

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.

Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Die Lösung ist klar bis opalisierend, farblos bis gelblich und praktisch partikelfrei.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bevor mit der Anwendung von Repatha begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der gemischten Hyperlipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreoidismus) ausgeschlossen werden.

Dosierung

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis von Repatha ist entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter

Die empfohlene Anfangsdosis ist 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apheresepatienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) siehe Abschnitt 4.4.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig, Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist im Anwendungsgebiet der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist in der Anwendung bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Repatha ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich bestimmt. Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit empfindlicher, verletzter, geröteter oder verhärteter Haut erfolgen. Repatha darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Die 420 mg Dosis einmal monatlich oder alle zwei Wochen erfolgt durch drei Fertigspritzen, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen.

Repatha ist zur Selbstinjektion durch den Patienten nach angemessener Schulung vorgesehen. Die Anwendung von Repatha kann auch durch eine Person erfolgen, die in der Anwendung des Arzneimittels geschult wurde.

Jede Fertigspritze ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6 und die der Packung beigelegte „Gebrauchsanleitung“.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3). Repatha sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3). Repatha sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Getrockneter Naturkautschuk

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze aus Glas enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Anwendung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Repatha durchgeführt.

Die pharmakokinetische Interaktion zwischen Statinen und Evolocumab wurde in den klinischen Studien mit Repatha beurteilt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Statinen behandelt wurden, wurde ein Anstieg der Clearance von Evolocumab von etwa 20 % beobachtet. Diese erhöhte Clearance wird teilweise durch Statine vermittelt, die die Konzentration von Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) erhöhen, was nicht die pharmakodynamische Wirkung von Evolocumab auf Lipide ungünstig beeinflusste. Es sind keine Anpassungen der Statin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Repatha erforderlich.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Repatha und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln als Statinen und Ezetimib durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Repatha bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Repatha darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Evolocumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Repatha verzichtet werden soll/die Behandlung mit Repatha zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Evolocumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Wirkungen auf Fertilitäts-Endpunkte bei Expositions-Spiegeln (AUC, Fläche unter der Konzentrationszeitkurve), die viel höher lagen als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Repatha hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in pivotalen Studien mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie waren bei den empfohlenen Dosierungen Nasopharyngitis (4,8 %), Infektion der oberen Atemwege (3,2 %), Rückenschmerzen (3,1 %), Arthralgie (2,2 %), Influenza (2,3 %) und Übelkeit (2,1 %). Das Sicherheitsprofil in der Population der homozygoten familiären Hypercholesterinämie stimmte mit dem in der Population der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie überein.

Liste der unerwünschten Wirkungen in Tabellenform

Unerwünschte Wirkungen, die in pivotalen kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie sowie homozygoter familiärer Hypercholesterinämie berichtet wurden, werden entsprechend der Systemorganklasse und Häufigkeit in Tabelle 1 nach folgender Konvention dargestellt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1. Unerwünschte Wirkungen mit Repatha

Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Influenza	Häufig
	Nasopharyngitis	Häufig
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Hautausschlag	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
	Arthralgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ¹	Häufig

¹Siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die am häufigsten vorkommenden Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erytheme an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle und Hämatome an der Injektionsstelle.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Repatha bei Kindern und Jugendlichen vor. Es wurden vierzehn Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre in klinische Studien eingeschlossen. Es wurde kein Unterschied bezüglich der Sicherheit zwischen jugendlichen und erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha bei Kindern und Jugendlichen mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie wurde nicht belegt.

Ältere Patienten

Obwohl keine Sicherheitsbedenken bei Patienten über 75 Jahre festgestellt wurden, sind Daten für diese Alterssubgruppe begrenzt.

Von den insgesamt 6026 Patienten in klinischen Studien mit Repatha waren 1179 (30 %) ≥ 65 Jahre alt, während 223 (4 %) ≥ 75 Jahre alt waren. Insgesamt wurde kein Unterschied in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet.

Immunogenität

In klinischen Studien wurden 0,1 % der Patienten (7 von 4846 Patienten mit primärer Hyperlipidämie und gemischter Dyslipidämie und 0 von 80 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie), die mit mindestens einer Repatha-Dosis behandelt wurden, mit positivem Befund auf die Bildung von bindenden Antikörpern getestet (4 dieser Patienten hatten vorübergehend Antikörper). Die Patienten, deren Seren mit positivem Befund auf bindende Antikörper getestet wurden, wurden weitergehend auf neutralisierende Antikörper untersucht. Keiner der Patienten wurde mit positivem Befund auf neutralisierende Antikörper getestet. Das Vorhandensein von bindenden Anti-Evolocumab-Antikörpern hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil, klinische Ansprechen oder die Sicherheit von Repatha.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In tierexperimentellen Studien mit Exposition, die 300-fach höher waren als bei Patienten, die mit Repatha 420 mg einmal monatlich behandelt wurden, wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Repatha. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und nach Bedarf Supportivmaßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10AX13

Wirkmechanismus

Evolocumab bindet selektiv an PCSK9 und verhindert die Bindung von zirkulierendem PCSK9 an den Low Density Lipoprotein Rezeptor (LDLR) auf der Leberzelloberfläche; dadurch unterbindet er den PCSK9-vermittelten Abbau des LDLR. Ansteigende LDLR-Spiegel in der Leber führen zu assoziierten Senkungen des LDL-Cholesterins (LDL-C) im Serum.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien senkte Repatha ungebundenes PCSK9, LDL-C, TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C und ApoA1 bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie.

Eine einzelne subkutane Anwendung von 140 mg oder 420 mg Repatha resultierte in einer maximalen Unterdrückung von zirkulierendem ungebundenem PCSK9 nach 4 Stunden, gefolgt von einer Abnahme von LDL-C, welches als Reaktion einen mittleren Nadir nach 14 bzw. 21 Tagen erreichte. Die Änderungen von ungebundenem PCSK9 und Serum-Lipoproteinen waren nach Absetzen von Repatha reversibel. Während der Auswaschphase von Evolocumab wurde kein Anstieg von PCSK9 oder LDL-C über den Ausgangswert beobachtet, was nahe legt, dass keine kompensierenden Mechanismen zur Erhöhung der Produktion von PCSK9 und LDL-C während der Behandlung auftreten.

Subkutane Behandlungsschemata von 140 mg alle zwei Wochen und 420 mg einmal monatlich waren bezüglich der durchschnittlichen LDL-C Senkung (Mittelwert in Woche 10 und 12) gleichwertig und ergaben -72 bis -57 % des Ausgangswerts im Vergleich mit Placebo. Die Behandlung mit Repatha ergab eine ähnliche Absenkung des LDL-C, wenn es allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet wurde. Die LDL-C senkende Wirkung ist dauerhaft; die längste gemessene Dauer waren 112 Wochen.

Klinische Wirksamkeit bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie

Mit Repatha wurde bereits ab Woche 1 eine LDL-C Absenkung um etwa 55 % bis 75 % erreicht und während der Langzeittherapie aufrechterhalten. In der Regel wurde das maximale Ansprechen innerhalb von ein bis zwei Wochen mit Dosierungen von 140 mg alle zwei Wochen und 420 mg einmal monatlich erreicht.

Bei 80-85 % aller Patienten, die mit einer von beiden Dosierungen behandelt wurden, zeigte Repatha im Mittel eine Senkung des LDL-C von ≥ 50 % in Woche 10 und 12. Bis zu 99 % der mit einer von beiden Repatha-Dosierungen behandelten Patienten erreichten im Mittel ein LDL-C von $< 2,6$ mmol/l und bis zu 95 % erreichten im Mittel ein LDL-C $< 1,8$ mmol/l in Woche 10 und 12.

In beiden Dosierungen war Repatha bei allen Subgruppen im Vergleich zu Placebo und Ezetimib wirksam, wobei keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen, wie Alter, Rasse, Geschlecht, Region, Body-Mass-Index, „National Cholesterol Education Program“-Risiko, aktueller Raucher-Status, Ausgangs-Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit (CHD), frühes CHD-Risiko in der Familienanamnese, Glukosetoleranz-Status (d. h. Diabetes mellitus Typ 2, metabolisches Syndrom oder keines von beiden), Bluthochdruck, Statindosis und -wirkstärke, Ausgangswert von ungebundenem PCSK9, Ausgangswert von LDL-C und Ausgangswert von Triglyzeriden (TG) beobachtet wurden.

Repatha senkte LDL-C, non-HDL-C, ApoB, TC, Lp(a), VLDL-C, TG, TC/HDL-C und ApoB/ApoA1 und erhöhte HDL-C bei Patienten mit gemischter Dyslipidämie.

Repatha war Ezetimib bezüglich der Senkung von LDL-C, TC, ApoB, non-HDL-C, Lp(a), TC/HDL-C und ApoB/ApoA1 überlegen.

Kombination mit einem Statin und einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien

LAPLACE-2 war eine internationale, multizentrische, doppel-blinde, randomisierte Studie über 12 Wochen bei 1896 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die randomisiert wurden, um Repatha in Kombination mit Statinen (Rosuvastatin, Simvastatin oder Atorvastatin) zu erhalten. Repatha wurde in der Rosuvastatin- und Simvastatin-Gruppe mit Placebo, und in der Atorvastatin-Gruppe mit Placebo und Ezetimib verglichen.

Repatha senkte LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert signifikant auf Mittelwerte in Woche 10 und 12 gegenüber Placebo in den Rosuvastatin- und Simvastatin-Gruppen und gegenüber Placebo und Ezetimib in der Atorvastatin-Gruppe ($p < 0,001$). Repatha senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C im Vergleich zum Ausgangswert auf Mittelwerte in Woche 10 und 12 gegenüber Placebo in den Rosuvastatin- und Simvastatin-Gruppen ($p < 0,05$) und senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 und Lp(a) gegenüber Placebo und Ezetimib in der Atorvastatin-Gruppe ($p < 0,001$) (siehe Tabellen 2 und 3).

RUTHERFORD-2 war eine internationale, multizentrische, doppel-blinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 12 Wochen bei 329 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die lipidsenkende Therapien erhielten. Repatha senkte LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert signifikant auf Mittelwerte in Woche 10 und 12 gegenüber Placebo ($p < 0,001$). Repatha senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C und ApoA1 im Vergleich zum Ausgangswert auf Mittelwerte der Wochen 10 und 12 gegenüber Placebo ($p < 0,05$) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zum Mittelwert in Woche 10 und 12 (%), KI 95%)

Studie	Dosierungsschema	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C Verhältnis (%)	ApoB/ApoA1 Verhältnis (%)
LAPLACE-2 (HMD) (Rosuvastatin-, Simvastatin- & Atorvastatin-Gruppen kombiniert)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75, -69)	-60 ^b (-63, -58)	-56 ^b (-58, -53)	-41 ^b (-43, -39)	-30 ^b (-35, -25)	-18 ^b (-23, -14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, -13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, -42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-23 ^b (-29, -16)	8 ^b (4, 12)	-23 ^b (-29, -15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

Legende: Q2W = einmal alle zwei Wochen, QM = einmal monatlich, HMD = primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie; HeFH = heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; ^a p-Wert < 0,05 im Vergleich mit Placebo. ^b p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

Patienten mit Statintoleranz

GAUSS-2 war eine internationale, multizentrische, doppel-blinde, randomisierte, Ezetimib-kontrollierte Studie über 12 Wochen bei 307 Patienten mit Statintoleranz oder die eine wirksame Dosis eines Statins nicht vertrugen. Repatha senkte signifikant LDL-C im Vergleich mit Ezetimib ($p < 0,001$). Repatha senkte im Vergleich zum Ausgangswert signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 und Lp(a) auf Mittelwerte in Woche 10 und 12 gegenüber Ezetimib ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 3).

Behandlung in Abwesenheit eines Statins

MENDEL-2 war eine internationale, multizentrische, doppel-blinde, randomisierte, Placebo- und Ezetimib-kontrollierte Studie mit Repatha über 12 Wochen bei 614 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie. Repatha senkte im Vergleich zum Ausgangswert signifikant LDL-C auf Mittelwerte in Woche 10 und 12 gegenüber Placebo und Ezetimib ($p < 0,001$). Repatha senkte im Vergleich zum Ausgangswert signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 und Lp(a) auf Mittelwerte in Woche 10 und 12 gegenüber Placebo und Ezetimib ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich mit Ezetimib bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zum Mittelwert in Woche 10 und 12 (%), KI 95%

Studie	Dosierungsschema	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C Verhältnis (%)	ApoB/ApoA1 Verhältnis (%)
LAPLACE-2 (HMD) (Atorvastatin-Gruppen kombiniert)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 ^c (-50, -37)	-34 ^c (-39, -30)	-34 ^c (-38, -30)	-23 ^c (-26, -19)	-30 ^c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, -23)	-38 ^c (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, -5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (Statin-intolerant)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (Behandlung in Abwesenheit eines Statins)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

Legende: Q2W = einmal alle zwei Wochen, QM = einmal monatlich, HMD = primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie.

^a p-Wert < 0,05 im Vergleich mit Ezetimib, ^b p-Wert < 0,001 im Vergleich mit Ezetimib, ^c nominaler p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Ezetimib.

Langzeit-Wirksamkeit bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie

DESCARTES war eine internationale, multizentrische, doppel-blinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 52 Wochen bei 901 Patienten mit Hyperlipidämie, die nur eine diätetische Therapie, Atorvastatin oder eine Kombination von Atorvastatin und Ezetimib erhielten. Repatha 420 mg einmal monatlich senkte gegenüber Placebo LDL-C bis Woche 52 signifikant im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,001$). Die Wirkungen der Behandlung dauerten über 1 Jahr an, was durch Absenkung von LDL-C von Woche 12 bis Woche 52 nachgewiesen wurde. Die Absenkung von LDL-C vom Ausgangswert zum Wert in Woche 52 war gegenüber Placebo über die lipidsenkenden Basistherapien, die für LDL-C und kardiovaskuläre Risiken optimiert waren, konsistent.

Repatha senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C und ApoA1 in Woche 52 gegenüber Placebo ($p < 0,001$) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert bis Woche 52 (%), KI 95%

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

Legende: QM = einmal monatlich, ^a nominaler p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Placebo, ^b p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

OSLER und OSLER-2 sind zwei laufende, randomisierte, kontrollierte, offene Verlängerungsstudien zur Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Repatha bei Patienten, die die Behandlung in einer Vorläufer-Studie abgeschlossen haben. In jeder Verlängerungsstudie wurden Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, um im ersten Jahr der Studie entweder Repatha plus Standardtherapie (Evolocumab-Gruppe) oder Standardtherapie allein (Kontrollgruppe) zu erhalten. Am Ende des ersten Jahres (Woche 52 in OSLER und Woche 48 in OSLER-2) war es Patienten erlaubt, in die Repatha-Phase einzutreten, in der alle Patienten Repatha offen für entweder weitere 4 Jahre (OSLER) oder 1 Jahr (OSLER-2) erhielten.

Insgesamt wurden 1324 Patienten in OSLER eingeschlossen. 420 mg Repatha einmal monatlich senkte LDL-C signifikant im Vergleich zum Ausgangswert zum Wert in Woche 12 und Woche 52 gegenüber der Kontrolle (nominal $p < 0,001$). Behandlungseffekte wurden über 124 Wochen aufrechterhalten, wie durch die Senkung des LDL-C von Woche 12 in der Vorläufer-Studie bis Woche 112 in der offenen Verlängerungsstudie nachgewiesen wurde. Insgesamt wurden 2928 Patienten in OSLER-2 eingeschlossen. Repatha senkte LDL-C signifikant vom Ausgangswert zum Wert in Woche 12 gegenüber der Kontrolle (nominal $p < 0,001$). Behandlungseffekte wurden aufrechterhalten, wie durch die Senkung des LDL-C von Woche 12 bis Woche 24 in der offenen Verlängerungsstudie nachgewiesen wurde. Repatha senkte im Vergleich zur Kontrolle (nominal $p < 0,001$) signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a), und erhöhte HDL-C und ApoA1 vom Ausgangswert zum Wert in Woche 52 in OSLER bzw. in Woche 24 in OSLER-2. LDL-C und andere Lipidparameter kehrten innerhalb von 12 Wochen nach Absetzen von Repatha zu Beginn von OSLER oder OSLER-2 ohne Hinweise auf ein Überschießen auf den Ausgangswert zurück.

TAUSSIG ist eine laufende, multizentrische, offene 5-Jahres-Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Repatha, als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie einschließlich homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Insgesamt 102 Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie und 96 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in TAUSSIG eingeschlossen. In der Studie wurden alle Patienten initial mit Repatha 420 mg einmal monatlich behandelt, außer jenen, die bei Studieneinschluss eine Apherese erhielten und mit Repatha 420 mg einmal alle zwei Wochen begannen. Die Dosierungshäufigkeit bei Patienten, die keine Apherese erhielten, konnte, basierend auf dem LDL-C-Ansprechen und den PCSK9-Spiegeln, auf bis zu 420 mg einmal alle zwei Wochen titriert werden. Die Langzeit-Anwendung von Repatha zeigte einen dauerhaften Behandlungseffekt, der durch die Senkung von LDL-C bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie (Tabelle 5) nachgewiesen wurde.

Änderungen von anderen Lipidparametern (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, und ApoB/ApoA1) zeigten ebenfalls eine dauerhafte Wirkung der Langzeitanwendung von Repatha bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie.

Tabelle 5: Wirkung von Repatha auf LDL-C bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie – mediane prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 36 der Verlängerungsstudie

Patientenpopulation (N)	OLE Woche 12 (n = 16)	OLE Woche 24 (n = 8)	OLE Woche 36 (n = 5)
Schwere FH (N = 102)	-47	-45	-48

Legende: OLE = offene Verlängerungsstudie (open-label extension), N (n) = Anzahl auswertbarer Patienten (N) und Patienten mit beobachteten LDL-Werten zu bestimmten geplanten Visiten (n) im Analysen-Satz der Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie

Die klinische Bedeutung, einschließlich der Langzeitsicherheit, von dauerhaft sehr niedrigen LDL-C Spiegeln (d. h. $< 0,65$ mmol/l [< 25 mg/dl]) ist noch nicht erwiesen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Sicherheitsprofilen bei Patienten mit LDL-C Spiegeln $< 0,65$ mmol/l und jenen mit höherem LDL-C gibt, siehe Abschnitt 4.8.

Klinische Wirksamkeit bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

TESLA war eine internationale, multizentrische, doppel-blinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 12 Wochen bei 49 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 12 bis 65 Jahren. 420 mg Repatha einmal monatlich als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Therapien (z. B. Statine, Gallensäurebinder) senkte signifikant die Werte von LDL-C und ApoB in Woche 12 gegenüber Placebo ($p < 0,001$) (Tabelle 6). Änderungen von anderen Lipidparametern (TC, non-HDL-C, TC/HDL-C und ApoB/ApoA1) zeigten ebenfalls einen Behandlungseffekt der Anwendung von Repatha bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

Tabelle 6: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich mit Placebo bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 12 (% , KI 95 %)

Studie	Dosierungsschema	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C Verhältnis (%)	ApoB/ApoA1 Verhältnis (%)
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 ^b (-45, -19)	-30 ^a (-42, -18)	-23 ^b (-35, -11)	-27 ^a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, -16)	-26 ^a (-38, -14)	-28 ^a (-39, -17)

Legende: HoFH = homozygote familiäre Hypercholesterinämie; QM = einmal monatlich; ^a nominaler p-Wert <0,001 im Vergleich zu Placebo; ^b p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

Langzeitwirksamkeit bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

In TAUSSIG zeigte die Langzeitanwendung von Repatha einen dauerhaften Behandlungseffekt, der mit einer Senkung von LDL-C um etwa 20 % bis 30 % bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die keine Apherese erhielten, und etwa 15 % bis 25 % bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die Apherese erhielten (Tabelle 7), nachgewiesen wurde. Änderungen von anderen Lipidparametern (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C und ApoB/ApoA1) zeigten ebenfalls eine dauerhafte Wirkung bei der Langzeitanwendung von Repatha bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Senkungen des LDL-C und Änderungen von anderen Lipidparametern bei 13 jugendlichen Patienten (Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie sind mit jenen in der Gesamtpopulation der Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vergleichbar.

Tabelle 7: Wirkung von Repatha auf LDL-C bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 36 der Verlängerungsstudie

Patientenpopulation (N)	OLE Woche 12	OLE Woche 24	OLE Woche 36
HoFH (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Non-Apherese (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Apherese (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Legende: OLE = offene Verlängerungsstudie (open-label extension), N (n) = Anzahl auswertbarer Patienten (N) und Patienten mit beobachteten LDL-Werten zu bestimmten geplanten Visiten (n) im Analysen-Satz schwerer familiärer Hypercholesterinämie

Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist noch nicht nachgewiesen worden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Repatha eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von gemischter Dyslipidämie gewährt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Repatha eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von erhöhtem Cholesterin gewährt.

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Repatha bei Kindern und Jugendlichen vor. Vierzehn Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in klinische Studien eingeschlossen. Es wurden insgesamt keine Unterschiede bei der Sicherheit oder

Wirksamkeit zwischen jugendlichen und erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet.

Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach einer einzelnen subkutanen Dosis von 140 mg oder 420 mg Repatha, die bei gesunden Erwachsenen angewendet wurde, wurden nach 3 bis 4 Tagen im Serum mediane Spitzenkonzentrationen erreicht. Die Anwendung von einer einzelnen subkutanen Dosis von 140 mg ergab ein mittleres C_{max} (SD) von 13,0 (10,4) $\mu\text{g/ml}$ und eine mittlere AUC_{last} (SD) von 96,5 (78,7) $\text{Tag}\cdot\mu\text{g/ml}$. Die Anwendung einer einzelnen subkutanen Dosis von 420 mg ergab eine mittlere C_{max} (SD) von 46,0 (17,2) $\mu\text{g/ml}$ und eine mittlere AUC_{last} (SD) von 842 (333) $\text{Tag}\cdot\mu\text{g/ml}$. Drei subkutane Dosen von 140 mg waren bioäquivalent zu einer einzelnen subkutanen Dosis von 420 mg. Die absolute Bioverfügbarkeit nach subkutaner Dosierung von 72 % wurde mit Hilfe von pharmakokinetischen Modellen bestimmt.

Nach einer einzelnen intravenösen Dosis von 420 mg Repatha wurde das mittlere (SD) Steady-State-Verteilungsvolumen auf 3,3 (0,5) l geschätzt, was darauf hinweist, dass Evolocumab eine begrenzte Gewebeverteilung besitzt.

Biotransformation

Repatha ist als natives Immunglobulin ausschließlich aus Aminosäuren und Kohlenhydraten aufgebaut und es ist unwahrscheinlich, dass es über den Mechanismus des hepatischen Metabolismus ausgeschieden wird. Es ist zu erwarten, dass die Metabolisierung und Elimination dem Weg des Abbaus von Immunglobulinen folgt und in der Degradierung zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren resultiert.

Elimination

Die Halbwertszeit von Evolocumab wurde auf 11 bis 17 Tage geschätzt.

Bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH), die hochdosiertes Statin erhielten, war die systemische Evolocumab-Exposition etwas geringer als bei Patienten mit niedrigen bis mittleren Statindosen (Verhältnis der AUC_{last} 0,74 [90 % KI 0,29; 1,9]). Ein Anstieg der Clearance um etwa 20 % ist teilweise durch eine durch Statine vermittelte Erhöhung der Konzentration von PCSK9 bedingt, was keine unerwünschten Einflüsse auf die pharmakodynamische Wirkung von Evolocumab auf Lipide hatte. Pharmakokinetische Populationsanalysen wiesen nicht auf relevante Unterschiede von Evolocumab-Serumkonzentrationen bei hypercholesterinämischen Patienten (nicht-familiäre Hypercholesterinämie oder familiäre Hypercholesterinämie) hin, die begleitend Statine einnahmen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die mittlere (SD) systemische Clearance nach einer einzelnen intravenösen Dosis von 420 mg wurde auf 12 (2) ml/h geschätzt. In klinischen Studien mit wiederholten subkutanen Dosierungen über 12 Wochen wurden, mit Dosierungsschemata von 140 mg und höher, Dosis-proportionale Expositionsanstiege beobachtet. Eine etwa zwei- bis dreifache Akkumulation wurde bei Trog-Serumkonzentrationen nach Dosierungen von 140 mg alle zwei Wochen (C_{min} (SD) 7,21 (6,6)) oder nach monatlich angewendeten Dosierungen von 420 mg (C_{min} (SD) 11,2 (10,8)) beobachtet und Trog-Serumkonzentrationen erreichten ein Steady-State bis 12 Wochen nach der Dosierung.

Es wurden über einen Zeitraum von 124 Wochen keine zeitabhängigen Änderungen der Serumkonzentrationen beobachtet.

Renale Funktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung erforderlich. Pharmakokinetische Populationsanalysen von zusammengeführten Daten aus klinischen Studien mit Repatha zeigten keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Evolocumab bei Patienten mit geringer oder mäßiger Nierenfunktionsstörung verglichen mit Patienten, deren Nierenfunktion nicht gestört war. Repatha wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) erforderlich. Einzelne subkutane Dosen von 140 mg Repatha wurden bei 8 Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung, 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und 8 gesunden Probanden untersucht. Es fanden sich im Vergleich zu gesunden Probanden etwa 40-50 % niedrigere Evolocumab-Expositionen. Ausgangswerte von PCSK9-Spiegeln sowie Ausmaß und Zeitverlauf der PCSK9-Neutralisierung aber waren bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung und gesunden Freiwilligen ähnlich. Dies resultierte in einem ähnlichen Zeitverlauf und einem ähnlichen Ausmaß der absoluten LDL-C-Senkung. Repatha wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Körpergewicht

Körpergewicht war eine signifikante Kovariate bei der PK-Populationsanalyse mit einem Einfluss auf die Trog-Konzentration von Evolocumab, jedoch gab es keinen Einfluss auf die Senkung von LDL-C. Nach wiederholter subkutaner Anwendung von 140 mg alle zwei Wochen waren die Trog-Konzentrationen in Woche 12 jeweils 147 % höher und 70 % niedriger bei Patienten mit 69 kg und 93 kg als die des typischen 81 kg schweren Patienten. Ein geringerer Einfluss des Körpergewichtes wurde bei wiederholten subkutanen Evolocumab-Dosierungen von 420 mg monatlich beobachtet.

Andere besondere Populationen

Pharmakokinetische Populationsanalysen legen nahe, dass keine Dosisanpassungen nach Alter, Rasse oder Geschlecht erforderlich sind. Die Pharmakokinetik von Evolocumab wurde durch das Körpergewicht ohne relevante Wirkungen auf die LDL-C-Senkung beeinflusst. Daher sind keine Dosisanpassungen im Hinblick auf das Körpergewicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Hamstern war Evolocumab bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten, nicht kanzerogen. Das mutagene Potential von Evolocumab ist nicht untersucht worden.

Bei Hamstern und Javaneraffen wurde bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten, keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet.

Bei Javaneraffen wurde bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten, keine Wirkungen auf die embryo-fötale oder postnatale Entwicklung (bis zum Alter von 6 Monaten) beobachtet.

Abgesehen von einer verringerten T-Zell-abhängigen Antikörperantwort bei mit KLH immunisierten Javaneraffen nach 3 Monaten Evolocumab-Behandlung, wurden keine unerwünschten Wirkungen bei Hamstern (bis zu 3 Monaten) und Javaneraffen (bis zu 6 Monaten) bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten, beobachtet. Die beabsichtigte pharmakologische Wirkung von erniedrigtem Serum LDL-C und Gesamtcholesterin wurden in diesen Studien beobachtet und waren nach Behandlungsende reversibel.

In Kombination mit Rosuvastatin über 3 Monate wurden keine unerwünschten Wirkungen bei Javaneraffen bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die 420 mg Evolocumab einmal monatlich erhielten, beobachtet. Die Senkung von Serum-LDL-C und Gesamtcholesterin war stärker ausgeprägt als zuvor mit Evolocumab allein beobachtet und war nach Behandlungsende reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Prolin
Essigsäure 99 %
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann Repatha in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) aufbewahrt werden und muss innerhalb von 1 Woche verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung in einer Fertigspritze zum Einmalgebrauch hergestellt aus Glas Typ I mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl.

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat, siehe Abschnitt 4.4).

Packungsgröße mit einer Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung muss die Lösung untersucht werden. Die Lösung nicht injizieren, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte die Fertigspritze vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreichen. Den gesamten Inhalt der Fertigspritze injizieren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.

Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung) (SureClick).

Die Lösung ist klar bis opalisierend, farblos bis gelblich und praktisch partikelfrei.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bevor mit der Anwendung von Repatha begonnen wird, müssen sekundäre Ursachen der Hyperlipidämie oder der gemischten Hyperlipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreoidismus) ausgeschlossen werden.

Dosierung

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis von Repatha ist entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich; beide Dosen sind klinisch gleichwertig.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter

Die empfohlene Anfangsdosis ist 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Behandlungswochen kann das Dosisintervall auf 420 mg einmal alle zwei Wochen gesteigert werden, falls ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht wird. Apheresepatienten können die Behandlung mit 420 mg alle zwei Wochen beginnen, um ihrem Apherese-Zeitplan zu entsprechen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) siehe Abschnitt 4.4.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig, Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung siehe Abschnitt 4.4.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist im Anwendungsgebiet der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist in der Anwendung bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Repatha ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarmbereich bestimmt. Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit empfindlicher, verletzter, geröteter oder verhärteter Haut erfolgen. Repatha darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Die 420 mg Dosis einmal monatlich oder alle zwei Wochen erfolgt durch drei Fertigpens, die nacheinander innerhalb von 30 Minuten angewendet werden müssen.

Repatha ist zur Selbstinjektion durch den Patienten nach angemessener Schulung vorgesehen. Die Anwendung von Repatha kann auch durch eine Person erfolgen, die in der Anwendung des Arzneimittels geschult wurde.

Jeder Fertigpen ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6 und die der Packung beigelegte „Gebrauchsanleitung“.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (definiert als eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3). Repatha sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Gesamt-Evolocumab-Exposition beobachtet, die zu einer verringerten Wirkung auf die LDL-C-Abnahme führen kann. Deshalb kann eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten erforderlich werden.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3). Repatha sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Getrockneter Naturkautschuk

Die Nadelschutzkappe des Fertigtens aus Glas enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Anwendung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Repatha durchgeführt.

Die pharmakokinetische Interaktion zwischen Statinen und Evolocumab wurde in den klinischen Studien mit Repatha beurteilt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Statinen behandelt wurden, wurde ein Anstieg der Clearance von Evolocumab von etwa 20 % beobachtet. Diese erhöhte Clearance wird teilweise durch Statine vermittelt, die die Konzentration von Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) erhöhen, was nicht die pharmakodynamische Wirkung von Evolocumab auf Lipide ungünstig beeinflusste. Es sind keine Anpassungen der Statin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Repatha erforderlich.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen zwischen Repatha und anderen lipidsenkenden Arzneimitteln als Statinen und Ezetimib durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Repatha bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Repatha darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Evolocumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Evolocumab in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Repatha verzichtet werden soll/die Behandlung mit Repatha zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Evolocumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Wirkungen auf Fertilitäts-Endpunkte bei Expositions-Spiegeln (AUC, Fläche unter der Konzentrationszeitkurve), die viel höher lagen als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Repatha hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in pivotalen Studien mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie waren bei den empfohlenen Dosierungen Nasopharyngitis (4,8 %), Infektion der oberen Atemwege (3,2 %), Rückenschmerzen (3,1 %), Arthralgie (2,2 %), Influenza (2,3 %) und Übelkeit (2,1 %). Das Sicherheitsprofil in der Population der homozygoten familiären Hypercholesterinämie stimmte mit dem in der Population der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie überein.

Liste der unerwünschten Wirkungen in Tabellenform

Unerwünschte Wirkungen, die in pivotalen kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie sowie homozygoter familiärer Hypercholesterinämie berichtet wurden, werden entsprechend der Systemorganklasse und Häufigkeit in Tabelle 1 nach folgender Konvention dargestellt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 1. Unerwünschte Wirkungen mit Repatha

Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Influenza	Häufig
	Nasopharyngitis	Häufig
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Hautausschlag	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
	Arthralgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ¹	Häufig

¹Siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die am häufigsten vorkommenden Reaktionen an der Injektionsstelle waren Erytheme an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle und Hämatome an der Injektionsstelle.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Repatha bei Kindern und Jugendlichen vor. Es wurden vierzehn Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre in klinische Studien eingeschlossen. Es wurde kein Unterschied bezüglich der Sicherheit zwischen jugendlichen und erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repatha bei Kindern und Jugendlichen mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie wurde nicht belegt.

Ältere Patienten

Obwohl keine Sicherheitsbedenken bei Patienten über 75 Jahre festgestellt wurden, sind Daten für diese Alterssubgruppe begrenzt.

Von den insgesamt 6026 Patienten in klinischen Studien mit Repatha waren 1179 (30 %) ≥ 65 Jahre alt, während 223 (4 %) ≥ 75 Jahre alt waren. Insgesamt wurde kein Unterschied in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet.

Immunogenität

In klinischen Studien wurden 0,1 % der Patienten (7 von 4846 Patienten mit primärer Hyperlipidämie und gemischter Dyslipidämie und 0 von 80 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie), die mit mindestens einer Repatha-Dosis behandelt wurden, mit positivem Befund auf die Bildung von bindenden Antikörpern getestet (4 dieser Patienten hatten vorübergehend Antikörper). Die Patienten, deren Seren mit positivem Befund auf bindende Antikörper getestet wurden, wurden weitergehend auf neutralisierende Antikörper untersucht. Keiner der Patienten wurde mit positivem Befund auf neutralisierende Antikörper getestet. Das Vorhandensein von bindenden Anti-Evolocumab-Antikörpern hatte keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil, klinische Ansprechen oder die Sicherheit von Repatha.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In tierexperimentellen Studien mit Exposition, die 300-fach höher waren als bei Patienten, die mit Repatha 420 mg einmal monatlich behandelt wurden, wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Repatha. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und nach Bedarf Supportivmaßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10AX13

Wirkmechanismus

Evolocumab bindet selektiv an PCSK9 und verhindert die Bindung von zirkulierendem PCSK9 an den Low Density Lipoprotein Rezeptor (LDLR) auf der Leberzelloberfläche; dadurch unterbindet er den PCSK9-vermittelten Abbau des LDLR. Ansteigende LDLR-Spiegel in der Leber führen zu assoziierten Senkungen des LDL-Cholesterins (LDL-C) im Serum.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien senkte Repatha ungebundenes PCSK9, LDL-C, TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C und ApoA1 bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie.

Eine einzelne subkutane Anwendung von 140 mg oder 420 mg Repatha resultierte in einer maximalen Unterdrückung von zirkulierendem ungebundenem PCSK9 nach 4 Stunden, gefolgt von einer Abnahme von LDL-C, welches als Reaktion einen mittleren Nadir nach 14 bzw. 21 Tagen erreichte. Die Änderungen von ungebundenem PCSK9 und Serum-Lipoproteinen waren nach Absetzen von Repatha reversibel. Während der Auswaschphase von Evolocumab wurde kein Anstieg von PCSK9 oder LDL-C über den Ausgangswert beobachtet, was nahe legt, dass keine kompensierenden Mechanismen zur Erhöhung der Produktion von PCSK9 und LDL-C während der Behandlung auftreten.

Subkutane Behandlungsschemata von 140 mg alle zwei Wochen und 420 mg einmal monatlich waren bezüglich der durchschnittlichen LDL-C Senkung (Mittelwert in Woche 10 und 12) gleichwertig und ergaben -72 bis -57 % des Ausgangswerts im Vergleich mit Placebo. Die Behandlung mit Repatha ergab eine ähnliche Absenkung des LDL-C, wenn es allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet wurde. Die LDL-C senkende Wirkung ist dauerhaft; die längste gemessene Dauer waren 112 Wochen.

Klinische Wirksamkeit bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie

Mit Repatha wurde bereits ab Woche 1 eine LDL-C Absenkung um etwa 55 % bis 75 % erreicht und während der Langzeittherapie aufrechterhalten. In der Regel wurde das maximale Ansprechen innerhalb von ein bis zwei Wochen mit Dosierungen von 140 mg alle zwei Wochen und 420 mg einmal monatlich erreicht.

Bei 80-85 % aller Patienten, die mit einer von beiden Dosierungen behandelt wurden, zeigte Repatha im Mittel eine Senkung des LDL-C von ≥ 50 % in Woche 10 und 12. Bis zu 99 % der mit einer von beiden Repatha-Dosierungen behandelten Patienten erreichten im Mittel ein LDL-C von $< 2,6$ mmol/l und bis zu 95 % erreichten im Mittel ein LDL-C $< 1,8$ mmol/l in Woche 10 und 12.

In beiden Dosierungen war Repatha bei allen Subgruppen im Vergleich zu Placebo und Ezetimib wirksam, wobei keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen, wie Alter, Rasse, Geschlecht, Region, Body-Mass-Index, „National Cholesterol Education Program-Risiko“, aktueller Raucher-Status, Ausgangs-Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit (CHD), frühes CHD-Risiko in der Familienanamnese, Glukosetoleranz-Status (d. h. Diabetes mellitus Typ 2, metabolisches Syndrom oder keines von beiden), Bluthochdruck, Statindosis und -wirkstärke, Ausgangswert von ungebundenem PCSK9, Ausgangswert von LDL-C und Ausgangswert von Triglyzeriden (TG) beobachtet wurden.

Repatha senkte LDL-C, non-HDL-C, ApoB, TC, Lp(a), VLDL-C, TG, TC/HDL-C und ApoB/ApoA1 und erhöhte HDL-C bei Patienten mit gemischter Dyslipidämie.

Repatha war Ezetimib bezüglich der Senkung von LDL-C, TC, ApoB, non-HDL-C, Lp(a), TC/HDL-C und ApoB/ApoA1 überlegen.

Kombination mit einem Statin und einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien

LAPLACE-2 war eine internationale, multizentrische, doppel-blinde, randomisierte Studie über 12 Wochen bei 1896 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die randomisiert wurden, um Repatha in Kombination mit Statinen (Rosuvastatin, Simvastatin oder Atorvastatin) zu erhalten. Repatha wurde in der Rosuvastatin- und Simvastatin-Gruppe mit Placebo verglichen, und in der Atorvastatin-Gruppe mit Placebo und Ezetimib verglichen.

Repatha senkte LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert signifikant auf Mittelwerte in Woche 10 und 12 gegenüber Placebo in den Rosuvastatin- und Simvastatin-Gruppen und gegenüber Placebo und Ezetimib in der Atorvastatin-Gruppe ($p < 0,001$). Repatha senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C im Vergleich zum Ausgangswert auf Mittelwerte in Woche 10 und 12 gegenüber Placebo in den Rosuvastatin- und Simvastatin-Gruppen ($p < 0,05$) und senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 und Lp(a) gegenüber Placebo und Ezetimib in der Atorvastatin-Gruppe ($p < 0,001$) (siehe Tabellen 2 und 3).

RUTHERFORD-2 war eine internationale, multizentrische, doppel-blinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 12 Wochen bei 329 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die lipidsenkende Therapien erhielten. Repatha senkte LDL-C im Vergleich zum Ausgangswert signifikant auf Mittelwerte in Woche 10 und 12 gegenüber Placebo ($p < 0,001$). Repatha senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C und ApoA1 im Vergleich zum Ausgangswert auf Mittelwerte der Wochen 10 und 12 gegenüber Placebo ($p < 0,05$) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zum Mittelwert in Woche 10 und 12 (%), KI 95%)

Studie	Dosierungsschema	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C Verhältnis (%)	ApoB/ApoA1 Verhältnis (%)
LAPLACE-2 (HMD) (Rosuvastatin-, Simvastatin- & Atorvastatin-Gruppen kombiniert)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75, -69)	-60 ^b (-63, -58)	-56 ^b (-58, -53)	-41 ^b (-43, -39)	-30 ^b (-35, -25)	-18 ^b (-23, -14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, -13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, -42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-23 ^b (-29, -16)	8 ^b (4, 12)	-23 ^b (-29, -15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

Legende: Q2W = einmal alle zwei Wochen, QM = einmal monatlich, HMD = primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie; HeFH = heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; ^a p-Wert < 0,05 im Vergleich mit Placebo. ^b p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

Patienten mit Statintoleranz

GAUSS-2 war eine internationale, multizentrische, doppel-blinde, randomisierte, Ezetimib-kontrollierte Studie über 12 Wochen bei 307 Patienten mit Statintoleranz oder die eine wirksame Dosis eines Statins nicht vertrugen. Repatha senkte signifikant LDL-C im Vergleich mit Ezetimib ($p < 0,001$). Repatha senkte im Vergleich zum Ausgangswert signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 und Lp(a) auf Mittelwerte in Woche 10 und 12 gegenüber Ezetimib ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 3).

Behandlung in Abwesenheit eines Statins

MENDEL-2 war eine internationale, multizentrische, doppel-blinde, randomisierte, Placebo- und Ezetimib-kontrollierte Studie mit Repatha über 12 Wochen bei 614 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie. Repatha senkte im Vergleich zum Ausgangswert signifikant LDL-C auf Mittelwerte in Woche 10 und 12 gegenüber Placebo und Ezetimib ($p < 0,001$). Repatha senkte im Vergleich zum Ausgangswert signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 und Lp(a) auf Mittelwerte in Woche 10 und 12 gegenüber Placebo und Ezetimib ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich mit Ezetimib bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zum Mittelwert in Woche 10 und 12 (% , KI 95%)

Studie	Dosierungsschema	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C Verhältnis (%)	ApoB/ApoA1 Verhältnis (%)
LAPLACE-2 (HMD) (Atorvastatin-Gruppen kombiniert)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 ^c (-50, -37)	-34 ^c (-39, -30)	-34 ^c (-38, -30)	-23 ^c (-26, -19)	-30 ^c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, -23)	-38 ^c (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, -5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (Statin-intolerant)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (Behandlung in Abwesenheit eines Statins)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

Legende: Q2W = einmal alle zwei Wochen, QM = einmal monatlich, HMD = primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie.

^a p-Wert < 0,05 im Vergleich mit Ezetimib, ^b p-Wert < 0,001 im Vergleich mit Ezetimib, ^c nominaler p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Ezetimib.

Langzeit-Wirksamkeit bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie

DESCARTES war eine internationale, multizentrische, doppel-blinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 52 Wochen bei 901 Patienten mit Hyperlipidämie, die nur eine diätetische Therapie, Atorvastatin oder eine Kombination von Atorvastatin und Ezetimib erhielten. Repatha 420 mg einmal monatlich senkte gegenüber Placebo LDL-C bis Woche 52 signifikant im Vergleich zum Ausgangswert (p < 0,001). Die Wirkungen der Behandlung dauerten über 1 Jahr an, was durch Absenkung von LDL-C von Woche 12 bis Woche 52 nachgewiesen wurde. Die Absenkung von LDL-C vom Ausgangswert zum Wert in Woche 52 war gegenüber Placebo über die lipidsenkenden Basistherapien, die für LDL-C und kardiovaskuläre Risiken optimiert waren, konsistent.

Repatha senkte signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a) und erhöhte HDL-C und ApoA1 in Woche 52 gegenüber Placebo (p < 0,001) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert bis Woche 52 (% , KI 95%)

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

Legende: QM = einmal monatlich, ^a nominaler p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Placebo, ^b p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

OSLER und OSLER-2 sind zwei laufende, randomisierte, kontrollierte, offene Verlängerungsstudien zur Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Repatha bei Patienten, die die Behandlung in einer Vorläufer-Studie abgeschlossen haben. In jeder Verlängerungsstudie wurden Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, um im ersten Jahr der Studie entweder Repatha plus Standardtherapie (Evolocumab-Gruppe) oder Standardtherapie allein (Kontrollgruppe) zu erhalten. Am Ende des ersten Jahres (Woche 52 in OSLER und Woche 48 in OSLER-2) war es Patienten erlaubt, in die Repatha-Phase einzutreten, in der alle Patienten Repatha offen für entweder weitere 4 Jahre (OSLER) oder 1 Jahr (OSLER-2) erhielten.

Insgesamt wurden 1324 Patienten in OSLER eingeschlossen. 420 mg Repatha einmal monatlich senkte LDL-C signifikant im Vergleich zum Ausgangswert zum Wert in Woche 12 und Woche 52 gegenüber der Kontrolle (nominal $p < 0,001$). Behandlungseffekte wurden über 124 Wochen aufrechterhalten, wie durch die Senkung des LDL-C von Woche 12 in der Vorläufer-Studie bis Woche 112 in der offenen Verlängerungsstudie nachgewiesen wurde. Insgesamt wurden 2928 Patienten in OSLER-2 eingeschlossen. Repatha senkte LDL-C signifikant vom Ausgangswert zum Wert in Woche 12 gegenüber der Kontrolle (nominal $p < 0,001$). Behandlungseffekte wurden aufrechterhalten, wie durch die Senkung des LDL-C von Woche 12 bis Woche 24 in der offenen Verlängerungsstudie nachgewiesen wurde. Repatha senkte im Vergleich zur Kontrolle (nominal $p < 0,001$) signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG und Lp(a), und erhöhte HDL-C und ApoA1 vom Ausgangswert zum Wert in Woche 52 in OSLER bzw. in Woche 24 in OSLER-2. LDL-C und andere Lipidparameter kehrten innerhalb von 12 Wochen nach Absetzen von Repatha zu Beginn von OSLER oder OSLER-2 ohne Hinweise auf ein Überschießen auf den Ausgangswert zurück.

TAUSSIG ist eine laufende, multizentrische, offene 5-Jahres-Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Repatha, als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie einschließlich homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Insgesamt 102 Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie und 96 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in TAUSSIG eingeschlossen. In der Studie wurden alle Patienten initial mit Repatha 420 mg einmal monatlich behandelt, außer jenen, die bei Studieneinschluss eine Apherese erhielten und mit Repatha 420 mg einmal alle zwei Wochen begannen. Die Dosierungshäufigkeit bei Patienten, die keine Apherese erhielten, konnte, basierend auf dem LDL-C-Ansprechen und den PCSK9-Spiegeln, auf bis zu 420 mg einmal alle zwei Wochen titriert werden. Die Langzeit-Anwendung von Repatha zeigte einen dauerhaften Behandlungseffekt, der durch die Senkung von LDL-C bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie (Tabelle 5) nachgewiesen wurde.

Änderungen von anderen Lipidparametern (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, und ApoB/ApoA1) zeigten ebenfalls eine dauerhafte Wirkung der Langzeitanwendung von Repatha bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie.

Tabelle 5: Wirkung von Repatha auf LDL-C bei Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie – mediane prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 36 der Verlängerungsstudie

Patientenpopulation (N)	OLE Woche 12 (n = 16)	OLE Woche 24 (n = 8)	OLE Woche 36 (n = 5)
Schwere FH (N = 102)	-47	-45	-48

Legende: OLE = offene Verlängerungsstudie (open-label extension), N (n) = Anzahl auswertbarer Patienten (N) und Patienten mit beobachteten LDL-Werten zu bestimmten geplanten Visiten (n) im Analysen-Satz der Patienten mit schwerer familiärer Hypercholesterinämie

Die klinische Bedeutung, einschließlich der Langzeitsicherheit, von dauerhaft sehr niedrigen LDL-C Spiegeln (d. h. $< 0,65$ mmol/l [< 25 mg/dl]) ist noch nicht erwiesen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Sicherheitsprofilen bei Patienten mit LDL-C Spiegeln $< 0,65$ mmol/l und jenen mit höherem LDL-C gibt, siehe Abschnitt 4.8.

Klinische Wirksamkeit bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

TESLA war eine internationale, multizentrische, doppel-blinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie über 12 Wochen bei 49 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 12 bis 65 Jahren. 420 mg Repatha einmal monatlich als Zusatz zu anderen lipidsenkenden Therapien (z. B. Statine, Gallensäurebinder) senkte signifikant die Werte von LDL-C und ApoB in Woche 12 gegenüber Placebo ($p < 0,001$) (Tabelle 6). Änderungen von anderen Lipidparametern (TC, non-HDL-C, TC/HDL-C und ApoB/ApoA1) zeigten ebenfalls einen Behandlungseffekt der Anwendung von Repatha bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

Tabelle 6: Behandlungseffekte von Repatha im Vergleich mit Placebo bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 12 (% , KI 95 %)

Studie	Dosierungsschema	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C Verhältnis (%)	ApoB/ApoA1 Verhältnis (%)
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 ^b (-45, -19)	-30 ^a (-42, -18)	-23 ^b (-35, -11)	-27 ^a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, -16)	-26 ^a (-38, -14)	-28 ^a (-39, -17)

Legende: HoFH = homozygote familiäre Hypercholesterinämie; QM = einmal monatlich; ^a nominaler p-Wert <0,001 im Vergleich zu Placebo; ^b p-Wert < 0,001 im Vergleich zu Placebo.

Langzeitwirksamkeit bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

In TAUSSIG zeigte die Langzeitanwendung von Repatha einen dauerhaften Behandlungseffekt, der mit einer Senkung von LDL-C um etwa 20 % bis 30 % bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die keine Apherese erhielten, und etwa 15 % bis 25 % bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die Apherese erhielten (Tabelle 7), nachgewiesen wurde. Änderungen von anderen Lipidparametern (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C und ApoB/ApoA1) zeigten ebenfalls eine dauerhafte Wirkung bei der Langzeitanwendung von Repatha bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Senkungen des LDL-C und Änderungen von anderen Lipidparametern bei 13 jugendlichen Patienten (Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie sind mit jenen in der Gesamtpopulation der Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie vergleichbar.

Tabelle 7: Wirkung von Repatha auf LDL-C bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie – mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert zu Woche 36 der Verlängerungsstudie

Patientenpopulation (N)	OLE Woche 12	OLE Woche 24	OLE Woche 36
HoFH (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Non-Apherese (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Apherese (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Legende: OLE = offene Verlängerungsstudie (open-label extension), N (n) = Anzahl auswertbarer Patienten (N) und Patienten mit beobachteten LDL-Werten zu bestimmten geplanten Visiten (n) im Analysen-Satz schwerer familiärer Hypercholesterinämie

Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist noch nicht nachgewiesen worden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Repatha eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von gemischter Dyslipidämie gewährt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Repatha eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von erhöhtem Cholesterin gewährt.

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Repatha bei Kindern und Jugendlichen vor. Vierzehn Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden in klinische Studien eingeschlossen. Es wurden insgesamt keine Unterschiede bei der Sicherheit oder

Wirksamkeit zwischen jugendlichen und erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet.

Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach einer einzelnen subkutanen Dosis von 140 mg oder 420 mg Repatha, die bei gesunden Erwachsenen angewendet wurde, wurden nach 3 bis 4 Tagen im Serum mediane Spitzenkonzentrationen erreicht. Die Anwendung von einer einzelnen subkutanen Dosis von 140 mg ergab ein mittleres C_{max} (SD) von 13,0 (10,4) $\mu\text{g/ml}$ und eine mittlere AUC_{last} (SD) von 96,5 (78,7) $\text{Tag}\cdot\mu\text{g/ml}$. Die Anwendung einer einzelnen subkutanen Dosis von 420 mg ergab eine mittlere C_{max} (SD) von 46,0 (17,2) $\mu\text{g/ml}$ und eine mittlere AUC_{last} (SD) von 842 (333) $\text{Tag}\cdot\mu\text{g/ml}$. Drei subkutane Dosen von 140 mg waren bioäquivalent zu einer einzelnen subkutanen Dosis von 420 mg. Die absolute Bioverfügbarkeit nach subkutaner Dosierung von 72 % wurde mit Hilfe von pharmakokinetischen Modellen bestimmt.

Nach einer einzelnen intravenösen Dosis von 420 mg Repatha wurde das mittlere (SD) Steady-State-Verteilungsvolumen auf 3,3 (0,5) l geschätzt, was darauf hinweist, dass Evolocumab eine begrenzte Gewebeverteilung besitzt.

Biotransformation

Repatha ist als natives Immunglobulin ausschließlich aus Aminosäuren und Kohlenhydraten aufgebaut und es ist unwahrscheinlich, dass es über den Mechanismus des hepatischen Metabolismus ausgeschieden wird. Es ist zu erwarten, dass die Metabolisierung und Elimination dem Weg des Abbaus von Immunglobulinen folgt und in der Degradierung zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren resultiert.

Elimination

Die Halbwertszeit von Evolocumab wurde auf 11 bis 17 Tage geschätzt.

Bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH), die hochdosiertes Statin erhielten, war die systemische Evolocumab-Exposition etwas geringer als bei Patienten mit niedrigen bis mittleren Statindosen (Verhältnis der AUC_{last} 0,74 [90 % KI 0,29; 1,9]). Ein Anstieg der Clearance um etwa 20 % ist teilweise durch eine durch Statine vermittelte Erhöhung der Konzentration von PCSK9 bedingt, was keine unerwünschten Einflüsse auf die pharmakodynamische Wirkung von Evolocumab auf Lipide hatte. Pharmakokinetische Populationsanalysen wiesen nicht auf relevante Unterschiede von Evolocumab-Serumkonzentrationen bei hypercholesterinämischen Patienten (nicht-familiäre Hypercholesterinämie oder familiäre Hypercholesterinämie) hin, die begleitend Statine einnahmen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die mittlere (SD) systemische Clearance nach einer einzelnen intravenösen Dosis von 420 mg wurde auf 12 (2) ml/h geschätzt. In klinischen Studien mit wiederholten subkutanen Dosierungen über 12 Wochen wurden, mit Dosierungsschemata von 140 mg und höher, Dosis-proportionale Expositionsanstiege beobachtet. Eine etwa zwei- bis dreifache Akkumulation wurde bei Trog-Serumkonzentrationen nach Dosierungen von 140 mg alle zwei Wochen (C_{min} (SD) 7,21 (6,6)) oder nach monatlich angewendeten Dosierungen von 420 mg (C_{min} (SD) 11,2 (10,8)) beobachtet und Trog-Serumkonzentrationen erreichten ein Steady-State bis 12 Wochen nach der Dosierung.

Es wurden über einen Zeitraum von 124 Wochen keine zeitabhängigen Änderungen der Serumkonzentrationen beobachtet.

Renale Funktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung erforderlich. Pharmakokinetische Populationsanalysen von zusammengeführten Daten aus klinischen Studien mit Repatha zeigten keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Evolocumab bei Patienten mit geringer oder mäßiger Nierenfunktionsstörung verglichen mit Patienten, deren Nierenfunktion nicht gestört war. Repatha wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) erforderlich. Einzelne subkutane Dosen von 140 mg Repatha wurden bei 8 Patienten mit geringer Leberfunktionsstörung, 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und 8 gesunden Probanden untersucht. Es fanden sich im Vergleich zu gesunden Probanden etwa 40-50 % niedrigere Evolocumab-Expositionen. Ausgangswerte von PCSK9-Spiegeln sowie Ausmaß und Zeitverlauf der PCSK9-Neutralisierung aber waren bei Patienten mit geringer oder mäßiger Leberfunktionsstörung und gesunden Freiwilligen ähnlich. Dies resultierte in einem ähnlichen Zeitverlauf und einem ähnlichen Ausmaß der absoluten LDL-C-Senkung. Repatha wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Körpergewicht

Körpergewicht war eine signifikante Kovariate bei der PK-Populationsanalyse mit einem Einfluss auf die Trog-Konzentration von Evolocumab, jedoch gab es keinen Einfluss auf die Senkung von LDL-C. Nach wiederholter subkutaner Anwendung von 140 mg alle zwei Wochen waren die Trog-Konzentrationen in Woche 12 jeweils 147 % höher und 70 % niedriger bei Patienten mit 69 kg und 93 kg als die des typischen 81 kg schweren Patienten. Ein geringerer Einfluss des Körpergewichtes wurde bei wiederholten subkutanen Evolocumab-Dosierungen von 420 mg monatlich beobachtet.

Andere besondere Populationen

Pharmakokinetische Populationsanalysen legen nahe, dass keine Dosisanpassungen nach Alter, Rasse oder Geschlecht erforderlich sind. Die Pharmakokinetik von Evolocumab wurde durch das Körpergewicht ohne relevante Wirkungen auf die LDL-C-Senkung beeinflusst. Daher sind keine Dosisanpassungen im Hinblick auf das Körpergewicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Hamstern war Evolocumab bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten, nicht kanzerogen. Das mutagene Potential von Evolocumab ist nicht untersucht worden.

Bei Hamstern und Javaneraffen wurde bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten, keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet.

Bei Javaneraffen wurde bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten, keine Wirkungen auf die embryo-fötale oder postnatale Entwicklung (bis zum Alter von 6 Monaten) beobachtet.

Abgesehen von einer verringerten T-Zell-abhängigen Antikörperantwort bei mit KLH immunisierten Javaneraffen nach 3 Monaten Evolocumab-Behandlung, wurden keine unerwünschten Wirkungen bei Hamstern (bis zu 3 Monaten) und Javaneraffen (bis zu 6 Monaten) bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die Evolocumab 420 mg einmal monatlich erhielten, beobachtet. Die beabsichtigte pharmakologische Wirkung von erniedrigtem Serum LDL-C und Gesamtcholesterin wurden in diesen Studien beobachtet und waren nach Behandlungsende reversibel.

In Kombination mit Rosuvastatin über 3 Monate wurden keine unerwünschten Wirkungen bei Javaneraffen bei Expositionen, die viel höher waren als bei Patienten, die 420 mg Evolocumab einmal monatlich erhielten, beobachtet. Die Senkung von Serum-LDL-C und Gesamtcholesterin war stärker ausgeprägt als zuvor mit Evolocumab allein beobachtet und war nach Behandlungsende reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Prolin
Essigsäure 99 %
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.

Den Fertigen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank kann Repatha in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) aufbewahrt werden und muss innerhalb von 1 Woche verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung in einem Fertigen zum Einmalgebrauch, der eine Fertigspritze, hergestellt aus Glas Typ I mit einer 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl, enthält.

Die Nadelschutzkappe des Fertigen enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat, siehe Abschnitt 4.4).

Packungsgrößen mit einem, zwei, drei oder einer Multipackung mit sechs (3 x 2) Fertigen(s). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung muss die Lösung untersucht werden. Die Lösung nicht injizieren, wenn sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte der Fertigen vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25°C) erreichen. Den gesamten Inhalt des Fertigen injizieren. Der Fertigen wurde so entwickelt, dass er den gesamten Inhalt als Fixdosis abgibt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/002 - 1 Fertigpen
EU/1/15/1016/003 - 2 Fertigpens
EU/1/15/1016/004 - 3 Fertigpens
EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) Fertigpens (Multipackung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Vereinigte Staaten

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DIE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Evolocumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.
1 Fertigspritze.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Latex, Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repatha 140 Spritze

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

VERBLISTERTE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 140 mg Injektionslösung
Evolocumab

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR DIE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Repatha 140 mg Injektionszubereitung
Evolocumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DEN FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Evolocumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.
1 SureClick Fertigpen.
2 SureClick Fertigpens.
3 SureClick Fertigpens.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Latex, Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/002

EU/1/15/1016/003

EU/1/15/1016/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repatha 140 Pen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DEN FERTIGPEN (ohne Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Evolocumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.
2 SureClick Fertigpens. Teil einer Multipackung, nicht einzeln verkäuflich.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Latex, Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repatha 140 Pen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DEN FERTIGPEN (mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repatha 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
Evolocumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder SureClick Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.
Multipackung: 6 (3 x 2-er Packungen) SureClick Fertipens zum Einmalgebrauch.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Latex, Packungsbeilage beachten.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1016/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repatha 140 Pen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR DEN FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Repatha 140 mg Injektionszubereitung
Evolocumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Repatha 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Evolocumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Repatha und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Repatha beachten?
3. Wie ist Repatha anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Repatha aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Repatha und wofür wird es angewendet?

Was Repatha ist und wie es funktioniert

Repatha ist ein Arzneimittel, das die Spiegel von „schlechtem“ Cholesterin, einer Art von Fett, im Blut senkt.

Repatha enthält den Wirkstoff Evolocumab, einen monoklonalen Antikörper (eine Art spezialisiertes Protein, das dazu entwickelt wurde, an eine Zielsubstanz im Körper zu binden). Evolocumab wurde entwickelt, um an eine Substanz namens PCSK9 zu binden, die die Fähigkeit der Leber beeinflusst, Cholesterin aufzunehmen. Durch das Binden und Entfernen von PCSK9 erhöht das Arzneimittel die Menge an Cholesterin, das von der Leber aufgenommen wird und erniedrigt somit den Cholesterinspiegel im Blut.

Repatha wird bei Patienten angewendet, die ihre Cholesterinspiegel nicht mit einer cholesterinsenkenden Diät allein kontrollieren können. Sie müssen Ihre cholesterinsenkende Diät einhalten, während Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Wofür Repatha angewendet wird

Repatha wird zusätzlich zu Ihrer cholesterinsenkenden Diät angewendet, falls Sie:

- ein Erwachsener mit einem hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut sind (primäre Hypercholesterinämie [heterozygot familiär und nicht-familiär] oder gemischte Dyslipidämie). Es wird angewendet:
 - zusammen mit einem Statin oder anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn die Maximaldosis eines Statins den Cholesterinspiegel nicht ausreichend erniedrigt.

- allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn Statine nicht gut wirken oder nicht angewendet werden können.
- 12 Jahre oder älter sind und einen hohen Cholesterinspiegel aufgrund einer Erkrankung haben, die in Ihrer Familie auftritt (homozygote familiäre Hypercholesterinämie bzw. HoFH). Es wird angewendet:
 - zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Behandlungen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Repatha beachten?

Repatha darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Evolocumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Repatha anwenden, wenn Sie unter Folgendem leiden:

- einer Lebererkrankung,
- schweren Nierenproblemen.

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze aus Glas ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latex-Derivat) hergestellt, der allergische Reaktionen verursachen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Repatha ist bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren, die aufgrund primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie behandelt wurden, nicht untersucht worden.

Die Anwendung von Repatha ist bei Kindern unter 12 Jahren, die aufgrund homozygoter familiärer Hypercholesterinämie behandelt wurden, nicht untersucht worden.

Anwendung von Repatha zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Repatha ist nicht bei schwangeren Frauen untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob Repatha Ihr ungeborenes Kind schädigen kann.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Repatha anwenden und beabsichtigen, schwanger zu werden, vermuten, schwanger zu sein oder schwanger sind.

Es ist nicht bekannt, ob Repatha in der Muttermilch vorgefunden wird.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Ihr Arzt wird Ihnen helfen, zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Repatha verzichtet werden soll. Dabei wird sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Repatha hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Repatha enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“ und sollte eine natriumarme Diät nicht beeinflussen.

3. Wie ist Repatha anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau so an, wie Ihr Arzt es mit Ihnen besprochen hat. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Repatha wird als Injektion unter die Haut (subkutan) angewendet.

Die empfohlene Dosis hängt von der zugrundeliegenden Erkrankung ab:

- bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie beträgt die Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich.
- bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die empfohlene Anfangsdosis 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Wochen entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, die Dosis auf 420 mg alle zwei Wochen zu erhöhen. Falls Sie auch Apherese erhalten, ein dialyseähnliches Verfahren, bei dem Cholesterin und andere Fette aus dem Blut entfernt werden, entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, dass Sie mit einer Dosis von 420 mg alle zwei Wochen beginnen, damit diese mit Ihrer Apherese-Behandlung zeitlich zusammen fällt.

Falls Ihr Arzt Ihnen eine Dosis von 420 mg verschreibt, müssen Sie drei Fertigspritzen anwenden, da jede Fertigspritze nur 140 mg Arzneimittel enthält. Nachdem Raumtemperatur erreicht wurde, sollten alle Injektionen innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten angewendet werden.

Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Sie oder Ihre Pflegekraft die Injektionen von Repatha anwenden können, müssen Sie oder Ihre Pflegekraft eine Schulung zur richtigen Vorbereitung und Injektion von Repatha erhalten. Versuchen Sie nicht, Repatha zu injizieren bevor Ihnen durch Ihren Arzt oder Ihr medizinisches Fachpersonal gezeigt wurde, wie dies zu tun ist.

Bitte beachten Sie die ausführliche „Gebrauchsanleitung“ am Ende dieser Packungsbeilage zur Lagerung, Vorbereitung und Anwendung der Repatha-Injektionen zu Hause.

Vor Beginn der Repatha-Behandlung sollten Sie eine cholesterinsenkende Diät einhalten. Sie sollten diese cholesterinsenkende Diät weiterführen, während Sie Repatha anwenden.

Wenn Ihr Arzt Ihnen Repatha zusammen mit einem weiteren cholesterinsenkenden Arzneimittel verschrieben hat, befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes, wie diese Arzneimittel zusammen anzuwenden sind. Bitte lesen Sie in diesem Fall auch die Dosierungsanweisungen in der Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels.

Wenn Sie eine größere Menge von Repatha angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Repatha vergessen haben

Wenden Sie Repatha so bald wie möglich nach der versäumten Dosis an. Anschließend wenden Sie sich an Ihren Arzt, der Ihnen sagen wird, wann Sie Ihre nächste Dosis planen sollten, und folgen dem neuen Zeitplan genau so, wie es Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- Grippe (hohe Temperatur, Halsschmerzen, laufende Nase, Husten und Schüttelfrost)
- Erkältung, wie laufende Nase, Halsschmerzen oder Sinusinfektionen (Nasopharyngitis oder Infektion der oberen Atemwege)
- Übelkeit (Nausea)
- Rückenschmerzen
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Reaktionen an der Einstichstelle, Rötung, Bluterguss oder Schmerzen
- Hautausschlag

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- Nesselsucht, rote juckende Erhebungen auf Ihrer Haut (Urtikaria)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Repatha aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ihre Fertigspritze darf außerhalb des Kühlschranks gelagert werden, damit sie vor der Injektion Raumtemperatur erreicht (bis zu 25°C). Dies macht die Injektion angenehmer. Nachdem Repatha aus dem Kühlschrank entnommen wurde, kann es bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) in der Originalverpackung aufbewahrt werden und muss innerhalb von 1 Woche verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Arzneimittel zu entsorgen sind, die Sie nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Repatha enthält

- Der Wirkstoff ist Evolocumab. Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Repatha aussieht und Inhalt der Packung

Repatha ist eine klare bis schillernde, farblos bis gelbliche Lösung, die praktisch partikelfrei ist. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass es trübe ist oder große Klumpen, Flocken oder farbige Partikel enthält.

Jede Packung enthält eine Fertigspritze zum Einmalgebrauch.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

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

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Malta

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

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 (1) 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

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 4220550

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 33 321 13 22

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

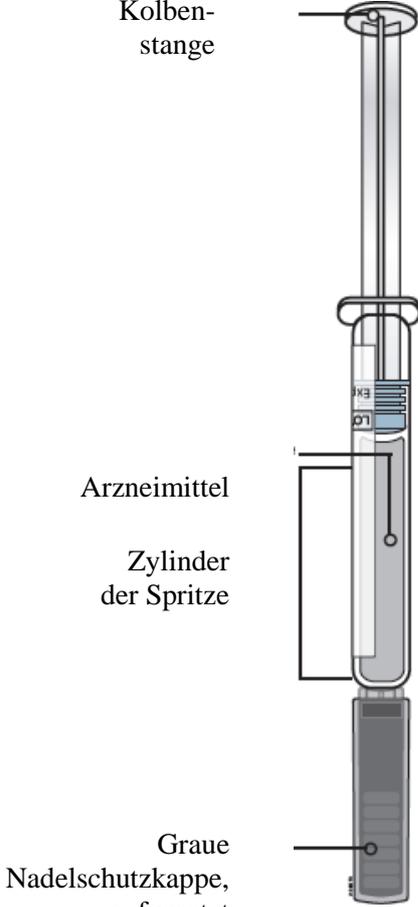
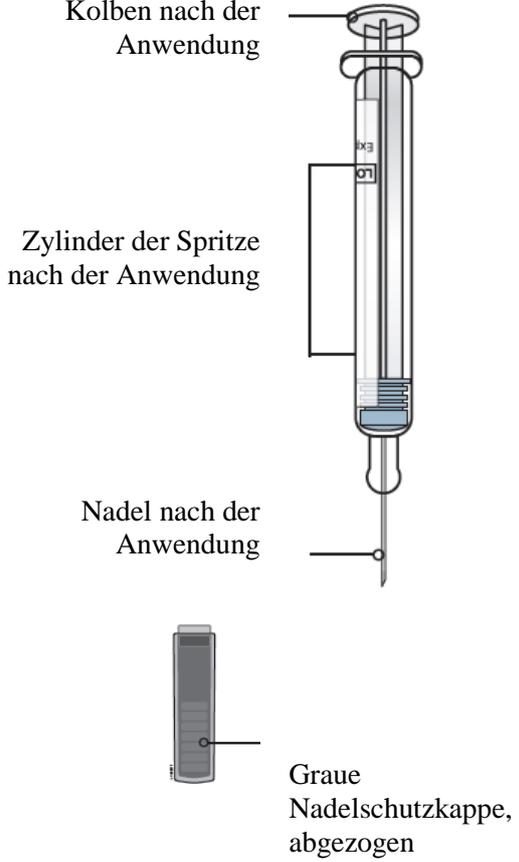
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Darstellung der Einzelteile

Vor der Anwendung	Nach der Anwendung
<p>Kolben- stange</p>  <p>Arzneimittel</p> <p>Zylinder der Spritze</p> <p>Graue Nadelschutzkappe, aufgesetzt</p>	<p>Kolben nach der Anwendung</p>  <p>Zylinder der Spritze nach der Anwendung</p> <p>Nadel nach der Anwendung</p> <p>Graue Nadelschutzkappe, abgezogen</p>
	<p>Die Nadel ist im Inneren</p>

Wichtig

Lesen Sie diese wichtige Information, bevor Sie eine Repatha Fertigspritze zum Einmalgebrauch anwenden:

- Das medizinische Fachpersonal wird Ihnen sagen, wie viele Repatha-Fertigspritzen für Ihre Dosis benötigt werden. Wenn mehr als eine Repatha-Fertigspritze injiziert wird, sollten alle Injektionen nach Erreichen der Raumtemperatur innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten angewendet werden.
- Bewahren Sie die Repatha-Fertigspritze in der Originalverpackung auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Die Repatha-Fertigspritze ist im Kühlschrank aufzubewahren (2°C bis 8°C).
- Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst die Injektion zu geben, es sei denn, Sie wurden von Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenpflegepersonal geschult.
- Die graue Nadelschutzkappe auf der Repatha-Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk, der aus Latex hergestellt wurde. Informieren Sie Ihr Krankenpflegepersonal, wenn Sie eine Latexallergie haben.
- Bewahren Sie die Repatha-Fertigspritze für Kinder unzugänglich auf.

⊘ **NIEMALS**

- ✗ die Repatha-Fertigspritze anwenden, wenn die Packung geöffnet oder beschädigt ist.
- ✗ die Repatha-Fertigspritze einfrieren oder eine anwenden, die gefroren war.
- ✗ die Repatha-Fertigspritze anwenden, wenn sie auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Teile der Spritze könnten zerbrochen sein, selbst wenn Sie den Bruch nicht sehen können. Verwenden Sie eine neue Repatha-Fertigspritze.
- ✗ die graue Nadelschutzkappe von der Repatha-Fertigspritze entfernen, bevor Sie für die Injektion bereit sind.

Schritt 1: Vorbereitung

A	Nehmen Sie die Packung mit der Repatha-Fertigspritze aus dem Kühlschrank und warten Sie 30 Minuten.
----------	--

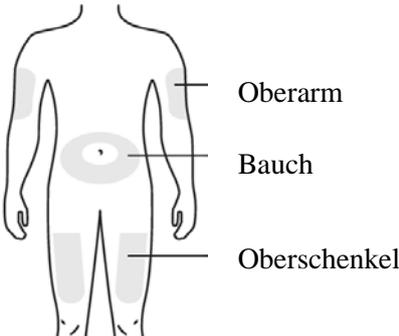
Warten Sie vor der Injektion mindestens 30 Minuten, damit die Fertigspritze auf natürliche Weise Raumtemperatur erreicht.

Überprüfen Sie, ob der Name Repatha auf dem Etikett der Verpackung steht.

⊘ **NIEMALS**

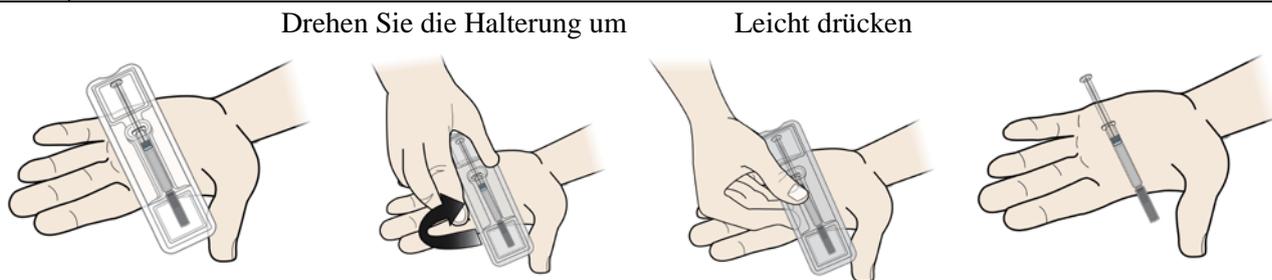
- ✗ versuchen, die Repatha-Fertigspritze durch Verwendung einer Wärmequelle wie z. B. heißem Wasser oder einer Mikrowelle zu erwärmen.
- ✗ die Repatha-Fertigspritze direktem Sonnenlicht aussetzen.
- ✗ die Repatha-Fertigspritze schütteln.

B	Stellen Sie alle Gegenstände zusammen, die Sie für Ihre Injektion benötigen.
Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.	
Legen Sie auf eine saubere, gut beleuchtete, flache Arbeitsfläche:	
<ul style="list-style-type: none"> ● eine Repatha-Fertigspritze in ihrer Halterung. ● Alkoholtupfer. ● Wattebausch oder Verbandmull. ● Pflaster. ● durchstichsicheren Behälter. 	
<p><input type="checkbox"/> NIEMALS anwenden, wenn das Verfalldatum auf der Verpackung der Repatha Fertigspritze überschritten ist.</p>	

C	Wählen Sie Ihre Injektionsstelle.
	
<p>Sie können verwenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● den Oberschenkel. ● den Bauch, mit Ausnahme des 5 cm (2 Zoll)-Bereiches um Ihren Bauchnabel herum. ● die Rückseite des Oberarms (nur, wenn eine andere Person Ihnen die Injektion gibt). 	
<p><input type="checkbox"/> NIEMALS Bereiche wählen, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist. Vermeiden Sie, in Bereiche mit Narben oder Dehnungstreifen zu injizieren.</p>	
<p><input checked="" type="checkbox"/> ! Wählen Sie jedes Mal, wenn Sie sich eine Injektion geben, eine andere Stelle. Wenn Sie die gleiche Injektionsstelle verwenden müssen, stellen Sie zumindest sicher, dass es nicht derselbe Punkt ist, den Sie beim letzten Mal verwendet haben.</p>	

D	Reinigen Sie Ihre Injektionsstelle.
	
<p>Reinigen Sie Ihre Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie Ihre Haut vor der Injektion trocknen.</p>	
<p><input type="checkbox"/> NICHT die Haut vor der Injektion noch einmal berühren.</p>	

E Nehmen Sie die Fertigspritze aus der Halterung.



Für die Entnahme:

- Ziehen Sie das Papier von der Halterung ab.
- Legen Sie die Halterung auf Ihre Hand.
- Drehen Sie die Halterung um und drücken Sie leicht auf die Mitte der Rückseite der Halterung, damit die Spritze in Ihre Hand fällt.
- Falls die Fertigspritze sich nicht aus der Halterung löst, drücken Sie leicht auf die Rückseite der Halterung.

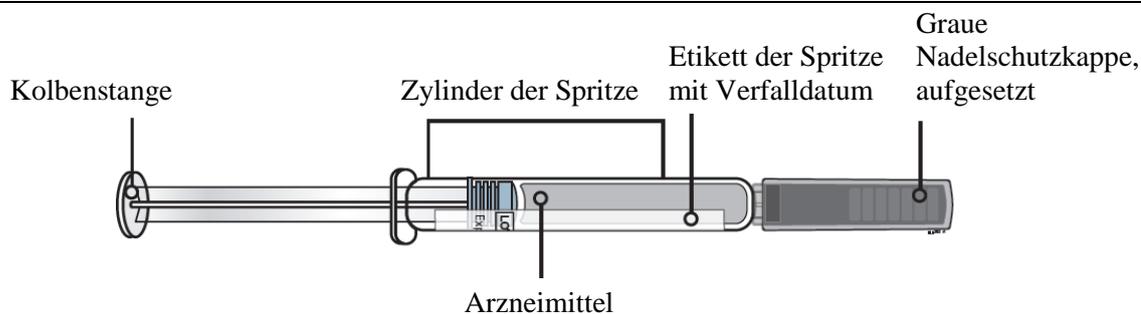
⊘ NIEMALS

- ✗ die Fertigspritze an der Kolbenstange oder an der grauen Nadelschutzkappe greifen oder daran ziehen. Dies könnte die Spritze beschädigen.
- ✗ die graue Nadelschutzkappe von der Fertigspritze abziehen, bevor Sie für die Injektion bereit sind.



Halten Sie die Fertigspritze immer am Zylinder der Spritze.

F Überprüfen Sie das Arzneimittel und die Fertigspritze.



Halten Sie die Fertigspritze immer am Zylinder der Spritze.

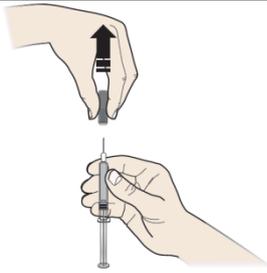
Prüfen Sie, dass

- der Name Repatha auf dem Etikett der Fertigspritze aufgedruckt ist.
- das Arzneimittel in der Fertigspritze klar und farblos bis leicht gelblich ist.
- ⊘ **NIEMALS** die Fertigspritze anwenden, wenn:
 - ✗ irgendein Teil der Fertigspritze gesprungen oder gebrochen erscheint.
 - ✗ die graue Nadelschutzkappe fehlt oder nicht fest angebracht ist.
 - ✗ das Arzneimittel verfärbt ist oder große Klumpen, Flocken oder farbige Partikel enthält.
 - ✗ das Verfalldatum auf der Fertigspritze überschritten ist.

Schritt 2: Machen Sie sich bereit

A Ziehen Sie vorsichtig die graue Nadelschutzkappe gerade und weg von Ihrem Körper ab.

1.



Es ist normal, einen Tropfen des Arzneimittels an der Nadelspitze zu sehen.

2.



Legen Sie die Nadelschutzkappe gleich in den durchstichsicheren Behälter.

⊘ NIEMALS

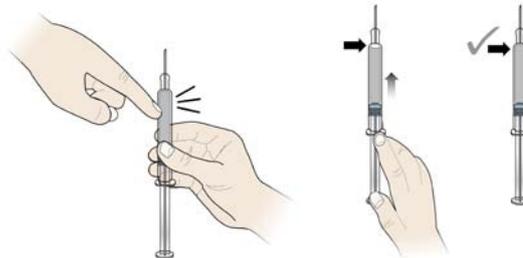
- ✗ die graue Nadelschutzkappe drehen oder biegen. Dies kann die Nadel beschädigen.
- ✗ die graue Nadelschutzkappe wieder auf die Fertigspritze aufsetzen.

B Entfernen Sie die Luftblase/Lücke.

Sie bemerken möglicherweise eine Luftblase/Lücke in der Repatha Fertigspritze.

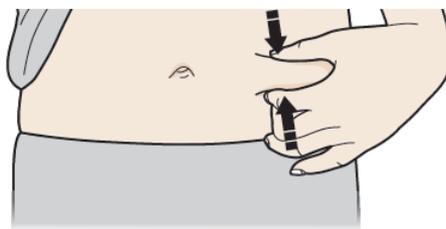
Wenn Sie eine Luftblase/Lücke bemerken:

- Halten Sie die Fertigspritze mit der Nadel nach oben.
- Klopfen Sie mit Ihren Fingern behutsam an den Zylinder der Spritze bis die Luftblase/Lücke bis zur Spitze der Spritze aufsteigt.
- Schieben Sie die Kolbenstange langsam und behutsam nach oben, um Luft aus der Fertigspritze zu entfernen. Achten Sie darauf, dass kein Arzneimittel herausgedrückt wird.



⊘ NIEMALS an die Nadel der Spritze klopfen.

C DRÜCKEN Sie Ihre Injektionsstelle ZUSAMMEN, um eine feste Oberfläche zu erzeugen.



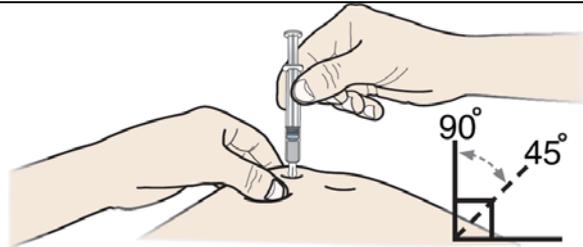
Drücken Sie die Haut fest zwischen Ihrem Daumen und Ihren Fingern zusammen, um eine etwa 5 Zentimetern (2 Zoll) breite Fläche zu bilden.



Es ist wichtig, die Haut während der Injektion zusammengedrückt zu halten.

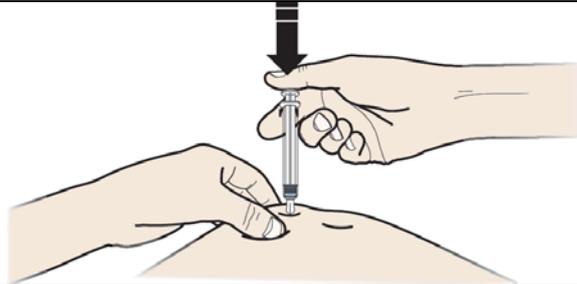
Schritt 3: Injektion

A Halten Sie die Haut **ZUSAMMENGEDRÜCKT**. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von **45 bis 90 Grad** in die Haut.

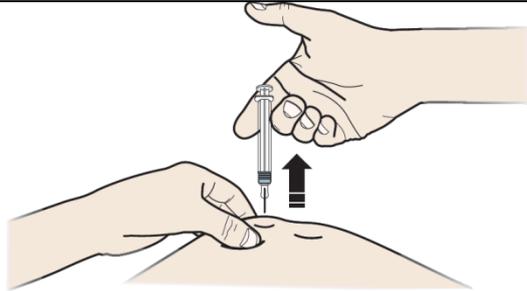


⊘ **NIEMALS** Ihre Finger auf die Kolbenstange legen, während Sie die Nadel einstechen.

B **SCHIEBEN** Sie die Kolbenstange **langsam und mit gleichmäßigem Druck ganz nach unten bis die Spritze leer ist**.



C Anschließend **LÖSEN** Sie Ihren Daumen und **heben die Spritze leicht von der Haut ab**.



⊘ **NIEMALS** die graue Nadelschutzkappe zurück auf die gebrauchte Spritze setzen.

Schritt 4: Abschluss

A Legen Sie die gebrauchte Spritze sofort in einen durchstichsicheren Behälter.



Sprechen Sie mit Ihrem Krankenpflegepersonal über eine ordnungsgemäße Entsorgung. Es könnte nationale Richtlinien für die Entsorgung geben.

- NIEMALS** die gebrauchte Spritze wieder verwenden.
 - NIEMALS** Arzneimittel verwenden, das in der gebrauchten Spritze zurück bleibt.
 - NIEMALS** die Spritze oder den durchstichsicheren Behälter wieder verwenden oder in den Haushaltsabfall werfen.
- !** Bewahren Sie die gebrauchte Spritze und den durchstichsicheren Behälter für Kinder unzugänglich auf.

B Untersuchen Sie die Injektionsstelle.

Falls Sie Blut bemerken, drücken Sie einen Wattebausch oder Verbandmull auf Ihre Injektionsstelle. Falls erforderlich, verwenden Sie ein Pflaster.

- NIEMALS** die Injektionsstelle reiben.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Repatha 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen Evolocumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Repatha und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Repatha beachten?
3. Wie ist Repatha anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Repatha aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Repatha und wofür wird es angewendet?

Was Repatha ist und wie es funktioniert

Repatha ist ein Arzneimittel, das die Spiegel von „schlechtem“ Cholesterin, einer Art von Fett, im Blut senkt.

Repatha enthält den Wirkstoff Evolocumab, einen monoklonalen Antikörper (eine Art spezialisiertes Protein, das dazu entwickelt wurde, an eine Zielsubstanz im Körper zu binden). Evolocumab wurde entwickelt, um an eine Substanz namens PCSK9 zu binden, die die Fähigkeit der Leber beeinflusst, Cholesterin aufzunehmen. Durch das Binden und Entfernen von PCSK9 erhöht das Arzneimittel die Menge an Cholesterin, das von der Leber aufgenommen wird und erniedrigt somit den Cholesterinspiegel im Blut.

Repatha wird bei Patienten angewendet, die ihre Cholesterinspiegel nicht mit einer cholesterinsenkenenden Diät allein kontrollieren können. Sie müssen Ihre cholesterinsenkende Diät einhalten, während Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Wofür Repatha angewendet wird

Repatha wird zusätzlich zu Ihrer cholesterinsenkenenden Diät angewendet, falls Sie:

- ein Erwachsener mit einem hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut sind (primäre Hypercholesterinämie [heterozygot familiär und nicht-familiär] oder gemischte Dyslipidämie). Es wird angewendet:
 - zusammen mit einem Statin oder anderen cholesterinsenkenenden Arzneimitteln, wenn die Maximaldosis eines Statins den Cholesterinspiegel nicht ausreichend erniedrigt.

- allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn Statine nicht gut wirken oder nicht angewendet werden können.
- 12 Jahre oder älter sind und einen hohen Cholesterinspiegel aufgrund einer Erkrankung haben, die in Ihrer Familie auftritt (homozygote familiäre Hypercholesterinämie bzw. HoFH). Es wird angewendet:
 - zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Behandlungen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Repatha beachten?

Repatha darf nicht angewendet werden, wenn Sie allergisch gegen Evolocumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Repatha anwenden, wenn Sie unter Folgendem leiden:

- einer Lebererkrankung,
- schweren Nierenproblemen.

Die Nadelschutzkappe des Fertiglins aus Glas ist aus getrocknetem Naturkautschuk (einem Latex-Derivat) hergestellt, der allergische Reaktionen verursachen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Repatha ist bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren, die aufgrund primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie behandelt wurden, nicht untersucht worden.

Die Anwendung von Repatha ist bei Kindern unter 12 Jahren, die aufgrund homozygoter familiärer Hypercholesterinämie behandelt wurden, nicht untersucht worden.

Anwendung von Repatha zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Repatha ist nicht bei schwangeren Frauen untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob Repatha Ihr ungeborenes Kind schädigen kann.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Repatha anwenden und beabsichtigen, schwanger zu werden, vermuten, schwanger zu sein oder schwanger sind.

Es ist nicht bekannt, ob Repatha in der Muttermilch vorgefunden wird.

Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Ihr Arzt wird Ihnen helfen, zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Repatha verzichtet werden soll. Dabei wird sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Repatha hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Repatha enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“ und sollte eine natriumarme Diät nicht beeinflussen.

3. Wie ist Repatha anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau so an, wie Ihr Arzt es mit Ihnen besprochen hat. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Repatha wird als Injektion unter die Haut (subkutan) angewendet.

Die empfohlene Dosis hängt von der zugrundeliegenden Erkrankung ab:

- bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie beträgt die Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich.
- bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die empfohlene Anfangsdosis 420 mg einmal monatlich. Nach 12 Wochen entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, die Dosis auf 420 mg alle zwei Wochen zu erhöhen. Falls Sie auch Apherese erhalten, ein dialyseähnliches Verfahren, bei dem Cholesterin und andere Fette aus dem Blut entfernt werden, entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, dass Sie mit einer Dosis von 420 mg alle zwei Wochen beginnen, damit diese mit Ihrer Apherese-Behandlung zeitlich zusammen fällt.

Falls Ihr Arzt Ihnen eine Dosis von 420 mg verschreibt, müssen Sie drei Fertigpens anwenden, da jeder Fertigpen nur 140 mg Arzneimittel enthält. Nachdem Raumtemperatur erreicht wurde, sollten alle Injektionen innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten angewendet werden.

Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Sie oder Ihre Pflegekraft die Injektionen von Repatha anwenden können, müssen Sie oder Ihre Pflegekraft eine Schulung zur richtigen Vorbereitung und Injektion von Repatha erhalten. Versuchen Sie nicht, Repatha zu injizieren bevor Ihnen durch Ihren Arzt oder Ihr medizinisches Fachpersonal gezeigt wurde, wie dies zu tun ist.

Bitte beachten Sie die ausführliche „Gebrauchsanleitung“ am Ende dieser Packungsbeilage zur Lagerung, Vorbereitung und Anwendung der Repatha-Injektionen zu Hause.

Vor Beginn der Repatha-Behandlung sollten Sie eine cholesterinsenkende Diät einhalten. Sie sollten diese cholesterinsenkende Diät weiterführen, während Sie Repatha anwenden.

Wenn Ihr Arzt Ihnen Repatha zusammen mit einem weiteren cholesterinsenkenden Arzneimittel verschrieben hat, befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes, wie diese Arzneimittel zusammen anzuwenden sind. Bitte lesen Sie in diesem Fall auch die Dosierungsanweisungen in der Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels.

Wenn Sie eine größere Menge von Repatha angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Anwendung von Repatha vergessen haben

Wenden Sie Repatha so bald wie möglich nach der versäumten Dosis an. Anschließend wenden Sie sich an Ihren Arzt, der Ihnen sagen wird, wann Sie Ihre nächste Dosis planen sollten, und folgen dem neuen Zeitplan genau so, wie es Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen

- Grippe (hohe Temperatur, Halsschmerzen, laufende Nase, Husten und Schüttelfrost)
- Erkältung, wie laufende Nase, Halsschmerzen oder Sinusinfektionen (Nasopharyngitis oder Infektion der oberen Atemwege)
- Übelkeit (Nausea)
- Rückenschmerzen
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Reaktionen an der Einstichstelle, Rötung, Bluterguss oder Schmerzen
- Hautausschlag

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen

- Nesselsucht, rote juckende Erhebungen auf Ihrer Haut (Urtikaria)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Repatha aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ihr Fertipgen darf außerhalb des Kühlschranks gelagert werden, damit er vor der Injektion Raumtemperatur erreicht (bis zu 25°C). Dies macht die Injektion angenehmer. Nachdem Repatha aus dem Kühlschrank entnommen wurde, kann es bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) in der Originalverpackung aufbewahrt werden und muss innerhalb von 1 Woche verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Arzneimittel zu entsorgen sind, die Sie nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Repatha enthält

- Der Wirkstoff ist Evolocumab. Jeder SureClick Fertipgen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Repatha aussieht und Inhalt der Packung

Repatha ist eine klare bis schillernde, farblos bis gelbliche Lösung, die praktisch partikelfrei ist. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass es trübe ist oder große Klumpen, Flocken oder farbige Partikel enthält.

Jede Packung enthält einen, zwei, drei oder sechs SureClick Fertiggeräten(s) zum Einmalgebrauch.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

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

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Malta

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

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 (1) 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

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 4220550

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 33 321 13 22

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

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Darstellung der Einzelteile

Vor der Anwendung

Grauer Startknopf

Fenster

Arzneimittel

Orangefarbene
Kappe,
aufgesetzt

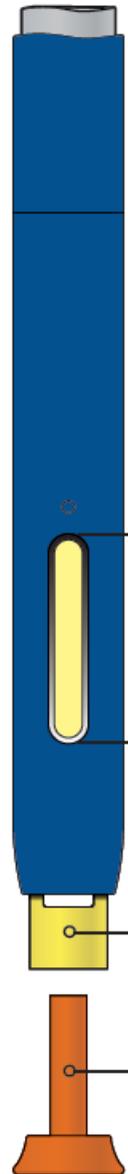


Nach der Anwendung

Gelbes Fenster
(Injektion
abgeschlossen)

Gelbe
Sicherheitshülse

Orangefarbene Kappe,
abgezogen



Die Nadel ist im Inneren

Wichtig

Lesen Sie diese wichtige Information, bevor Sie den Repatha Fertigpen anwenden:

- Das medizinische Fachpersonal wird Ihnen sagen, wie viele Repatha-Fertigpens für Ihre Dosis benötigt werden. Wenn mehr als ein Repatha-Fertigpen injiziert wird, sollten alle Injektionen nach Erreichen der Raumtemperatur innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten angewendet werden.
- Bewahren Sie den Repatha-Fertigpen in der Originalverpackung auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Der Repatha-Fertigpen ist im Kühlschrank aufzubewahren (2°C bis 8°C).
- Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst die Injektion zu geben, es sei denn, Sie wurden von Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenpflegepersonal geschult.
- Die orangefarbene Kappe auf dem Repatha Fertigpen enthält eine Nadelschutzkappe (innerhalb der Kappe liegend), die getrockneten Naturkautschuk enthält, der aus Latex hergestellt wurde. Informieren Sie Ihr Krankenpflegepersonal, wenn Sie eine Latexallergie haben.
- Bewahren Sie den Repatha-Fertigpen für Kinder unzugänglich auf.

⊘ NIEMALS

- ✗ einfrieren oder einen Repatha-Fertigpen anwenden, wenn er gefroren war.
- ✗ den Repatha-Fertigpen schütteln.
- ✗ die orangefarbene Kappe vom Repatha-Fertigpen entfernen, bevor Sie für die Injektion bereit sind.
- ✗ den Repatha-Fertigpen anwenden, wenn er auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Teile des Repatha-Fertigpens könnten zerbrochen sein, selbst wenn Sie den Bruch nicht sehen können.
- ✗ den Repatha-Fertigpen anwenden, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

Schritt 1: Vorbereitung

A Nehmen Sie einen Repatha-Fertigpen aus der Verpackung.

1. Heben Sie den Fertigpen vorsichtig und gerade aus der Verpackung heraus.
2. Legen Sie die Originalpackung mit nicht gebrauchten Fertigpens zurück in den Kühlschrank.
3. Warten Sie vor der Injektion mindestens 30 Minuten, damit der Fertigpen auf natürliche Weise Raumtemperatur erreicht.

⊘ NIEMALS

- ✗ versuchen, den Repatha-Fertigpen durch Verwendung einer Wärmequelle wie z. B. heißem Wasser oder einer Mikrowelle zu erwärmen.
- ✗ den Repatha-Fertigpen direktem Sonnenlicht aussetzen.
- ✗ den Repatha-Fertigpen schütteln.
- ✗ die orangefarbene Kappe bereits jetzt vom Fertigpen entfernen.

B Kontrollieren Sie den Repatha Fertigpen.



Stellen Sie sicher, dass das Arzneimittel im Fenster klar und farblos bis leicht gelblich ist.

Überprüfen Sie das Verfalldatum.

- ⊘ **NIEMALS** den Fertigpen anwenden, wenn:
 - ✗ das Arzneimittel trübe oder verfärbt ist oder große Klumpen, Flocken oder Partikel enthält.
 - ✗ ein Teil gesprungen oder gebrochen erscheint.
 - ✗ der Fertigpen herunter gefallen ist.
 - ✗ die orangefarbene Kappe fehlt oder nicht sicher angebracht ist.
 - ✗ das Verfalldatum überschritten ist.

In allen Fällen verwenden Sie einen neuen Fertigpen.

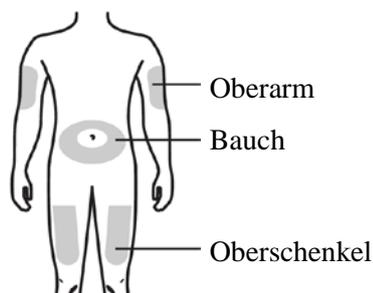
C Stellen Sie alle Gegenstände zusammen, die Sie für Ihre Injektion benötigen.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.

Legen Sie auf eine saubere, gut beleuchtete Arbeitsfläche:

- einen neuen Fertigpen.
- Alkoholtupfer.
- Wattebausch oder Verbandmull.
- Pflaster.
- durchstichsicheren Behälter.

D Bereiten Sie Ihre Injektionsstelle vor und reinigen Sie sie.



Sie können verwenden:

- den Oberschenkel.
- den Bauch, mit Ausnahme des 5 cm (2 Zoll)-Bereiches um Ihren Bauchnabel herum.
- die Rückseite des Oberarms (nur, wenn eine andere Person Ihnen die Injektion gibt).

Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie Ihre Haut vor der Injektion trocknen.

- ⊘ **NICHT** die Haut vor der Injektion noch einmal berühren.

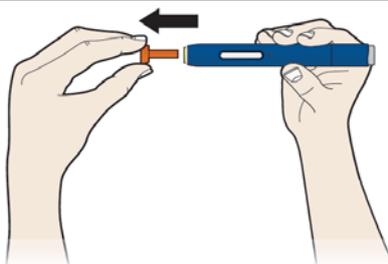


Wählen Sie jedes Mal, wenn Sie sich injizieren, eine andere Injektionsstelle. Wenn Sie die gleiche Injektionsstelle verwenden müssen, stellen Sie zumindest sicher, dass es nicht derselbe Punkt ist, den Sie beim letzten Mal verwendet haben.

NIEMALS Bereiche wählen, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist. Vermeiden Sie, in Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen zu injizieren.

Schritt 2: Machen Sie sich bereit

- A** Wenn Sie für die Injektion bereit sind, ziehen Sie vorsichtig die orangefarbene Nadelschutzkappe gerade und weg von Ihrem Körper ab.



Es ist normal, einen Tropfen des Arzneimittels an der Nadelspitze oder dem gelben Sicherheits-Schutz zu sehen.

⊘ NIEMALS:

- ✗ die orangefarbene Kappe drehen, biegen oder hin und her bewegen.
- ✗ die orangefarbene Kappe wieder auf den Fertipen setzen.
- ✗ Finger in die gelbe Sicherheitshülse stecken.



NIEMALS die orangefarbene Kappe vom Fertipen abziehen, bevor Sie für die Injektion bereit sind.

- B** Dehnen oder drücken Sie Ihre Injektionsstelle zusammen, um eine feste Oberfläche zu erzeugen.

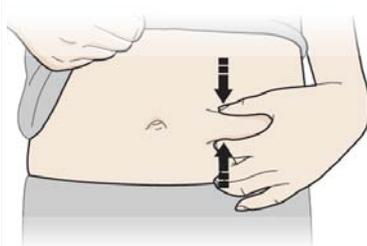
Dehnmethode



Dehnen Sie Ihre Haut fest, indem Sie Ihren Daumen und Ihre Finger fest in entgegengesetzter Richtung bewegen, um eine Fläche von etwa 5 Zentimetern (2 Zoll) Breite zu erzeugen.

ODER

Drückmethode



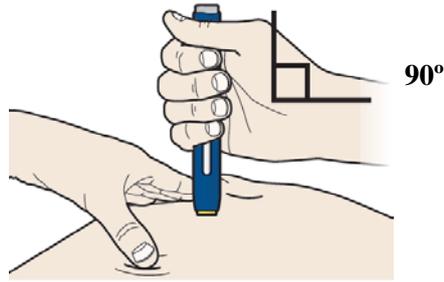
Drücken Sie die Haut fest zwischen Ihrem Daumen und Ihren Fingern zusammen, um eine etwa 5 Zentimeter (2 Zoll) breite Fläche zu erzeugen.



Es ist wichtig, die Haut während der Injektion gedehnt oder zusammengedrückt zu halten.

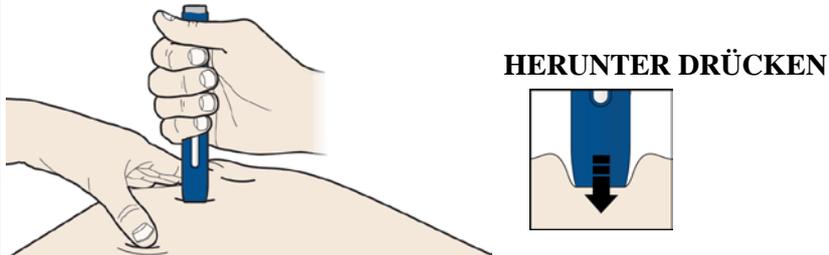
Schritt 3: Injektion

- A** Die Haut gedehnt oder zusammengedrückt halten. **HALTEN** Sie den Fertigen mit abgezogener orangefarbener Kappe in einem Winkel von 90 Grad auf die Haut.



- !** **NOCH NICHT** den grauen Startknopf drücken.

- B** **DRÜCKEN** Sie den Fertigen fest auf die Haut, bis er sich nicht weiter bewegt.

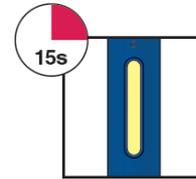


- !** Sie müssen ganz herunter drücken, aber **NIEMALS** den grauen Startknopf berühren, bevor Sie für die Injektion bereit sind.

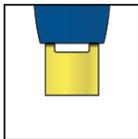
- C** Wenn Sie bereit für die Injektion sind, **DRÜCKEN** Sie den grauen Startknopf. Sie werden einen **Klick** hören.



D Halten Sie den **DRUCK** auf die Haut aufrecht. Dann **HEBEN** Sie den Daumen ab. Ihre Injektion kann etwa **15 Sekunden** dauern.



Das Fenster wird gelb, wenn die Injektion abgeschlossen ist.



ANMERKUNG: Nachdem Sie den Fertigpen von Ihrer Haut nehmen, wird die Nadel automatisch abgedeckt.

Schritt 4: Abschluss

A Entsorgen Sie den gebrauchten Fertigpen und die orangefarbene Nadelschutzkappe.



Entsorgen Sie den Fertigpen und die orangefarbene Nadelschutzkappe in einem durchstichsicheren Behälter. Sprechen Sie mit Ihrem Krankenpflegepersonal über die ordnungsgemäße Entsorgung. Es könnte nationale Richtlinien für die Entsorgung geben.

Bewahren Sie die Spritze und den durchstichsicheren Behälter für Kinder unzugänglich auf.

⊘ **NIEMALS:**

- ✗ den Fertigpen wiederverwenden.
- ✗ die Kappe wieder auf den Fertigpen setzen oder Finger in die gelbe Sicherheitshülse stecken.
- ✗ den Fertigpen oder den durchstichsicheren Behälter wiederverwenden oder in den Haushaltsabfall werfen.

B Untersuchen Sie die Injektionsstelle.

Falls Sie Blut bemerken, drücken Sie einen Wattebausch oder Verbandmull auf Ihre Injektionsstelle. **NIEMALS** die Injektionsstelle reiben. Falls erforderlich, verwenden Sie ein Pflaster.