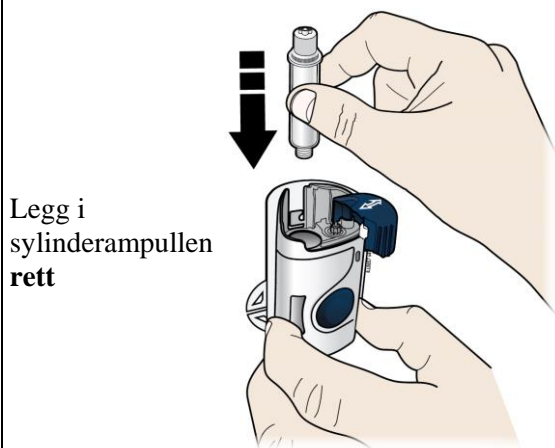


**Grip her**

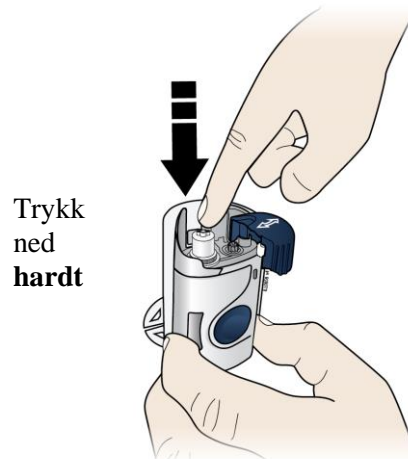
Hold rundt midten av sylind rampullen med én hånd og rengjør bunnen av sylind rampullen med en alkoholserviett.

- **Ikke** berør bunnen av sylind rampullen etter at du har rengjort den med alkoholservietten.
- **Ikke** fjern eller vri på toppen eller bunnen av sylind rampullen.

**H Legg den rengjorte sylind rampullen inn i den automatiske minidosereren og trykk hardt på toppen av sylind rampullen til den sitter ordentlig på plass.**



Legg i  
sylind rampullen  
**rett**



Trykk  
ned  
**hardt**

Sett i sylind rampullen med bunnen først.

- **Ikke** sett i sylind rampullen mer enn 5 minutter før injeksjonen. Dette kan føre til at legemidlet tørker ut.
- **Ikke** berør startknappen før du har plassert den ladede automatiske minidosereren på huden.

**I** Vri dekselet mot venstre. Press deretter hardt til det smekker i lås.

**Press  
Hardt**



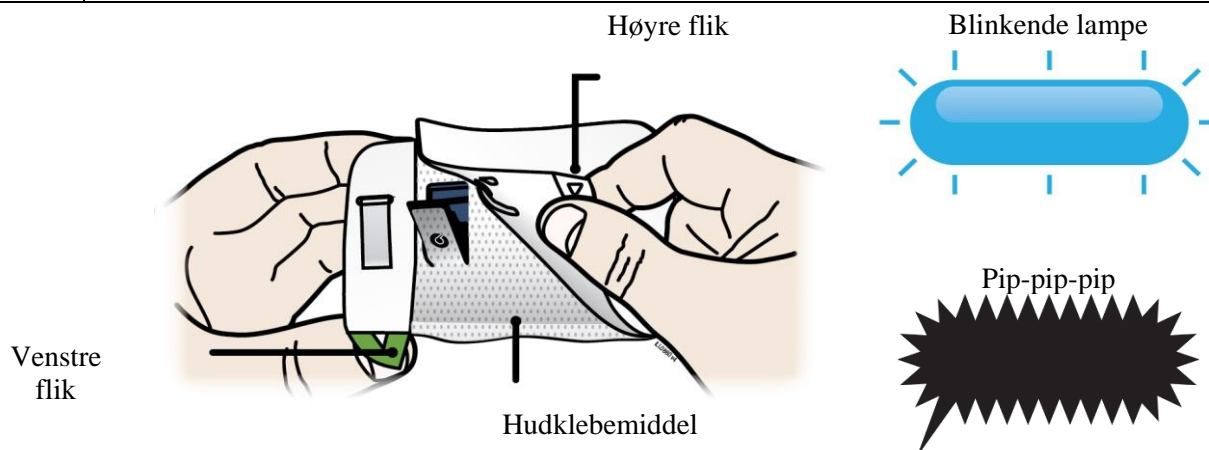
Pass på at sylindrampullen sitter godt på plass i den automatiske minidosereren før du lukker dekselet.

- **Ikke** lukk dekselet hvis sylindrampullen mangler eller ikke er satt helt i.
- **Ikke** berør startknappen før du har plassert den ladede automatiske minidosereren på huden.

**Viktig:** Etter at du har ladet den automatiske minidosereren, skal du gå videre til neste trinn uten opphold.

### Trinn 3: Injiser

**J** **Dra av begge** de grønne flikene slik at klebemiddelet blir synlig. Den automatiske minidosereren er på når den blå statuslampe blinker.

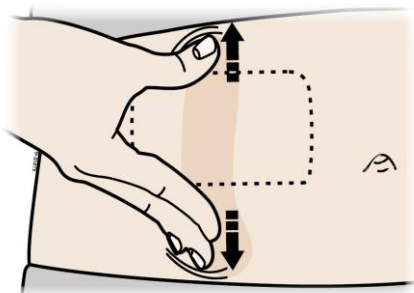


Du må dra av begge de grønne flikene for å slå på den ladede automatiske minidosereren. Du hører piping og ser en blinkende blå statuslampe.

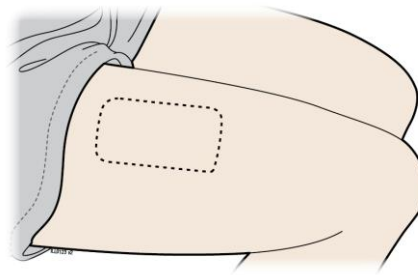
- **Ikke** berør klebeflaten.
- **Ikke** berør startknappen før du har plassert den ladede automatiske minidosereren på huden.
- **Ikke** berør eller få smuss i området rundt kanylebeskyttelsen.
- **Ikke** plasser den ladede automatiske minidosereren på kroppen hvis den røde statuslampe blinker i mer enn 5 sekunder.
- **Ikke** dra den av klebeflaten bak på den automatiske minidosereren.
- **Ikke** brett klebemiddelet inn over seg selv.

**K** For å få godt feste for den automatiske minidosereren, bør du klargjøre og rengjøre et injeksjonssted som ikke har så mye hårvekst, eller du kan barbere området. Bruk et fast og flatt hudområde.

Plassering på magen



Plassering på låret



ELLER

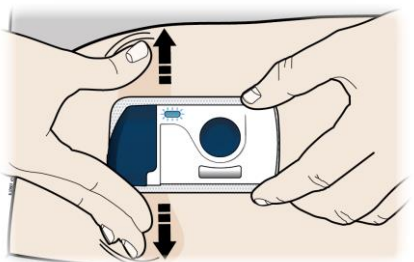


Strekke metode for magen

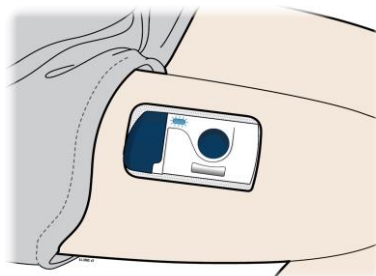
**Ikke** strekk huden på låret

**Viktig: Juster kroppsstillingen slik at du unngår folder og utbulinger.**

**L** Den automatiske minidosereren er klar når den blå lampen blinker. **Hold strekket** (gjelder kun magen). Hold den ladede automatiske minidosereren slik at den blå lampen er synlig, og legg den på huden. Det kan hende du hører at det piper.



ELLER



Blinkende lampe



pip-pip-pip



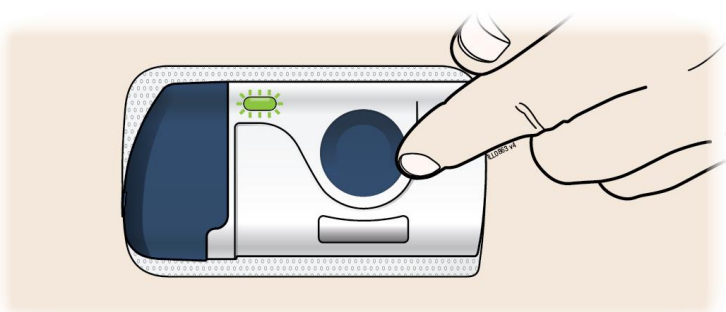
Den ladede automatiske minidosereren vil ligge flatt mot kroppen. Påse at hele klebeflaten er festet på huden. Før fingeren rundt kantene for å feste den.

Kontroller at det ikke kommer klær i veien for den ladede automatiske minidosereren, og at du kan se den blå lampen hele tiden.

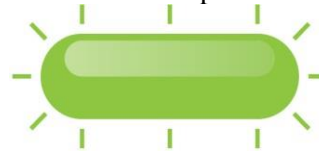
- **Ikke** prøv å flytte den ladede automatiske minidosereren etter at den er plassert mot huden.



**M** **Trykk hardt** på startknappen og **slipp den**. En blinkende grønn lampe og et klikk forteller at injeksjonen har startet.



Blinkende lampe



pip-pip-pip



- Det kan hende du hører en pumpende lyd.
- Du kan kjenne et nålestikk.
- Pass på at du ser en grønn, blinkende statuslampe.
- Det kan hende du hører at det piper som tegn på at injeksjonen har startet.

**Viktig:** Kontakt lege eller apotek dersom det lekker legemiddel ut av den ladede automatiske minidosereren.

**N** **Injeksjonen tar ca. 5 minutter. Når den er ferdig, lyser lampen kontinuerlig grønt og apparatet piper.**



Blinkende lampe



5 min



Kontinuerlig lys



**Det er ok hvis du hører at en pumpende lyd starter og slutter under injeksjonen.**

- Du kan være i moderat fysisk aktivitet under injeksjonen, f.eks. gå, strekke deg etter ting og bøye deg.

**Injeksjonen er ferdig når:**

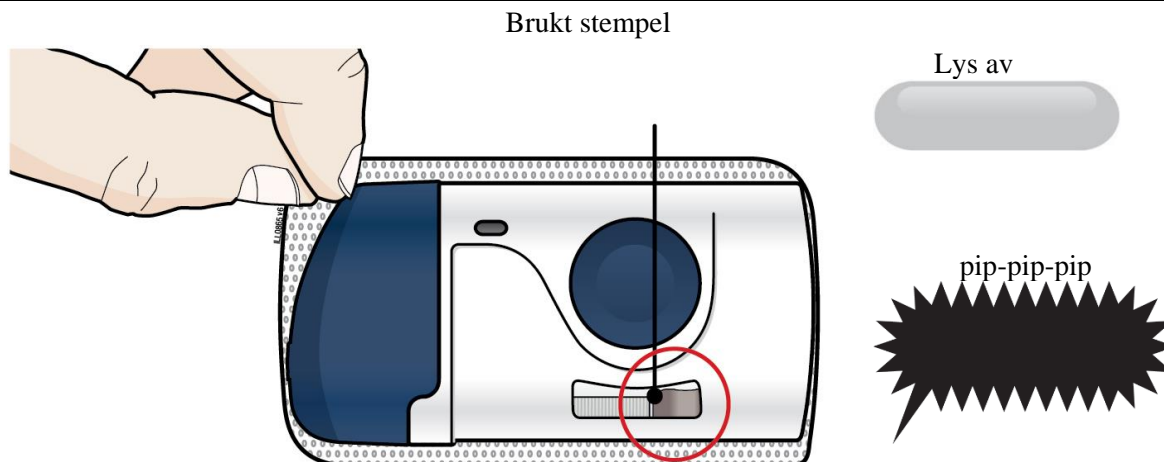
- statuslampen lyser kontinuerlig grønt.
- du hører flere pipesignaler.

pip-pip-pip



#### Trinn 4: Avslutning

- O** Når injeksjonen er ferdig, tar du tak i klebeflaten og trekker den automatiske minidosereren forsiktig av huden. Kontroller legemiddelvinduet etter at du har tatt den av. Den grønne lampen skal nå være slukket.



Kontroller at det brukte stampelet fyller hele legemiddelvinduet, og at den grønne lampen slukner, slik at du vet at alt legemiddel er injisert. Kontakt legen dersom stampelet ikke fyller vinduet.

- Den brukte automatiske minidosereren piper når du fjerner den fra huden.
- Det er normalt å se et par væskedråper på huden etter at du fjerner den brukte automatiske minidosereren.

**P** **Kast den brukte automatiske minidosereren i en sprøytebeholder.**

- Den automatiske minidosereren inneholder batterier, elektronikk og en kanyle.
- Legg den brukte automatiske minidosereren i sprøytebeholderen umiddelbart etter bruk. **Ikke** kast den automatiske minidosereren i husholdningsavfallet.
- Snakk med helsepersonell om riktig avfallshåndtering. Det kan finnes lokale retningslinjer for kassering.
- **Ikke** fjern den brukte sylinderrampullen fra den automatiske minidosereren.
- **Ikke** bruk den automatiske minidosereren flere ganger.
- **Ikke** resirkuler den automatiske minidosereren eller sprøytebeholderen eller kast dem sammen med husholdningsavfall.



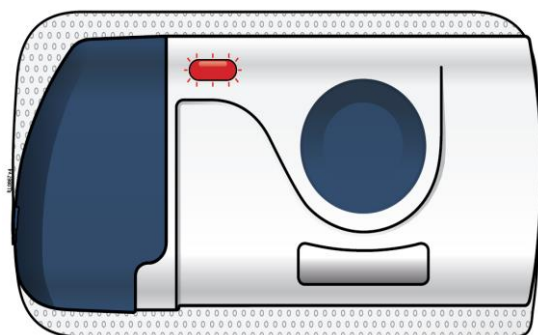
**Viktig:** Oppbevar alltid sprøytebeholderen utilgjengelig for barn.

**Q** **Undersøk injeksjonsstedet.**

Hvis du ser blod, presser du en bomullsdott eller gaskompress mot injeksjonsstedet. **Ikke** gni på injeksjonsstedet. Sett på et plaster hvis nødvendig.

### Feilsøking

Slik gjør du dersom statuslampen på den ladede automatiske minidosereren blinker rødt hele tiden og du hører pipesignaler.



Blinkende varselampe



pip-pip-pip-pip-pip



**Slutt å bruke** den ladede automatiske minidosereren. Dersom den automatiske minidosereren er festet til kroppen, fjerner du den forsiktig.

### Ytterligere miljøforhold

Relativ luftfuktighet mellom 15 % og 85 %.

Høyde over havet mellom -300 m og 3500 m.







Hold den automatiske minidosereren minst 30 cm unna annen elektronikk, f.eks. mobiltelefoner, under injeksjonen.

Advarsel: Du må ikke gjøre endringer på apparatet.

Driftstemperatur for den automatiske minidosereren er 15 °C til 40 °C.

[www.devicepatents.com](http://www.devicepatents.com)

### SYMBOLTABELL

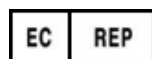
					
Må ikke brukes dersom emballasjen er skadet	Beskyttes mot fuktighet	Les bruksanvisningen	Type BF pasienttilkoblet del	For engangsbruk	Sterilisert ved bruk av etylenoksid



0344



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



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