

BILAG I
PRODUKTRESUME

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repatha 140 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 140 mg evolocumab i 1 ml opløsning.

Repatha er et humant monoklonalt IgG2-antistof, der er produceret ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Opløsningen er klar til opaliserende, farveløs til gullig og så godt som uden partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi

Repatha er indiceret til voksne med primær hyperkolesterolæmi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidæmi som supplerende behandling til diæt:

- i kombination med et statin eller med statin og andre lipidsænkende behandlinger hos patienter, der ikke kan nå målene for LDL-C med den maksimalt tolererede dosis statin, eller
- alene eller i kombination med andre lipidsænkende behandlinger til patienter, der er statin-intolerante, eller hvor et statin er kontraindiceret.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi

Repatha er indiceret til voksne og unge fra 12 år og opefter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi i kombination med andre lipidsænkende behandlinger.

Effekten af Repatha på den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet er endnu ikke klarlagt.

4.2 Dosering og administration

Sekundære årsager til hyperlipidæmi eller blandet dyslipidæmi (fx nefrotisk syndrom, hypothyroidisme) bør være udelukket, inden behandling med Repatha initieres.

Dosering

Primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi hos voksne

Den anbefalede dosis af Repatha er enten 140 mg hver anden uge eller 420 mg én gang om måneden. De to doser er klinisk ækvivalente.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi hos voksne og unge i alderen 12 år og opefter

Den anbefalede initialdosis er 420 mg én gang om måneden. Efter 12 ugers behandling kan dosishyppigheden titreres op til 420 mg én gang hver anden uge, hvis der ikke er opnået en klinisk relevant respons. Patienter i aferese kan starte behandlingen med 420 mg hver anden uge, så det stemmer overens med deres afereseskema.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med mild til moderat nyreinsufficiens, se pkt. 4.4 vedrørende patienter med alvorlig nyreinsufficiens (eGFR <30 ml/min/1,73 m²).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med mild leverinsufficiens, se pkt. 4.4 vedrørende patienter med moderat og alvorlig leverinsufficiens.

Ældre patienter (≥65 år)

Der er ikke behov for justering af dosis til ældre patienter.

Pædiatrisk population

Repathas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt for indikationen primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi. Der foreligger ingen data.

Repathas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 12 år er endnu ikke klarlagt for indikationen homozygot familiær hyperkolesterolæmi. Der foreligger ingen data.

Administration

Subkutan anvendelse.

Repatha er beregnet til subkutan injektion i abdomen, lår eller overarm. Injektionsstedet bør skifte, og injektionerne bør ikke gives på steder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød eller hård. Repatha må ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

Dosis på 420 mg én gang om måneden eller hver anden uge skal tilføres med anvendelse af tre fyldte injektionssprøjter, der administreres fortløbende inden for 30 minutter.

Repatha er beregnet til brug ved patientens selvadministration, efter at patienten er blevet korrekt instrueret. Administration af Repatha kan også udføres af en person, der har modtaget instruktioner i administration af produktet.

Hver fyldt injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

For instruktioner om administration, se pkt. 6.6 og 'Instruktioner til anvendelsen' i kartonen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

Patienter med alvorlig nyreinsufficiens (defineret som eGFR <30 ml/min/1,73 m²) er ikke blevet undersøgt (se pkt. 5.3). Repatha skal anvendes med forsigtighed til patienter med alvorlig nyreinsufficiens.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med moderat leverinsufficiens blev der observeret et fald i den samlede eksponering for evolocumab, som kan føre til nedsat virkning på reduktionen af LDL-C. Nøje monitorering af disse patienter kan derfor være berettiget.

Patienter med alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C) er ikke blevet undersøgt (se pkt. 5.3). Repatha skal anvendes med forsigtighed til patienter med alvorlig leverinsufficiens.

Tørt naturgummi

Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte er fremstillet af tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan medføre allergiske reaktioner.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. at det er stort set 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier af Repatha.

Den farmakokinetiske interaktion mellem statiner og evolocumab blev undersøgt i de kliniske forsøg med Repatha. Der blev observeret en stigning på cirka 20 % i clearance af evolocumab hos patienter, der fik statiner administreret samtidigt. Denne forhøjede clearance er delvis forårsaget af, at af statiner forøger koncentrationen af proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), hvilket ikke havde nogen ugunstig indvirkning på den farmakodynamiske effekt af evolocumab på lipider. Der er ikke behov for justering af dosis af et statin, når det anvendes i kombination med Repatha.

Der er ikke udført studier af den farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktion mellem Repatha og andre lipidsænkende lægemidler end statiner og ezetimibe.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Repatha til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Repatha bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med evolocumab.

Amning

Det er ukendt, om evolocumab udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Repatha skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af evolocumab på den humane fertilitet. Dyreforsøg har ikke vist nogen effekter på fertilitets-endemål ved AUC-eksponeringer (area under the concentration time curve), som var meget højere end hos patienter, der får evolocumab 420 mg én gang om måneden (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Repatha påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger i pivotale forsøg med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi i de anbefalede doser var nasopharyngitis (4,8 %), infektion i øvre luftveje (3,2 %), rygsmerter (3,1 %), artralgi (2,2 %), influenza (2,3 %) og kvalme (2,1 %). Sikkerhedsprofilen i populationen med homozygot familiær hyperkolesterolæmi stemte overens med den, der blev påvist i populationen med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi.

Tabelinddelt oversigt over bivirkninger

Bivirkninger, der er indberettet i pivotale, kontrollerede kliniske forsøg med patienter med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi og homozygot familiær hyperkolesterolæmi, vises inddelt efter systemorganklasse og hyppighed i tabel 1 nedenfor med anvendelse af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1. Bivirkninger af Repatha

MedDRA systemorganklasse (SOC)	Bivirkning	Frekvensgruppe
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Almindelig
	Nasopharyngitis	Almindelig
	Infektion i øvre luftveje	Almindelig
Immunsystemet	Udslæt	Almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerter	Almindelig
	Artralgi	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionssteder ¹	Almindelig

¹Se punktet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på injektionssteder

De hyppigst indberettede reaktioner på injektionssteder var erythem, smerter og blå mærker på injektionsstederne.

Pædiatrisk population

Der findes kun begrænset erfaring med anvendelse af Repatha til pædiatriske patienter. Fjorten patienter i alderen ≥ 12 til < 18 år med homozygot familiær hyperkolesterolæmi blev inkluderet i kliniske forsøg. Der blev ikke observeret nogen forskel i sikkerheden mellem unge patienter og voksne patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

Repathas sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi er ikke klarlagt.

Ældre personer

Selvom der ikke blev observeret nogen sikkerhedsmæssige problemer hos patienter over 75 år, findes der kun begrænsede data vedrørende denne gruppe.

Ud af de i alt 6.026 patienter i kliniske forsøg med Repatha var 1.779 (30 %) ≥ 65 år, mens 223 (4 %) var ≥ 75 år. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller virkning mellem disse patienter og yngre patienter.

Immunogenicitet

I kliniske forsøg blev 0,1 % af patienterne (7 ud af 4.846 patienter med primær hyperlipidæmi og blandet dyslipidæmi og 0 ud af 80 patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi), der blev behandlet med mindst én dosis Repatha, testet positive for udvikling af bindende antistoffer (4 af disse patienter havde transiente antistoffer). De patienter, hvis sera blev testet positive for bindende antistoffer, blev undersøgt yderligere for neutraliserende antistoffer, og ingen af patienterne blev testet positive for neutraliserende antistoffer. Forekomsten af bindende anti-evolocumab-antistoffer havde ingen indvirkning på den farmakokinetiske profil, den kliniske respons eller sikkerheden ved Repatha.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#)**.

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen bivirkninger i dyreforsøg ved eksponeringer, der var op til 300 gange højere end doseringerne til patienter, der blev behandlet med Repatha 420 mg én gang om måneden.

Der findes ingen specifik behandling til brug ved overdosering af Repatha. Patienten skal i tilfælde af overdosering behandles symptomatisk, og supportive foranstaltninger iværksættes efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre lipidmodificerende midler. ATC-kode: C10AX13

Virkningsmekanisme

Evolocumab binder selektivt til PCSK9 og forhindrer cirkulerende PCSK9 i at binde til low density lipoprotein-receptoren (LDLR) på overfladen af leverceller og forhindrer dermed PCSK9-medieret nedbrydning af LDLR. Forhøjede niveauer af lever LDLR resulterer i tilsvarende fald i serum-LDL-kolesterol (LDL-C).

Farmakodynamisk virkning

I kliniske forsøg reducerede Repatha ubundet PCSK9, LDL-C, TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a) og forhøjede HDL-C og ApoA1 hos patienter med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi.

En enkelt subkutan administration af Repatha 140 mg eller 420 mg medførte en maksimal supression af cirkulerende, ubundet PCSK9 efter 4 timer efterfulgt af et fald i LDL-C, som nåede et gennemsnitligt lavpunkt i respons efter henholdsvis 14 og 21 dage. Ændringer i ubundet PCSK9 og serumlipoproteiner var reversible efter seponering af Repatha. Der blev ikke observeret nogen stigning i ubundet PCSK9 eller LDL-C over baselineværdierne under udvaskning af evolocumab. Dette tyder på, at der under behandling ikke forekommer kompenserende mekanismer, som forhøjer produktionen af PCSK9 og LDL-C.

Subkutane regimener med 140 mg hver anden uge og 420 mg én gang om måneden var ækvivalente i den gennemsnitlige sænkning af LDL-C (gennemsnitligt uge 10 og 12), hvilket resulterede i -72 % til -57 % fra baseline sammenlignet med placebo. Behandling med Repatha medførte en lignende reduktion af LDL-C, når det blev anvendt alene eller i kombination med anden lipidsænkende behandling. Sænkningen af LDL-C opretholdes; den længste varighed, der er målt, var 112 uger.

Klinisk effekt ved primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi

En reduktion af LDL-C på cirka 55 % til 75 % med Repatha blev opnået så tidligt som efter 1 uge og blev opretholdt ved langtidsbehandling. Den maksimale respons blev generelt opnået inden for 1 til 2 uger efter dosering med 140 mg hver anden uge og 420 mg én gang om måneden.

Hos 80-85 % af alle patienter, der blev behandlet med en af doserne, gav Repatha en reduktion på ≥ 50 % i LDL-C i gennemsnit ved uge 10 og 12. Op til 99 % af de patienter, der blev behandlet med en af doserne, opnåede et LDL-C på $< 2,6$ mmol/l, og op til 95 % opnåede et LDL-C på $< 1,8$ mmol/l i gennemsnit ved uge 10 og 12.

Repatha var i begge doser effektiv i alle undergrupper sammenlignet med placebo og ezetimibe, uden at der blev observeret nogen mærkbare forskelle mellem undergrupper, for eksempel alder, race, køn, region, body mass index, National Cholesterol Education Program-risiko, aktuelle rygerstatus, risikofaktorer for koronar hjertesygdom (CHD) ved baseline, familiære tilfælde af præmatur CHD, glucosetolerancestatus (dvs. diabetes mellitus type 2, metabolisk syndrom eller begge), hypertension, statindosis og -styrke, ubundet PCSK-9 ved baseline, LDL-C ved baseline og TG ved baseline.

Repatha reducerede LDL-C, non-HDL-C, Apo B, TC, Lp(a), VLDL-C, TG, TC/HDL-C og ApoB/ApoA1 og forhøjede HDL-C hos patienter med blandet dyslipidæmi.

Repatha viste bedre effekt end ezetimibe på reduktion af LDL-C, TC, ApoB, non-HDL-C, Lp(a), TC/HDL-C og ApoB/ApoA1.

Kombination med et statin eller med statin og andre lipidsænkende behandlinger

LAPLACE-2 var et internationalt, dobbeltblindet, randomiseret 12-ugers multicenterforsøg med 1.896 patienter med primær hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi, der blev randomiseret til at få Repatha i kombination med statiner (rosuvastatin, simvastatin eller atorvastatin). Repatha blev sammenlignet med placebo for rosuvastatin- og simvastatin-grupperne og sammenlignet med placebo og ezetimibe for atorvastatin-gruppen.

Repatha reducerede LDL-C signifikant i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med placebo for rosuvastatin- og simvastatin-grupperne og sammenlignet med placebo og ezetimibe for atorvastatin-gruppen ($p < 0,001$). Repatha reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a) og forhøjede HDL-C i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med placebo for rosuvastatin- og simvastatin-grupperne ($p < 0,05$) og reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 og Lp(a) sammenlignet med placebo og ezetimibe for atorvastatin-gruppen ($p < 0,001$) (se tabel 2 og 3).

RUTHERFORD-2 var et internationalt, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret 12-ugers multicenterforsøg med 329 patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi i lipidsænkende behandlinger. Repatha reducerede LDL-C signifikant i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Repatha reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C,

ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a) og forhøjede HDL-C og ApoA1 i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med placebo (p <0,05) (se tabel 2).

Tabel 2: Behandlingseffekterne af Repatha sammenlignet med placebo hos patienter med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi – gennemsnitlig procentvis ændring i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 (% , CI 95 %)

Forsøg	Dosis-regimen	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA 1 (%)	TC/HDL-C - ratio %	ApoB/ApoA1-ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (kombinerede rosuvastatin-, simvastatin- og atorvastatin-grupper)	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)
RUTHERFOR D-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)

Nøgle: Q2W = én gang hver anden uge, QM = én gang om måneden, HMD = primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi; HeFH = heterozygot familiær hyperkolesterolæmi; ^a p-værdi <0,05 sammenlignet med placebo.

^b p-værdi <0,001 sammenlignet med placebo.

Statin-intolerante patienter

GAUSS-2 var et internationalt, dobbeltblindt, randomiseret, ezetimibe-kontrolleret 12-ugers multicenterforsøg med 307 patienter, der var statin-intolerante eller ikke kunne tåle en effektiv dosis af et statin. Repatha reducerede signifikant LDL-C sammenlignet med ezetimibe (p <0,001). Repatha reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 og Lp(a) i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med ezetimibe (p <0,001) (se tabel 3).

Behandling af statin-naive patienter

MENDEL-2 var et internationalt, dobbeltblindt, randomiseret, placebo- og ezetimibe-kontrolleret 12-ugers multicenterforsøg med Repatha hos 614 patienter med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi. Repatha reducerede LDL-C signifikant i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med både placebo og ezetimibe (p <0,001). Repatha reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 og Lp(a) i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med både placebo og ezetimibe (p <0,001) (se tabel 3).

Tabel 3: Behandlingseffekterne af Repatha sammenlignet med ezetimibe hos patienter med primær hyperkolesterolemie og blandet dyslipidæmi – gennemsnitlig procentvis ændring i forhold til baseline i gennemsnit ved af ugerne 10 og 12 (% , CI 95 %)

Forsøg	Dosis-regimen	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C - ratio %	ApoB/ApoA1 - ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (kombinerede atorvastatin-grupper)	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 (behandling uden et statin)	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)

Nøgle: Q2W = én gang hver anden uge, QM = én gang om måneden, HMD = primær hyperkolesterolemie og blandet dyslipidæmi, ^a p-værdi <0,05 sammenlignet med ezetimibe, ^b p-værdi <0,001 sammenlignet med ezetimibe, ^c nominal p-værdi <0,001 sammenlignet med ezetimibe.

Langtids-effekt ved primær hyperkolesterolemie og blandet dyslipidæmi

DESCARTES var et internationalt, dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret 52-ugers multicenterforsøg med 901 patienter med hyperlipidæmi, der fik diæt alene, atorvastatin eller en kombination af atorvastatin og ezetimibe. Repatha 420 mg én gang om måneden reducerede signifikant LDL-C i forhold til baseline efter 52 uger sammenlignet med placebo (p <0,001). Behandlingseffekterne blev opretholdt i 1 år, hvilket blev påvist ved en reduktion i LDL-C fra uge 12 til uge 52. Reduktionen i LDL-C i forhold til baseline ved uge 52 sammenlignet med placebo var ens uafhængigt af tidligere brug af lipidsænkende behandlinger, justeret for LDL-C og kardiovaskulær risiko.

Repatha reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a) og forhøjede HDL-C og ApoA1 ved uge 52 sammenlignet med placebo (p <0,001) (se tabel 4).

Tabel 4: Behandlingseffekterne af Repatha sammenlignet med placebo hos patienter med primær hyperkolesterolemie og blandet dyslipidæmi – gennemsnitlig procentvis ændring fra baseline til uge 52 (% , CI 95 %)

Forsøg	Dosis-regimen	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C - ratio %	ApoB/ApoA1 - ratio %
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)

Nøgle: QM = én gang om måneden, ^a nominal p-værdi <0,001 sammenlignet med placebo, ^b p-værdi <0,001 sammenlignet med placebo.

OSLER og OSLER-2 er to igangværende, randomiserede, kontrollerede, open label forlængelses forsøg med undersøgelse af den langsigtede sikkerhed og effekt af Repatha hos patienter, der havde fuldført behandling i 'hovedforsøget'. I hvert open label forlængelses forsøg blev patienterne randomiserede i forholdet 2:1 til at få enten Repatha plus standardbehandling (evolocumab-gruppen) eller standardbehandling alene

(kontrolgruppen) i forsøgets første år. I slutningen af det første år (uge 52 i OSLER og uge 48 i OSLER-2) indgik patienterne i en periode kun med Repatha, hvor alle patienter kunne få open label behandling med Repatha i enten yderligere 4 år (OSLER) eller 1 år (OSLER-2).

I alt 1.324 patienter deltog i OSLER. Repatha 420 mg én gang om måneden reducerede signifikant LDL-C i forhold til baseline ved uge 12 og uge 52 sammenlignet med kontrolgruppen ($p < 0,001$). Behandlingseffekterne var vedvarende i 124 uger, hvilket blev påvist ved en reduktion i LDL-C fra uge 12 i hovedforsøget til uge 112 i open label forlængelses forsøget. I alt 2.928 patienter deltog i OSLER-2. Repatha reducerede LDL-C signifikant i forhold til baseline ved uge 12 sammenlignet med kontrolgruppen (nominel $p < 0,001$). Behandlingseffekterne var vedvarende, hvilket blev påvist ved en reduktion i LDL-C fra uge 12 til uge 24 i open label forlængelses forsøget. Repatha reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a) og forhøjede HDL-C og ApoA1 fra baseline til uge 52 i OSLER og til uge 24 i OSLER-2 sammenlignet med placebo (nominel $p < 0,001$). LDL-C og andre lipid-parametre vendte tilbage til baseline inden for 12 uger efter seponering af Repatha i starten af OSLER eller OSLER-2 uden tegn på rebound.

TAUSSIG er et igangværende, open label, 5-årigt multicenter-forlængelses forsøget med undersøgelse af den langtidssikkerhed og effekt af Repatha som supplerende behandling til lipidsænkende behandlinger hos patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi, herunder homozygot familiær hyperkolesterolæmi. I alt 102 patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi og 96 patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi deltog i TAUSSIG. Alle patienter i forsøget blev initialt behandlet med Repatha 420 mg én gang om måneden, bortset fra de patienter, der fik aferese ved inklusionen, som startede med Repatha 420 mg én gang hver anden uge. Doseringshyppigheden hos de patienter, der ikke fik aferese, kunne titreres op til 420 mg én gang hver anden uge baseret på LDL-C-respons og PCSK9-niveauer. Langtidsbehandling med Repatha viste en opretholdt behandlingseffekt, hvilket blev påvist ved en reduktion i LDL-C hos patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi (tabel 5).

Ændringer i andre lipid-parametre (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C og ApoB/ApoA1) viste også en vedvarende effekt af langtidsbehandling med Repatha hos patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi.

Tabel 5: Effekten af Repatha på LDL-C hos patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi – procentvis medianændring fra baseline til uge 36 i OLE

Patientpopulation (N)	OLE uge 12 (n = 16)	OLE uge 24 (n = 8)	OLE uge 36 (n = 5)
Alvorlig FH (N = 102)	-47	-45	-48

Nøgle: OLE = åbent forlængelsesforsøg (open-label extension), N (n) = antal evaluerbare patienter (N) og patienter med observerede LDL-værdier ved bestemte planlagte besøg (n) i interimanalysesættet med patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi

Den kliniske relevans, herunder den langsigtede sikkerhed, af vedvarende meget lave niveauer af LDL-C (dvs. $< 0,65$ mmol/l [< 25 mg/dl]) er endnu ikke klarlagt. De tilgængelige data viser, at der ikke er nogen klinisk relevante forskelle mellem sikkerhedsprofilerne for patienter med LDL-C-niveauer på $< 0,65$ mmol/l og med højere LDL-C (se pkt. 4.8).

Klinisk effekt i homozygot familiær hyperkolesterolæmi

TESLA var et internationalt, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret 12-ugers multicenterforsøg med 49 patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi i alderen 12 til 65 år. Repatha 420 mg én gang om måneden som supplerende behandling til andre lipidsænkende behandlinger (fx statiner, anionbyttre) reducerede signifikant LDL-C og ApoB ved uge 12 sammenlignet med placebo ($p < 0,001$) (tabel 6). Ændringer i andre lipid-parametre (TC, non-HDL-C, TC/HDL-C og ApoB/ApoA1) viste også en behandlingseffekt af administration af Repatha til patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

Tabel 6: Behandlingseffekterne af Repatha sammenlignet med placebo hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi – gennemsnitlig procentvis ændring fra baseline til uge 12 (% , CI 95 %)

Forsøg	Dosis-regimen	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLD-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C-ratio %	ApoB/ApoA1-ratio %
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)

Nøgle: HoFH = homozygot familiær hyperkolesterolæmi; QM = én gang om måneden; ^a nominal p-værdi <0,001 sammenlignet med placebo; ^b p-værdi <0,001 sammenlignet med placebo.

Langtidseffekt i homozygot familiær hyperkolesterolæmi

I TAUSSIG viste langtidsbehandling med Repatha en vedvarende effekt, hvilket blev påvist ved en reduktion i LDL-C på cirka 20 % til 30 % hos ikke-afere patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi, og cirka 15 % til 25 % hos aferese-patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi (tabel 7). Ændringer i andre lipid-parametre (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C og ApoB/ApoA1) viste også en vedvarende effekt af langtidsbehandling med Repatha hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi. Reduktioner i LDL-C og ændringer i andre lipid-parametre hos 13 unge patienter (i alderen ≥ 12 til <18 år) med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er sammenlignelige med dem, der ses i den overordnede population af patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

Tabel 7: Effekten af Repatha på LDL-C hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi – procentvis gennemsnitsændring fra baseline til uge 36 i OLE

Patientpopulation (N)	OLE uge 12	OLE uge 24	OLE uge 36
HoFH (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Uden aferese (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Med aferese (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Nøgle: OLE = åbent forlængelsesforsøg (open-label extension). N (n) = antal evaluerbare patienter (N) og patienter med observerede LDL-værdier ved bestemte planlagte besøg (n) i interimanalysesættet med patienter med HoFH

Effekten af Repatha på den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet er endnu ikke påvist.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Repatha i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af blandet dyslipidæmi.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Repatha i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved forhøjet kolesterol.

Der findes kun begrænsede data vedrørende anvendelse af Repatha i den pædiatriske population. Fjorten unge patienter i alderen ≥12 til <18 år med homozygot familiær hyperkolesterolæmi har været inkluderet i kliniske forsøg. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerheden eller effekten mellem unge patienter og voksne patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Efter en enkelt subkutan dosis på 140 mg eller 420 mg Repatha, administreret til raske voksne, blev de maksimale mediankoncentrationer i serum opnået inden for 3 til 4 dage. Administration af en enkelt subkutan dosis på 140 mg medførte et gennemsnitligt C_{\max} (SD) på 13,0 (10,4) $\mu\text{g/ml}$ og et gennemsnitligt AUC_{last} (SD) på 96,5 (78,7) $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$. Administration af en enkelt subkutan dosis på 420 mg medførte et gennemsnitligt C_{\max} (SD) på 46,0 (17,2) $\mu\text{g/ml}$ og et gennemsnitligt AUC_{last} (SD) på 842 (333) $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$. Tre subkutane doser på 140 mg var bioækvivalente til en enkelt subkutan dosis på 420 mg. Den absolutte biotilgængelighed efter subkutan dosering blev ud fra farmakokinetiske modeller fastlagt til at være 72 %.

Efter en enkelt intravenøs dosis på 420 mg Repatha var den gennemsnitlige (SD) steady-state distributionsvolumen estimeret til at være 3,3 (0,5) l, hvilket tyder på, at evolocumab har begrænset fordeling i væv.

Biotransformation

Repatha er udelukkende sammensat af aminosyrer og kulhydrater som naturlig immunglobulin, og det er usandsynligt, at det elimineres gennem metaboliske mekanismer i leveren. Præparatets metabolisme og eliminering forventes at følge ruterne for clearance af immunglobulin, hvilket fører til nedbrydning til små peptider og individuelle aminosyrer.

Elimination

Det blev estimeret, at evolocumab har en halveringstid på 11 til 17 dage.

Hos patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (HeFH), der fik højdosisstatin, var den systemiske eksponering af evolocumab en anelse lavere end hos patienter, der fik en lav til moderat dosis statin (ratio for AUC_{last} 0,74 [90 % CI 0,29; 1,9]). En stigning på cirka 20 % i clearance medieres delvis ved, at statiner forøger koncentrationen af PCSK9. Dette havde ikke nogen ugunstig indvirkning på den farmakodynamiske effekt af evolocumab på lipider. En farmakokinetisk populationsanalyse tydede ikke på nogen mærkbare forskelle i serumkoncentrationerne af evolocumab hos patienter med hyperkolesterolæmi (ikke-familiær hyperkolesterolæmi eller familiær hyperkolesterolæmi), i samtidig statinbehandling.

Linearitet/non-linearitet

Efter en enkelt intravenøs dosis på 420 mg blev den gennemsnitlige (SD) systemiske clearance estimeret til at være 12 (2) ml/t. I kliniske forsøg med gentagen subkutan dosering i en periode på 12 uger blev der observeret dosisproportionelle stigninger i eksponering ved dosisregimener på 140 mg og derover. Der blev observeret en omtrent dobbelt til tredobbelt akkumulering i laveste serumkoncentrationer (C_{\min} (SD) 7,21 (6,6)) efter doser på 140 mg hver anden uge eller efter doser på 420 mg én gang om måneden (C_{\min} (SD) 11,2 (10,8)), og de laveste serumkoncentrationer nærmede sig steady-state efter 12 ugers behandling.

Der blev ikke observeret nogen tidsafhængige ændringer i serumkoncentrationerne i et tidsrum på 124 uger.

Nedsat nyrefunktion

Justering af dosis er ikke nødvendig til patienter med mild til moderat nyreinsufficiens. En farmakokinetisk populationsanalyse af integrerede data fra de kliniske forsøg med Repatha viste ingen forskel i farmakokinetikken for evolocumab hos patienter med mild eller moderat nyreinsufficiens i forhold til patienter uden nyreinsufficiens. Repatha er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse A). Enkelte subkutane doser Repatha på 140 mg blev undersøgt hos 8 patienter med mild leverinsufficiens,

8 patienter med moderat leverinsufficiens og 8 raske personer. Det blev konstateret, at eksponeringen af evolocumab var cirka 40-50 % lavere end hos raske personer. Det blev imidlertid konstateret, at PCSK9-niveauerne ved baseline og graden af og tidsforløbet for neutralisering af PCSK9 var omtrent de samme hos patienter med mild eller moderat leverinsufficiens og raske personer. Dette medførte et lignende tidsforløb og udstrækning af sænkning af absolut LDL-C. Repatha er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 4.4).

Legemsvægt

Legemsvægt var en signifikant kovariat i den farmakokinetiske populationsanalyse, der indvirkede på evolocumabs laveste koncentrationer. Reduktionen af LDL-C var imidlertid ikke påvirket. Efter gentagne subkutan administration af 140 mg hver 2. uge var de laveste koncentrationer i uge 12 147 % højere og 70 % lavere hos patienter på henholdsvis 69 kg og 93 kg end de hos en typisk patient på 81 kg. Der blev observeret mindre indvirkning fra legemsvægt ved gentagne subkutane doser af evolocumab 420 mg månedligt.

Andre specielle populationer

Farmakokinetiske populationsanalyser tyder på, at der ikke er behov for justeringer af dosis på baggrund af alder, race eller køn. Farmakokinetikken for evolocumab blev påvirket af legemsvægt, uden at det havde nogen mærkbar virkning på sænkning af LDL-C. Der er derfor ikke behov for justeringer af dosis på baggrund af legemsvægt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Evolocumab var ikke karcinogent i hamstre ved eksponeringer, der var meget højere end hos patienter, der får evolocumab 420 mg én gang om måneden. Evolocumabs mutagene potentiale er ikke blevet undersøgt.

Der blev ikke observeret nogen virkning på hanners eller hunners fertilitet hos hamstre og cynomolgusaber ved eksponeringer, der var meget højere end hos patienter, der får 420 mg evolocumab én gang om måneden.

Der blev ikke observeret nogen virkninger på embryoets/fosterets udvikling eller den postnatale udvikling (op til 6 måneder) hos cynomolgusaber ved eksponeringer, der var meget højere end hos patienter, der får 420 mg evolocumab én gang om måneden.

Bortset fra en reduceret T-celle-afhængig antistofrespons hos cynomolgusaber, der var immuniserede med KLH efter 3 måneders behandling med evolocumab, blev der ikke observeret nogen bivirkninger på hamstre (op til 3 måneder) og cynomolgusaber (op til 6 måneder) ved eksponeringer, der var meget højere end hos patienter, der får 420 mg evolocumab én gang om måneden. Den tilsigtede farmakologiske virkning af nedsat serum-LDL-C og totalcholesterol blev observeret i disse forsøg og var reversibel efter behandlingens ophør.

I kombination med rosuvastatin i 3 måneder blev der ikke observeret nogen bivirkninger på cyno-mol-gousaber ved eksponeringer, der var meget højere end hos patienter, der får 420 mg evolocumab én gang om måneden. Reduktioner i serum-LDL-C og totalcholesterol var mere udtalte end tidligere observeret med evolocumab alene og var reversible efter behandlingens ophør.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Prolin

Iseddike

Polysorbat 80

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Vand til injektion

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale karton for at beskytte mod lys.

Efter at være taget ud af køleskabet kan Repatha opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i den originale karton og skal anvendes inden for 1 uge.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Én ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug, der er fremstillet af type I-glas med 27 gauge kanyle i rustfrit stål.

Den fyldte injektionssprøjtes kanylehætte er fremstillet af tørt naturgummi (et derivat af latex, se pkt. 4.4).

Pakningsstørrelse på en fyldt injektionssprøjte.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Opløsningen skal inspiceres inden administration. Opløsningen må ikke injiceres, hvis den indeholder partikler eller er grumset eller misfarvet. For at undgå ubehag på injektionsstedet bør den fyldte injektionssprøjte have opnået stuetemperatur (op til 25 °C) inden injektion. Hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte skal injiceres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1016/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repatha 140 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 140 mg evolocumab i 1 ml opløsning.

Repatha er et humant monoklonalt IgG2-antistof, der er produceret ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion) (Sureclick).

Opløsningen er klar til opaliserende, farveløs til gullig og så godt som uden partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi

Repatha er indiceret til voksne med primær hyperkolesterolæmi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidæmi som supplerende behandling til diæt:

- i kombination med et statin eller med statin og andre lipidsænkende behandlinger hos patienter, der ikke kan nå målene for LDL-C med den maksimalt tolererede dosis statin, eller
- alene eller i kombination med andre lipidsænkende behandlinger til patienter, der er statin-intolerante, eller hvor et statin er kontraindiceret.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi

Repatha er indiceret til voksne og unge fra 12 år og opefter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi i kombination med andre lipidsænkende behandlinger.

Effekten af Repatha på den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet er endnu ikke klarlagt.

4.2 Dosering og administration

Sekundære årsager til hyperlipidæmi eller blandet dyslipidæmi (fx nefrotisk syndrom, hypothyroidisme) bør være udelukket, inden behandling med Repatha initieres.

Dosering

Primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi hos voksne

Den anbefalede dosis af Repatha er enten 140 mg hver anden uge eller 420 mg én gang om måneden. De to doser er klinisk ækvivalente.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi hos voksne og unge i alderen 12 år og opefter

Den anbefalede initialdosis er 420 mg én gang om måneden. Efter 12 ugers behandling kan dosishyppigheden titreres op til 420 mg én gang hver anden uge, hvis der ikke er opnået en klinisk relevant respons. Patienter i aferese kan starte behandlingen med 420 mg hver anden uge, så det stemmer overens med deres afereseskema.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med mild til moderat nyreinsufficiens. Se pkt. 4.4 vedrørende patienter med alvorlig nyreinsufficiens (eGFR <30 ml/min/1,73 m²).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med mild leverinsufficiens. Se pkt. 4.4 vedrørende patienter med moderat og alvorlig leverinsufficiens.

Ældre patienter (≥65 år)

Der er ikke behov for justering af dosis til ældre patienter.

Pædiatrisk population

Repathas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt for indikationen primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi. Der foreligger ingen data.

Repathas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 12 år er endnu ikke klarlagt for indikationen homozygot familiær hyperkolesterolæmi. Der foreligger ingen data.

Administration

Subkutan anvendelse.

Repatha er beregnet til subkutan injektion i abdomen, lår eller overarm. Injektionsstedet bør skifte, og injektionerne bør ikke gives på steder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød eller hård. Repatha må ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

Dosis på 420 mg én gang om måneden eller hver anden uge skal tilføres med anvendelse af tre fyldte penne, der administreres fortløbende inden for 30 minutter.

Repatha er beregnet til brug ved patientens selvadministration, efter at patienten er blevet korrekt instrueret.

Administration af Repatha kan også udføres af en person, der har modtaget instruktioner i administration af produktet.

Hver fyldt pen er kun beregnet til engangsbrug.

For instruktioner om administration, se pkt. 6.6 og 'Instruktioner til anvendelsen' i kartonen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

Patienter med alvorlig nyreinsufficiens (defineret som eGFR <30 ml/min/1,73 m²) er ikke blevet undersøgt (se pkt. 5.3). Repatha skal anvendes med forsigtighed til patienter med alvorlig nyreinsufficiens.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med moderat leverinsufficiens blev der observeret et fald i den samlede eksponering for evolocumab, som kan føre til nedsat virkning på reduktionen af LDL-C. Nøjede monitorering af disse patienter kan derfor være berettiget.

Patienter med alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C) er ikke blevet undersøgt (se pkt. 5.3). Repatha skal anvendes med forsigtighed til patienter med alvorlig leverinsufficiens.

Tørt naturgummi

Kanylehætten på den fyldte pen er fremstillet af tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan medføre allergiske reaktioner.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. at det er stort set 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier af Repatha.

Den farmakokinetiske interaktion mellem statiner og evolocumab blev undersøgt i de kliniske forsøg med Repatha. Der blev observeret en stigning på cirka 20 % i clearance af evolocumab hos patienter, der fik statiner administreret samtidigt. Denne forhøjede clearance er delvis forårsaget af, at af statiner forøger koncentrationen af proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), hvilket ikke havde nogen ugunstig indvirkning på den farmakodynamiske effekt af evolocumab på lipider. Der er ikke behov for justering af dosis af et statin, når det anvendes i kombination med Repatha.

Der er ikke udført studier af den farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktion mellem Repatha og andre lipidsænkende lægemidler end statiner og ezetimibe.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Repatha til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Repatha bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med evolocumab.

Amning

Det er ukendt, om evolocumab udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Repatha skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af evolocumab på den humane fertilitet. Dyreforsøg har ikke vist nogen effekter på fertilitets-endemål ved AUC-eksponeringer (area under the concentration time curve), som var meget højere end hos patienter, der får evolocumab 420 mg én gang om måneden (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Repatha påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger i pivotale forsøg med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi i de anbefalede doser var nasopharyngitis (4,8 %), infektion i øvre luftveje (3,2 %), rygsmerter (3,1 %), artralgi (2,2 %), influenza (2,3 %) og kvalme (2,1 %). Sikkerhedsprofilen i populationen med homozygot familiær hyperkolesterolæmi stemte overens med den, der blev påvist i populationen med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi.

Tabelinddelt oversigt over bivirkninger

Bivirkninger, der er indberettet i pivotale, kontrollerede kliniske forsøg med patienter med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi og homozygot familiær hyperkolesterolæmi, vises inddelt efter systemorganklasse og hyppighed i tabel 1 nedenfor med anvendelse af følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1. Bivirkninger af Repatha

MedDRA systemorganklasse (SOC)	Bivirkning	Frekvensgruppe
Infektioner og parasitære sygdomme	Influenza	Almindelig
	Nasopharyngitis	Almindelig
	Infektion i øvre luftveje	Almindelig
Immunsystemet	Udslæt	Almindelig
	Urticaria	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmerter	Almindelig
	Artralgi	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionssteder ¹	Almindelig

¹Se punktet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på injektionssteder

De hyppigst indberettede reaktioner på injektionssteder var erythem, smerter og blå mærker på injektionsstederne.

Pædiatrisk population

Der findes kun begrænset erfaring med anvendelse af Repatha til pædiatriske patienter. Fjorten patienter i alderen ≥ 12 til < 18 år med homozygot familiær hyperkolesterolæmi blev inkluderet i kliniske forsøg. Der blev ikke observeret nogen forskel i sikkerheden mellem unge patienter og voksne patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

Repathas sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi er ikke klarlagt.

Ældre personer

Selvom der ikke blev observeret nogen sikkerhedsmæssige problemer hos patienter over 75 år, findes der kun begrænsede data vedrørende denne gruppe.

Ud af de i alt 6.026 patienter i kliniske forsøg med Repatha var 1.779 (30 %) ≥ 65 år, mens 223 (4 %) var ≥ 75 år. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller virkning mellem disse patienter og yngre patienter.

Immunogenicitet

I kliniske forsøg blev 0,1 % af patienterne (7 ud af 4.846 patienter med primær hyperlipidæmi og blandet dyslipidæmi og 0 ud af 80 patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi), der blev behandlet med mindst én dosis Repatha, testet positive for udvikling af bindende antistoffer (4 af disse patienter havde transiente antistoffer). De patienter, hvis sera blev testet positive for bindende antistoffer, blev undersøgt yderligere for neutraliserende antistoffer, og ingen af patienterne blev testet positive for neutraliserende antistoffer. Forekomsten af bindende anti-evolocumab-antistoffer havde ingen indvirkning på den farmakokinetiske profil, den kliniske respons eller sikkerheden ved Repatha.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#)**.

4.9 Overdosering

Der blev ikke observeret nogen bivirkninger i dyreforsøg ved eksponeringer, der var op til 300 gange højere end doseringerne til patienter, der blev behandlet med Repatha 420 mg én gang om måneden.

Der findes ingen specifik behandling til brug ved overdosering af Repatha. Patienten skal i tilfælde af overdosering behandles symptomatisk, og supportive foranstaltninger iværksættes efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre lipidmodificerende midler. ATC-kode: C10AX13

Virkningsmekanisme

Evolocumab binder selektivt til PCSK9 og forhindrer cirkulerende PCSK9 i at binde til low density lipoprotein-receptoren (LDLR) på overfladen af leverceller og forhindrer dermed PCSK9-medieret nedbrydning af LDLR. Forhøjede niveauer af lever LDLR resulterer i tilsvarende fald i serum-LDL-kolesterol (LDL-C).

Farmakodynamisk virkning

I kliniske forsøg reducerede Repatha ubundet PCSK9, LDL-C, TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a) og forhøjede HDL-C og ApoA1 hos patienter med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi.

En enkelt subkutan administration af Repatha 140 mg eller 420 mg medførte en maksimal supression af cirkulerende, ubundet PCSK9 efter 4 timer efterfulgt af et fald i LDL-C, som nåede et gennemsnitligt lavpunkt i respons efter henholdsvis 14 og 21 dage. Ændringer i ubundet PCSK9 og serumlipoproteiner var reversible efter seponering af Repatha. Der blev ikke observeret nogen stigning i ubundet PCSK9 eller LDL-C over baselineværdierne under udvaskning af evolocumab. Dette tyder på, at der under behandling ikke forekommer kompenserende mekanismer, som forhøjer produktionen af PCSK9 og LDL-C.

Subkutane regimener med 140 mg hver anden uge og 420 mg én gang om måneden var ækvivalente i den gennemsnitlige sænkning af LDL-C (gennemsnitligt uge 10 og 12), hvilket resulterede i -72 % til -57 % fra baseline sammenlignet med placebo. Behandling med Repatha medførte en lignende reduktion af LDL-C, når det blev anvendt alene eller i kombination med anden lipidsænkende behandling. Sænkningen af LDL-C opretholdes; den længste varighed, der er målt, var 112 uger.

Klinisk effekt ved primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi

En reduktion af LDL-C på cirka 55 % til 75 % med Repatha blev opnået så tidligt som efter 1 uge og blev opretholdt ved langtidsbehandling. Den maksimale respons blev generelt opnået inden for 1 til 2 uger efter dosering med 140 mg hver anden uge og 420 mg én gang om måneden.

Hos 80-85 % af alle patienter, der blev behandlet med en af doserne, gav Repatha en reduktion på ≥ 50 % i LDL-C i gennemsnit ved uge 10 og 12. Op til 99 % af de patienter, der blev behandlet med en af doserne, opnåede et LDL-C på $< 2,6$ mmol/l, og op til 95 % opnåede et LDL-C på $< 1,8$ mmol/l i gennemsnit ved uge 10 og 12.

Repatha var i begge doser effektiv i alle undergrupper sammenlignet med placebo og ezetimibe, uden at der blev observeret nogen mærkbare forskelle mellem undergrupper, for eksempel alder, race, køn, region, body mass index, National Cholesterol Education Program-risiko, aktuelle rygerstatus, risikofaktorer for koronar hjertesygdom (CHD) ved baseline, familiære tilfælde af præmatur CHD, glucosetolerancestatus (dvs. diabetes mellitus type 2, metabolisk syndrom eller begge), hypertension, statindosis og -styrke, ubundet PCSK-9 ved baseline, LDL-C ved baseline og TG ved baseline.

Repatha reducerede LDL-C, non-HDL-C, Apo B, TC, Lp(a), VLDL-C, TG, TC/HDL-C og ApoB/ApoA1 og forhøjede HDL-C hos patienter med blandet dyslipidæmi.

Repatha viste bedre effekt end ezetimibe på reduktion af LDL-C, TC, ApoB, non-HDL-C, Lp(a), TC/HDL-C og ApoB/ApoA1.

Kombination med et statin eller med statin og andre lipidsænkende behandlinger

LAPLACE-2 var et internationalt, dobbeltblindet, randomiseret 12-ugers multicenterforsøg med 1.896 patienter med primær hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi, der blev randomiseret til at få Repatha i kombination med statiner (rosuvastatin, simvastatin eller atorvastatin). Repatha blev sammenlignet med placebo for rosuvastatin- og simvastatin-grupperne og sammenlignet med placebo og ezetimibe for atorvastatin-gruppen.

Repatha reducerede LDL-C signifikant i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med placebo for rosuvastatin- og simvastatin-grupperne og sammenlignet med placebo og ezetimibe for atorvastatin-gruppen ($p < 0,001$). Repatha reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a) og forhøjede HDL-C i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med placebo for rosuvastatin- og simvastatin-grupperne ($p < 0,05$) og reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 og Lp(a) sammenlignet med placebo og ezetimibe for atorvastatin-gruppen ($p < 0,001$) (se tabel 2 og 3).

RUTHERFORD-2 var et internationalt, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret 12-ugers multicenterforsøg med 329 patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi i lipidsænkende behandlinger. Repatha reducerede LDL-C signifikant i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med placebo ($p < 0,001$). Repatha reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C,

ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a) og forhøjede HDL-C og ApoA1 i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med placebo (p <0,05) (se tabel 2).

Tabel 2: Behandlingseffekterne af Repatha sammenlignet med placebo hos patienter med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi – gennemsnitlig procentvis ændring i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 (% , CI 95 %)

Forsøg	Dosis-regimen	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA 1 (%)	TC/HDL-C - ratio %	ApoB/ApoA1-ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (kombinerede rosuvastatin-, simvastatin- og atorvastatin-grupper)	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)
RUTHERFO RD-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)

Nøgle: Q2W = én gang hver anden uge, QM = én gang om måneden, HMD = primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi; HeFH = heterozygot familiær hyperkolesterolæmi; ^a p-værdi <0,05 sammenlignet med placebo.

^b p-værdi <0,001 sammenlignet med placebo.

Statin-intolerante patienter

GAUSS-2 var et internationalt, dobbeltblindt, randomiseret, ezetimibe-kontrolleret 12-ugers multicenterforsøg med 307 patienter, der var statin-intolerante eller ikke kunne tåle en effektiv dosis af et statin. Repatha reducerede signifikant LDL-C sammenlignet med ezetimibe (p <0,001). Repatha reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 og Lp(a) i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med ezetimibe (p <0,001) (se tabel 3).

Behandling af statin-naive patienter

MENDEL-2 var et internationalt, dobbeltblindt, randomiseret, placebo- og ezetimibe-kontrolleret 12-ugers multicenterforsøg med Repatha hos 614 patienter med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi. Repatha reducerede LDL-C signifikant i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med både placebo og ezetimibe (p <0,001). Repatha reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 og Lp(a) i forhold til baseline i gennemsnit af ugerne 10 og 12 sammenlignet med både placebo og ezetimibe (p <0,001) (se tabel 3).

Tabel 3: Behandlingseffekterne af Repatha sammenlignet med ezetimibe hos patienter med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi – gennemsnitlig procentvis ændring i forhold til baseline i gennemsnit ved af ugerne 10 og 12 (% , CI 95 %)

Forsøg	Dosis-regimen	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA 1 (%)	TC/HDL-C - ratio %	ApoB/ApoA1 - ratio %
LAPLACE-2 (HMD) (kombinerede atorvastatin-grupper)	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 (behandling uden et statin)	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)

Nøgle: Q2W = én gang hver anden uge, QM = én gang om måneden, HMD = primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi, ^a p-værdi <0,05 sammenlignet med ezetimibe, ^b p-værdi <0,001 sammenlignet med ezetimibe, ^c nominal p-værdi <0,001 sammenlignet med ezetimibe.

Langtids-effekt ved primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi

DESCARTES var et internationalt, dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret 52-ugers multicenterforsøg med 901 patienter med hyperlipidæmi, der fik diæt alene, atorvastatin eller en kombination af atorvastatin og ezetimibe. Repatha 420 mg én gang om måneden reducerede signifikant LDL-C i forhold til baseline efter 52 uger sammenlignet med placebo (p <0,001). Behandlingseffekterne blev opretholdt i 1 år, hvilket blev påvist ved en reduktion i LDL-C fra uge 12 til uge 52. Reduktionen i LDL-C i forhold til baseline ved uge 52 sammenlignet med placebo var ens uafhængigt af tidligere brug af lipidsænkende behandlinger, justeret for LDL-C og kardiovaskulær risiko.

Repatha reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a) og forhøjede HDL-C og ApoA1 ved uge 52 sammenlignet med placebo (p <0,001) (se tabel 4).

Tabel 4: Behandlingseffekterne af Repatha sammenlignet med placebo hos patienter med primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi – gennemsnitlig procentvis ændring fra baseline til uge 52 (% , CI 95 %)

Forsøg	Dosis-regimen	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA 1 (%)	TC/HDL-C - ratio %	ApoB/ApoA1 - ratio %
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)

Nøgle: QM = én gang om måneden, ^a nominal p-værdi <0,001 sammenlignet med placebo, ^b p-værdi <0,001 sammenlignet med placebo.

OSLER og OSLER-2 er to igangværende, randomiserede, kontrollerede, open label forlængelses forsøg med undersøgelse af den langsigtede sikkerhed og effekt af Repatha hos patienter, der havde fuldført behandling i 'hovedforsøget'. I hvert open label forlængelses forsøg blev patienterne randomiserede i forholdet 2:1 til at

få enten Repatha plus standardbehandling (evolocumab-gruppen) eller standardbehandling alene (kontrolgruppen) i forsøgets første år. I slutningen af det første år (uge 52 i OSLER og uge 48 i OSLER-2) indgik patienterne i en periode kun med Repatha, hvor alle patienter kunne få open label behandling med Repatha i enten yderligere 4 år (OSLER) eller 1 år (OSLER-2).

I alt 1.324 patienter deltog i OSLER. Repatha 420 mg én gang om måneden reducerede signifikant LDL-C i forhold til baseline ved uge 12 og uge 52 sammenlignet med kontrolgruppen ($p < 0,001$). Behandlingseffekterne var vedvarende i 124 uger, hvilket blev påvist ved en reduktion i LDL-C fra uge 12 i hovedforsøget til uge 112 i open label forlængelses forsøget. I alt 2.928 patienter deltog i OSLER-2. Repatha reducerede LDL-C signifikant i forhold til baseline ved uge 12 sammenlignet med kontrolgruppen (nominel $p < 0,001$). Behandlingseffekterne var vedvarende, hvilket blev påvist ved en reduktion i LDL-C fra uge 12 til uge 24 i open label forlængelses forsøget. Repatha reducerede signifikant TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG og Lp(a) og forhøjede HDL-C og ApoA1 fra baseline til uge 52 i OSLER og til uge 24 i OSLER-2 sammenlignet med placebo (nominel $p < 0,001$). LDL-C og andre lipid-parametre vendte tilbage til baseline inden for 12 uger efter seponering af Repatha i starten af OSLER eller OSLER-2 uden tegn på rebound.

TAUSSIG er et igangværende, open label, 5-årigt multicenter-forlængelses forsøget med undersøgelse af den langtidssikkerhed og effekt af Repatha som supplerende behandling til lipidsænkende behandlinger hos patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi, herunder homozygot familiær hyperkolesterolæmi. I alt 102 patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi og 96 patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi deltog i TAUSSIG. Alle patienter i forsøget blev initialt behandlet med Repatha 420 mg én gang om måneden, bortset fra de patienter, der fik aferese ved inklusionen, som startede med Repatha 420 mg én gang hver anden uge. Doseringshyppigheden hos de patienter, der ikke fik aferese, kunne titreres op til 420 mg én gang hver anden uge baseret på LDL-C-respons og PCSK9-niveauer. Langtidsbehandling med Repatha viste en opretholdt behandlingseffekt, hvilket blev påvist ved en reduktion i LDL-C hos patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi (tabel 5).

Ændringer i andre lipid-parametre (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C og ApoB/ApoA1) viste også en vedvarende effekt af langtidsbehandling med Repatha hos patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi.

Tabel 5: Effekten af Repatha på LDL-C hos patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi – procentvis medianændring fra baseline til uge 36 i OLE

Patientpopulation (N)	OLE uge 12 (n = 16)	OLE uge 24 (n = 8)	OLE uge 36 (n = 5)
Alvorlig FH (N = 102)	-47	-45	-48

Nøgle: OLE = åbent forlængelsesforsøg (open-label extension), N (n) = antal evaluerbare patienter (N) og patienter med observerede LDL-værdier ved bestemte planlagte besøg (n) i interimanalysesættet med patienter med alvorlig familiær hyperkolesterolæmi.

Den kliniske relevans, herunder den langsigtede sikkerhed, af vedvarende meget lave niveauer af LDL-C (dvs. $< 0,65$ mmol/l [< 25 mg/dl]) er endnu ikke klarlagt. De tilgængelige data viser, at der ikke er nogen klinisk relevante forskelle mellem sikkerhedsprofilerne for patienter med LDL-C-niveauer på $< 0,65$ mmol/l og med højere LDL-C (se pkt. 4.8).

Klinisk effekt i homozygot familiær hyperkolesterolæmi

TESLA var et internationalt, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret 12-ugers multicenterforsøg med 49 patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi i alderen 12 til 65 år. Repatha 420 mg én gang om måneden som supplerende behandling til andre lipidsænkende behandlinger (fx statiner, anionbytttere) reducerede signifikant LDL-C og ApoB ved uge 12 sammenlignet med placebo ($p < 0,001$) (tabel 6). Ændringer i andre lipid-parametre (TC, non-HDL-C, TC/HDL-C og ApoB/ApoA1) viste også en behandlingseffekt af administration af Repatha til patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

Tabel 6: Behandlingseffekterne af Repatha sammenlignet med placebo hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi – gennemsnitlig procentvis ændring fra baseline til uge 12 (% , CI 95 %)

Forsøg	Dosis-regimen	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLD-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C-ratio %	ApoB/ApoA1-ratio %
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)

Nøgle: HoFH = homozygot familiær hyperkolesterolæmi; QM = én gang om måneden; ^a nominal p-værdi <0,001 sammenlignet med placebo; ^b p-værdi <0,001 sammenlignet med placebo.

Langtidseffekt i homozygot familiær hyperkolesterolæmi

I TAUSSIG viste langtidsbehandling med Repatha en vedvarende effekt, hvilket blev påvist ved en reduktion i LDL-C på cirka 20 % til 30 % hos ikke-afere se patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi, og cirka 15 % til 25 % hos afere se-patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi (tabel 7). Ændringer i andre lipid-parametre (TC, ApoB, non-HDL-C, TC/HDL-C og ApoB/ApoA1) viste også en vedvarende effekt af langtidsbehandling med Repatha hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi. Reduktioner i LDL-C og ændringer i andre lipid-parametre hos 13 unge patienter (i alderen ≥ 12 til <18 år) med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er sammenlignelige med dem, der ses i den overordnede population af patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

Tabel 7: Effekten af Repatha på LDL-C hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi – procentvis gennemsnitsændring fra baseline til uge 36 i OLE

Patientpopulation (N)	OLE uge 12	OLE uge 24	OLE uge 36
HoFH (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Uden afere se (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Med afere se (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Nøgle: OLE = åbent forlængelsesforsøg (open-label extension). N (n) = antal evaluerbare patienter (N) og patienter med observerede LDL-værdier ved bestemte planlagte besøg (n) i interimanalysesættet med patienter med HoFH

Effekten af Repatha på den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet er endnu ikke påvist.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Repatha i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af blandet dyslipidæmi.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Repatha i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved forhøjet kolesterol.

Der findes kun begrænsede data vedrørende anvendelse af Repatha i den pædiatriske population. Fjorten unge patienter i alderen ≥12 til <18 år med homozygot familiær hyperkolesterolæmi har været inkluderet i kliniske forsøg. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerheden eller effekten mellem unge patienter og voksne patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Efter en enkelt subkutan dosis på 140 mg eller 420 mg Repatha, administreret til raske voksne, blev de maksimale mediankoncentrationer i serum opnået inden for 3 til 4 dage. Administration af en enkelt subkutan dosis på 140 mg medførte et gennemsnitligt C_{\max} (SD) på 13,0 (10,4) $\mu\text{g/ml}$ og et gennemsnitligt AUC_{last} (SD) på 96,5 (78,7) $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$. Administration af en enkelt subkutan dosis på 420 mg medførte et gennemsnitligt C_{\max} (SD) på 46,0 (17,2) $\mu\text{g/ml}$ og et gennemsnitligt AUC_{last} (SD) på 842 (333) $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$. Tre subkutane doser på 140 mg var bioækvivalente til en enkelt subkutan dosis på 420 mg. Den absolutte biotilgængelighed efter subkutan dosering blev ud fra farmakokinetiske modeller fastlagt til at være 72 %.

Efter en enkelt intravenøs dosis på 420 mg Repatha var den gennemsnitlige (SD) steady-state distributionsvolumen estimeret til at være 3,3 (0,5) l, hvilket tyder på, at evolocumab har begrænset fordeling i væv.

Biotransformation

Repatha er udelukkende sammensat af aminosyrer og kulhydrater som naturlig immunglobulin, og det er usandsynligt, at det elimineres gennem metaboliske mekanismer i leveren. Præparatets metabolisme og eliminering forventes at følge ruterne for clearance af immunglobulin, hvilket fører til nedbrydning til små peptider og individuelle aminosyrer.

Elimination

Det blev estimeret, at evolocumab har en halveringstid på 11 til 17 dage.

Hos patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (HeFH), der fik højdosisstatin, var den systemiske eksponering af evolocumab en anelse lavere end hos patienter, der fik en lav til moderat dosis statin (ratio for AUC_{last} 0,74 [90 % CI 0,29; 1,9]). En stigning på cirka 20 % i clearance medieres delvis ved, at statiner forøger koncentrationen af PCSK9. Dette havde ikke nogen ugunstig indvirkning på den farmakodynamiske effekt af evolocumab på lipider. En farmakokinetisk populationsanalyse tydede ikke på nogen mærkbare forskelle i serumkoncentrationerne af evolocumab hos patienter med hyperkolesterolæmi (ikke-familiær hyperkolesterolæmi eller familiær hyperkolesterolæmi), i samtidig statinbehandling.

Linearitet/non-linearitet

Efter en enkelt intravenøs dosis på 420 mg blev den gennemsnitlige (SD) systemiske clearance estimeret til at være 12 (2) ml/t. I kliniske forsøg med gentagen subkutan dosering i en periode på 12 uger blev der observeret dosisproportionelle stigninger i eksponering ved dosisregimener på 140 mg og derover. Der blev observeret en omtrent dobbelt til tredobbelt akkumulering i laveste serumkoncentrationer (C_{\min} (SD) 7,21 (6,6)) efter doser på 140 mg hver anden uge eller efter doser på 420 mg én gang om måneden (C_{\min} (SD) 11,2 (10,8)), og de laveste serumkoncentrationer nærmede sig steady-state efter 12 ugers behandling.

Der blev ikke observeret nogen tidsafhængige ændringer i serumkoncentrationerne i et tidsrum på 124 uger.

Nedsat nyrefunktion

Justering af dosis er ikke nødvendig til patienter med mild til moderat nyreinsufficiens. En farmakokinetisk populationsanalyse af integrerede data fra de kliniske forsøg med Repatha viste ingen forskel i farmakokinetikken for evolocumab hos patienter med mild eller moderat nyreinsufficiens i forhold til patienter uden nyreinsufficiens. Repatha er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med mild leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse A). Enkelte subkutane doser Repatha på 140 mg blev undersøgt hos 8 patienter med mild leverinsufficiens,

8 patienter med moderat leverinsufficiens og 8 raske personer. Det blev konstateret, at eksponeringen af evolocumab var cirka 40-50 % lavere end hos raske personer. Det blev imidlertid konstateret, at PCSK9-niveauerne ved baseline og graden af og tidsforløbet for neutralisering af PCSK9 var omtrent de samme hos patienter med mild eller moderat leverinsufficiens og raske personer. Dette medførte et lignende tidsforløb og udstrækning af sænkning af absolut LDL-C. Repatha er ikke blevet undersøgt hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 4.4).

Legemsvægt

Legemsvægt var en signifikant kovariat i den farmakokinetiske populationsanalyse, der indvirkede på evolocumabs laveste koncentrationer. Reduktionen af LDL-C var imidlertid ikke påvirket. Efter gentagne subkutan administration af 140 mg hver 2. uge var de laveste koncentrationer i uge 12 147 % højere og 70 % lavere hos patienter på henholdsvis 69 kg og 93 kg end de hos en typisk patient på 81 kg. Der blev observeret mindre indvirkning fra legemsvægt ved gentagne subkutane doser af evolocumab 420 mg månedligt.

Andre specielle populationer

Farmakokinetiske populationsanalyser tyder på, at der ikke er behov for justeringer af dosis på baggrund af alder, race eller køn. Farmakokinetikken for evolocumab blev påvirket af legemsvægt, uden at det havde nogen mærkbar virkning på sænkning af LDL-C. Der er derfor ikke behov for justeringer af dosis på baggrund af legemsvægt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Evolocumab var ikke karcinogent i hamstre ved eksponeringer, der var meget højere end hos patienter, der får evolocumab 420 mg én gang om måneden. Evolocumabs mutagene potentiale er ikke blevet undersøgt.

Der blev ikke observeret nogen virkning på hanners eller hunners fertilitet hos hamstre og cynomolgusaber ved eksponeringer, der var meget højere end hos patienter, der får 420 mg evolocumab én gang om måneden.

Der blev ikke observeret nogen virkninger på embryoets/fosterets udvikling eller den postnatale udvikling (op til 6 måneder) hos cynomolgusaber ved eksponeringer, der var meget højere end hos patienter, der får 420 mg evolocumab én gang om måneden.

Bortset fra en reduceret T-celle-afhængig antistofrespons hos cynomolgusaber, der var immuniserede med KLH efter 3 måneders behandling med evolocumab, blev der ikke observeret nogen bivirkninger på hamstre (op til 3 måneder) og cynomolgusaber (op til 6 måneder) ved eksponeringer, der var meget højere end hos patienter, der får 420 mg evolocumab én gang om måneden. Den tilsigtede farmakologiske virkning af nedsat serum-LDL-C og totalcholesterol blev observeret i disse forsøg og var reversibel efter behandlingens ophør.

I kombination med rosuvastatin i 3 måneder blev der ikke observeret nogen bivirkninger på cyno-mol-gousaber ved eksponeringer, der var meget højere end hos patienter, der får 420 mg evolocumab én gang om måneden. Reduktioner i serum-LDL-C og totalcholesterol var mere udtalte end tidligere observeret med evolocumab alene og var reversible efter behandlingens ophør.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Prolin
Iseddike
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Vand til injektion

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den originale karton for at beskytte mod lys.

Efter at være taget ud af køleskabet kan Repatha opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i den originale karton og skal anvendes inden for 1 uge.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En ml opløsning i en fyldt pen til engangsbrug, der er fremstillet af type I-glas med 27 gauge kanyle i rustfrit stål.

Den fyldte pens kanylehætte er fremstillet af tørt naturgummi (et derivat af latex, se pkt. 4.4). Kanylehætten kan suppleres med en uelastisk harpiksskal.

Pakningsstørrelse på en fyldt pen.

Pakningsstørrelser på en, to, tre eller multipakning på seks (3x2) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Opløsningen skal inspiceres inden administration. Opløsningen må ikke injiceres, hvis den indeholder partikler eller er grumset eller misfarvet. For at undgå ubehag på injektionsstedet bør den fyldte pen have opnået stuetemperatur (op til 25 °C) inden injektion. Hele indholdet af den fyldte pen skal injiceres. Den fyldte pen er konstrueret til at tilføre hele indholdet som en fast dosis.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1016/002 - 1 fyldt pen
EU/1/15/1016/003 - 2 fyldte penne
EU/1/15/1016/004 - 3 fyldte penne
EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) fyldte penne (multipakning)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repatha 140 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
evolocumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 140 mg evolocumab i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Prolin, iseddike, polysorbat 80, natriumhydroxid, vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
1 fyldt injektionssprøjte.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder latex. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1016/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Repatha 140 injektionssprøjte

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repatha 140 mg injektionsvæske, opløsning
evolocumab

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amgen Europe B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Repatha 140 mg injektion
evolocumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repatha 140 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
evolocumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 140 mg evolocumab i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Prolin, iseddike, polysorbat 80, natriumhydroxid, vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

1 SureClick fyldt pen.

2 SureClick fyldte penne.

3 SureClick fyldte penne.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder latex. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Repatha 140 pen

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON MED FYLDT PEN (uden blå boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Repatha 140 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
evolocumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 140 mg evolocumab i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Prolin, iseddike, polysorbat 80, natriumhydroxid, vand til injektion

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
2 SureClick fyldte penne. En del af en multipakning; kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder latex. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1016/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Repatha 140 pen

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL MULTIPAKNING MED FYLDT PEN (med blå boks)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repatha 140 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
evolocumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver SureClick fyldt pen indeholder 140 mg evolocumab i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Prolin, iseddike, polysorbat 80, natriumhydroxid, vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
Multipakning: 6 (3 pakninger á 2) SureClick fyldte penne til engangsbrug.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til subkutan anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder latex. Læs indlægssedlen inden brug.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1016/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Repatha 140 pen

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKET TIL FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Repatha 140 mg injektion
evolocumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Repatha 140 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte evolocumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Repatha
3. Sådan skal du bruge Repatha
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Repatha er et lægemiddel, der sænker indholdet af 'dårligt kolesterol' (en type fedt) i blodet.

Repatha indeholder det aktive stof evolocumab, som er et monoklonalt antistof (en slags specialiseret protein, der er designet til at hæfte til et målstof i kroppen). Evolocumab er designet til at hæfte til et stof, der kaldes for PCSK9, og som påvirker leverens evne til at optage kolesterol. Ved at hæfte til og opsuge PCSK9 forøger lægemidlet den mængde kolesterol, der kommer ind i leveren, og sænker på den måde kolesterolindholdet i blodet.

Repatha bruges til patienter med forhøjet kolesterol, som ikke kan kontrollere deres kolesterolindhold i blodet ved hjælp af en kolesterolsænkende diæt alene. Du skal stadig følge din kolesterolsænkende diæt, når du tager denne medicin.

Anvendelse

Repatha bruges i tilskud til din kolesterolsænkende diæt, hvis du er:

- en voksen med et højt kolesterolindhold i blodet (primær hyperkolesterolæmi [heterozygot familiær og ikke-familiær] eller blandet dyslipidæmi). Det gives:
 - sammen med et statin eller anden kolesterolsænkende medicin, hvis den maksimale dosis af et statin ikke sænker kolesterolindholdet tilstrækkeligt.
 - alene eller sammen med anden kolesterolsænkende medicin, hvis statiner ikke virker godt nok eller ikke kan bruges.
- 12 år eller mere og har et højt kolesterolindhold i dit blod på grund af en tilstand, som flere i din familie har (homozygot familiær hyperkolesterolæmi eller HoFH). Det gives:
 - sammen med andre kolesterolsænkende behandlinger.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Repatha

Brug ikke Repatha hvis du er allergisk over for evolocumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Repatha, hvis du har:

- leversygdom,
- alvorlige problemer med nyrerne.

Kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte er fremstillet af tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan medføre allergiske reaktioner.

Børn og unge

Anvendelse af Repatha er ikke blevet undersøgt hos børn under 18 år, der behandles for primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi.

Anvendelse af Repatha er ikke blevet undersøgt hos børn under 12 år, der behandles for homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

Brug af anden medicin sammen med Repatha

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Repatha er ikke blevet afprøvet på gravide kvinder. Det vides ikke, om Repatha kan skade det ufødte barn.

Fortæl det til din læge, hvis du planlægger at blive gravid, du har mistanke om, at du er gravid, eller du bliver gravid, mens du tager Repatha.

Det vides ikke, om Repatha udskilles i modermælk.

Det er vigtigt at fortælle det til din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Din læge vil kunne hjælpe dig med at finde ud af, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage Repatha under hensyntagen til fordelene ved at amme barnet og fordelene ved Repatha for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Repatha påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Repatha indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. at det er stort set 'natriumfrit' og ikke bør påvirke en natriumfattig diæt.

3. Sådan skal du bruge Repatha

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Repatha gives som en injektion under huden (subkutant).

Den anbefalede dosis afhænger af den underliggende tilstand:

- til behandling af primær hyperkolesterolemie og blandet dyslipidæmi er dosen enten 140 mg hver anden uge eller 420 mg én gang om måneden.
- til behandling af homozygot familiær hyperkolesterolemie er den anbefalede startdosis 420 mg én gang om måneden. Efter 12 uger vil din læge muligvis beslutte at forhøje dosis til 420 mg hver anden uge. Hvis du også får aferese (en procedure svarende til dialyse, hvor kolesterol og andre fedtstoffer fjernes fra blodet), vil lægen muligvis beslutte, at du skal starte med en dosis på 420 mg hver anden uge, så det passer sammen med din aferesebehandling.

Hvis din læge ordinerer en dosis på 420 mg, skal du bruge tre fyldte injektionssprøjter, da hver fyldt injektionssprøjte kun indeholder 140 mg af lægemidlet. Når medicinen har opnået stuetemperatur, skal alle injektioner gives inden for et tidsrum på 30 minutter.

Hvis din læge beslutter, at du selv eller en sundhedsmedarbejder kan give injektionerne med Repatha, skal I have undervisning i, hvordan Repatha forberedes og injiceres korrekt. Forsøg ikke at injicere Repatha, før din læge eller sundhedspersonalet har vist dig, hvordan du skal gøre det.

Se de detaljerede "Instruktioner til anvendelsen" sidst i denne indlægsseddel, der viser, hvordan du opbevarer, forbereder og giver dine injektioner med Repatha derhjemme.

Du skal være på en kolesterolsænkende diæt, før du starter behandling med Repatha.

Du skal blive ved med at følge denne kolesterolsænkende diæt, mens du tager Repatha.

Hvis din læge har ordineret Repatha sammen med anden kolesterolsænkende medicin, skal du følge din læges instruktioner til, hvordan disse lægemidler tages sammen. I det tilfælde skal du også læse instruktionerne til dosering i indlægssedlen til den pågældende medicin.

Hvis du har brugt for meget Repatha

Kontakt straks din læge eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Repatha

Tag Repatha snarest muligt efter den glemte dosis. Kontakt derefter din læge, der vil fortælle dig, hvornår du skal tage den næste dosis, og følg derefter det nye doseringsskema nøjagtigt efter lægens anvisning.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelig: kan ramme op til 1 ud af 10 personer

- Influenza (forhøjet temperatur, ondt i halsen, næsen løber, hoste og kulderystelser)
- Forkølelse, for eksempel næsen løber, ondt i halsen eller bihulebetændelse (nasofaryngitis eller infektioner i øvre luftveje)
- Kvalme (nausea)
- Rygsmerter
- Ledsmerter (artralgi)
- Reaktioner på injektionsstedet, rødmen, blå mærker eller smerter
- Udslæt

Ikke almindelig: kan ramme op til 1 ud af 100 personer

- Nældefeber, røde, kløende knopper på huden (urticaria)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Den fyldte injektionssprøjte kan tages ud af køleskabet, så den får stuetemperatur (op til 25 °C) inden injektion. Dette vil gøre injektionen mere behagelig. Efter at være taget ud af køleskabet kan Repatha opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i den originale karton og skal anvendes inden for 1 uge.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Repatha indeholder

- Aktivt stof: evolocumab. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 140 mg evolocumab i 1 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: prolin, iseddike, polysorbat 80, natriumhydroxid, vand til injektion.

Udseende og pakningsstørrelser

Repatha er en opløsning, der er klar til opaliserende, farveløs til gullig og så godt som uden partikler. Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at det er misfarvet eller indeholder store klumper, flager eller farvede partikler.

Hver pakning indeholder én fyldt injektionssprøjte til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

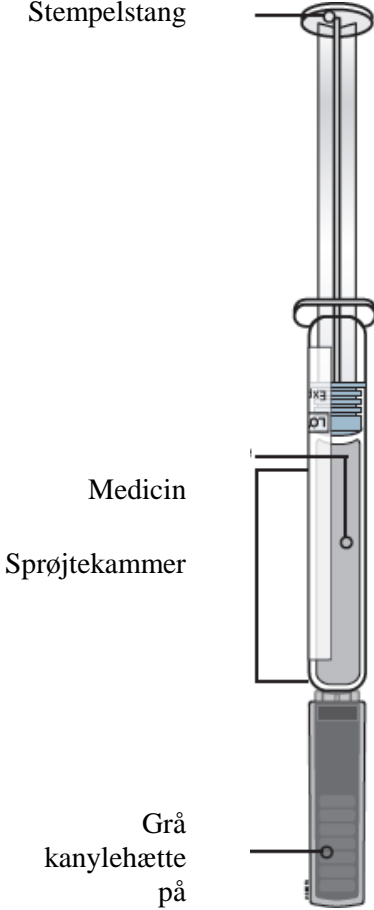
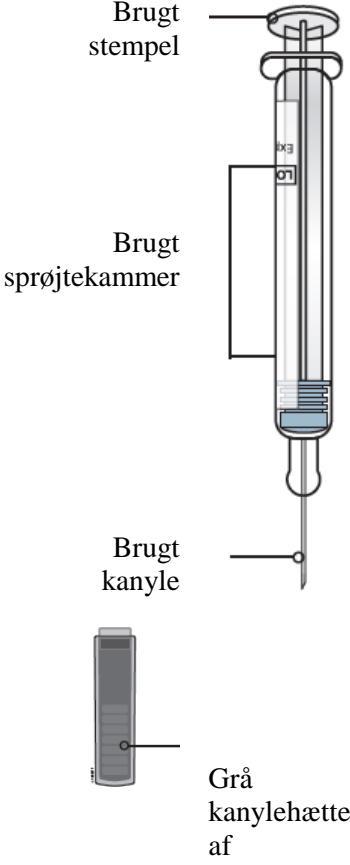

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Instruktioner til anvendelsen:
 Fyldt injektionssprøjte til engangsbrug Repatha

Oversigt over dele

Inden brug	Efter brug
<p>Stempelstang</p>  <p>Medicin</p> <p>Sprøjtekammer</p> <p>Grå kanylehætte på</p>	<p>Brugt stempel</p>  <p>Brugt stempel</p> <p>Brugt sprøjtekammer</p> <p>Brugt kanyle</p> <p>Grå kanylehætte af</p>
	<p>Kanylen er indeni</p>

Vigtigt

Læs disse vigtige informationer, inden du bruger den fyldte injektionssprøjte til engangsbrug med Repatha:

- Sundhedspersonalet vil fortælle dig, hvor mange fyldte injektionssprøjter med Repatha, der skal bruges til din dosis. Hvis du skal injicere mere end én fyldt injektionssprøjte med Repatha, skal du give alle injektionerne inden for et tidsrum på 30 minutter, efter at medicinen har opnået stuetemperatur.
 - Opbevar den fyldte injektionssprøjte med Repatha i den originale karton for at beskytte mod lys.
 - Den fyldte injektionssprøjte med Repatha skal opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).
 - Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give dig selv injektionen, medmindre sundhedspersonalet har undervist dig i det.
 - Den grå kanylehætte på den fyldte injektionssprøjte med Repatha består af tørt naturgummi, der er fremstillet af latex. Fortæl det til sundhedspersonalet, hvis du er allergisk over for latex.
 - Opbevar den fyldte injektionssprøjte med Repatha utilgængeligt for børn.
- ⊘ **DU MÅ IKKE:**
- ✗ Bruge den fyldte injektionssprøjte med Repatha, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
 - ✗ Nedfryse den fyldte injektionssprøjte med Repatha eller bruge en, der har været nedfrosset.
 - ✗ Bruge den fyldte injektionssprøjte med Repatha, hvis den har været tabt på en hård overflade. Dele af sprøjten kan være ødelagt, også selvom du ikke kan se det. Brug en ny fyldt injektionssprøjte med Repatha.
 - ✗ Tage den grå kanylehætte af den fyldte injektionssprøjte med Repatha, før du er klar til injektionen.

Trin 1: Forberedelse

A Tag karten med den fyldte injektionssprøjte med Repatha ud af køleskabet og vent 30 minutter.

Vent mindst 30 minutter, indtil den fyldte injektionssprøjte i karten af sig selv har opnået stuetemperatur inden injektionen.

Kontrollér, at navnet Repatha står på etiketten.

⊘ **DU MÅ IKKE:**

- ✗ Forsøge at opvarme den fyldte injektionssprøjte med Repatha med anvendelse af en varmekilde, for eksempel varmt vand eller mikrobølgeovn.
- ✗ Efterlade den fyldte injektionssprøjte med Repatha i direkte sollys.
- ✗ Ryste den fyldte injektionssprøjte med Repatha.

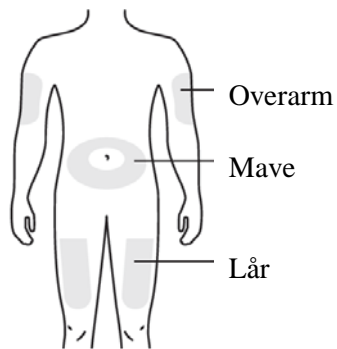
B Saml alle de materialer, du skal bruge til injektionen.

Vask dine hænder grundigt med sæbe og vand.

Anbring følgende på en ren, plan overflade med god belysning:

- En fyldt injektionssprøjte med Repatha i sin bakke.
 - Alkoholvædede servietter.
 - En tot vat eller en gazetampon.
 - Plaster.
 - Kanylebøtte.
- ⊘ Brug **IKKE** produktet, hvis udløbsdatoen på karten med den fyldte injektionssprøjte med Repatha er passeret.

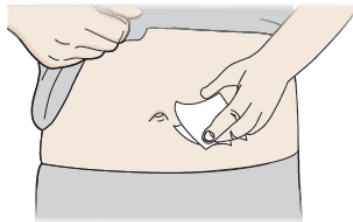
C Vælg injektionssted.



Du kan bruge:

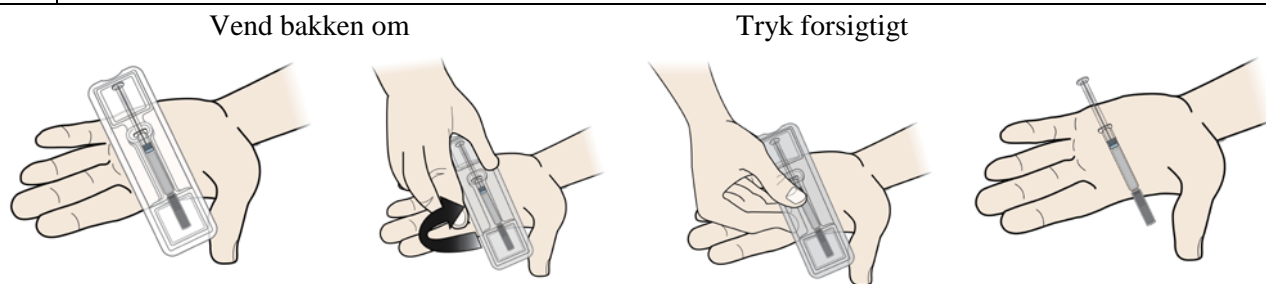
- Låret.
- Maven, bortset fra de 5 cm omkring navlen.
- Det udvendige område af overarmen (kun hvis en anden giver dig injektionen).
- ⊘ Vælg **IKKE** et område, hvor huden er øm, rød eller hård eller har blå mærker. Undgå at injicere i områder med ar eller strækmærker.
- ! Vælg et nyt sted, hver gang du giver dig selv en injektion. Hvis du er nødt til at bruge samme injektionssted, skal du blot sikre dig, at det ikke er nøjagtigt samme sted som sidste gang.

D Afrens injektionsstedet.



Afrens injektionsstedet med en alkoholvædet serviet. Lad huden tørre inden injektionen.

- ⊘ Rør **IKKE** dette område af huden igen, før du injicerer.

E Tag den fyldte injektionssprøjte ud af bakken.

Sådan tages injektionssprøjten ud:

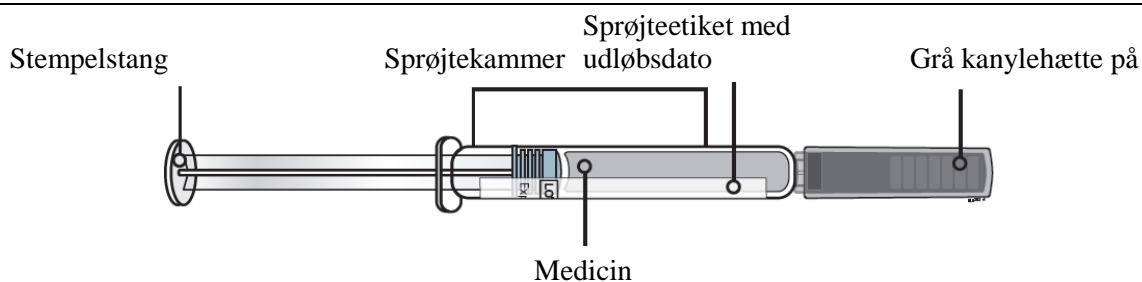
- Træk papiret af bakken.
- Læg bakken i hånden.
- Vend bakken om og tryk forsigtigt på midten af bakkens bagside for at løsne injektionssprøjten, så den falder ned i din hånd.
- Tryk forsigtigt bag på bakken, hvis den fyldte injektionssprøjte ikke løsnes fra bakken.

Ø DU MÅ IKKE:

- ✗ Tage fat i eller trække i den fyldte injektionssprøjte ved stempelstangen eller den grå kanylehætte. Det kan beskadige injektionssprøjten.
- ✗ Tage den grå kanylehætte af den fyldte injektionssprøjte, før du er klar til injektionen.



Hold altid på den fyldte injektionssprøjte på sprøjtekammeret.

F Kontrollér medicin og injektionssprøjte.

Hold altid på den fyldte injektionssprøjte på sprøjtekammeret.

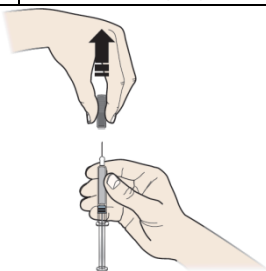
Kontrollér, at:

- Navnet Repatha står på etiketten på den fyldte injektionssprøjte.
- Medicinen i den fyldte injektionssprøjte er klar og farveløs til let gullig.
- Ø Brug **IKKE** den fyldte injektionssprøjte, hvis:
 - ✗ en eller flere af delene på den fyldte injektionssprøjte ser ud til at have revner eller være ødelagt.
 - ✗ den grå kanylehætte mangler eller ikke er sat ordentlig på.
 - ✗ medicinen er misfarvet eller indeholder store klumper, flager eller farvede partikler.
 - ✗ udløbsdatoen på den fyldte injektionssprøjte er passeret.

Trin 2: Klargøring

A Træk forsigtigt den grå kanylehætte lige op og væk fra kroppen.

1.



Det er normalt, at man kan se en dråbe medicin i enden af kanylen.

2.



Smid straks hættten i kanylebøtten.

Ø **DU MÅ IKKE:**

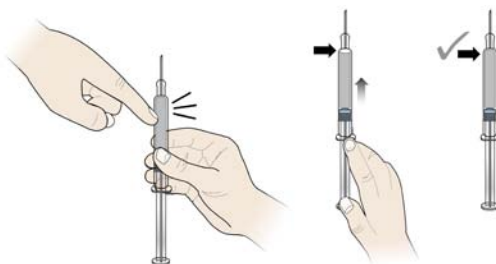
- ✘ sno eller bøje den grå kanylehætte. Det kan beskadige kanylen.
- ✘ sætte den grå kanylehætte på den fyldte injektionssprøjte igen.

B Fjern luftbobler/lufthuller.

Du vil muligvis kunne se en luftboble/lufthul i den fyldte injektionssprøjte med Repatha.

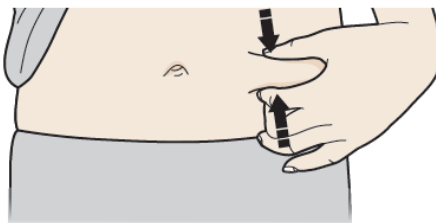
Hvis du kan se en luftboble/lufthul:

- Hold den fyldte injektionssprøjte med kanylen opad.
- Bank forsigtigt på sprøjtekammeret med fingrene, indtil luftboblen/lufthullet stiger op til toppen af injektionssprøjten.
- Træk langsomt og forsigtigt stempelstang op for at få luften ud af den fyldte injektionssprøjte. Vær meget forsigtig med ikke at trykke noget medicin ud.



- Ø Bank **IKKE** på injektionssprøjtes kanyle.

C **KLEM** sammen om injektionsstedet, så der dannes et fast underlag.



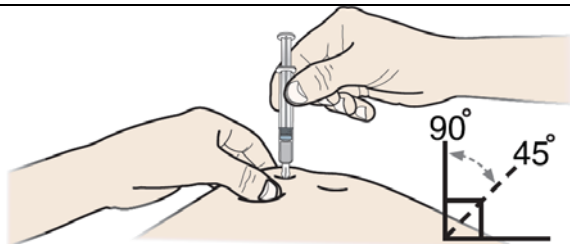
Klem huden godt sammen mellem din tommeltot og fingre, så der dannes et cirka 5 cm bredt område.



Det er vigtigt, at du holder huden klemt sammen, mens du injicerer.

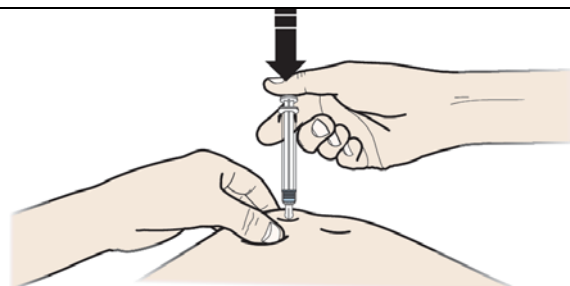
Trin 3: Injicér

A Bliv ved med at **KLEMME** sammen. Før kanylen ind i huden med en vinkel på 45 til 90 grader.

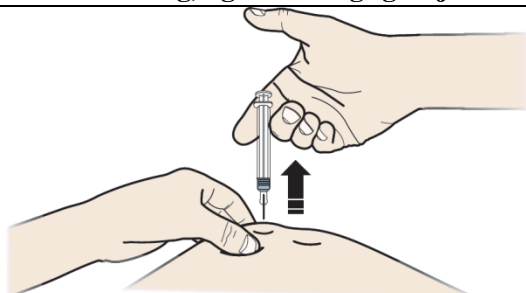


⊘ Sæt **IKKE** din finger på stempelstangen, mens du fører kanylen ind.

B **SKUB** stempelstangen hele vejen ned med et langsomt og konstant tryk, indtil injektionssprøjten er tom.



C **FJERN** din tommeltot, når du er færdig, og løft forsigtigt injektionssprøjten væk fra huden.



⊘ Sæt **IKKE** den grå kanylehætte på den brugte injektionssprøjte igen.

Trin 4: Afslut

A Smid straks den brugte injektionssprøjte i kanylebøtten.



Tal med sundhedspersonalet om korrekt bortskaffelse. Der kan gælde lokale retningslinjer for bortskaffelse.

- Genbrug **IKKE** den brugte injektionssprøjte.
- Brug **IKKE** eventuel resterende medicin, der er tilovers i injektionssprøjten.
- Genbrug **IKKE** injektionssprøjten eller kanylebøtten, og smid det ikke i skraldespanden.



Opbevar den brugte injektionssprøjte og kanylebøtten utilgængeligt for børn.

B Undersøg injektionsstedet.

Tryk en tot vat eller en gazetampon ned på injektionsstedet, hvis der er blod. Sæt om nødvendigt et plaster på.

- Gnid **IKKE** på injektionsstedet.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Repatha 140 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen evolocumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Repatha
3. Sådan skal du bruge Repatha
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Repatha er et lægemiddel, der sænker indholdet af 'dårligt kolesterol' (en type fedt) i blodet.

Repatha indeholder det aktive stof evolocumab, som er et monoklonalt antistof (en slags specialiseret protein, der er designet til at hæfte til et målstof i kroppen). Evolocumab er designet til at hæfte til et stof, der kaldes for PCSK9, og som påvirker leverens evne til at optage kolesterol. Ved at hæfte til og opsuge PCSK9 forøger lægemidlet den mængde kolesterol, der kommer ind i leveren, og sænker på den måde kolesterolindholdet i blodet.

Repatha bruges til patienter med forhøjet kolesterol, som ikke kan kontrollere deres kolesterolindhold i blodet ved hjælp af en kolesterolsænkende diæt alene. Du skal stadig følge din kolesterolsænkende diæt, når du tager denne medicin.

Anvendelse

Repatha bruges i tilskud til din kolesterolsænkende diæt, hvis du er:

- en voksen med et højt kolesterolindhold i blodet (primær hyperkolesterolæmi [heterozygot familiær og ikke-familiær] eller blandet dyslipidæmi). Det gives:
 - sammen med et statin eller anden kolesterolsænkende medicin, hvis den maksimale dosis af et statin ikke sænker kolesterolindholdet tilstrækkeligt.
 - alene eller sammen med anden kolesterolsænkende medicin, hvis statiner ikke virker godt nok eller ikke kan bruges.
- 12 år eller mere og har et højt kolesterolindhold i dit blod på grund af en tilstand, som flere i din familie har (homozygot familiær hyperkolesterolæmi eller HoFH). Det gives:
 - sammen med andre kolesterolsænkende behandlinger.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Repatha

Brug ikke Repatha hvis du er allergisk over for evolocumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Repatha, hvis du har:

- leversygdom,
- alvorlige problemer med nyrerne.

Kanylehætten på den fyldte pen er fremstillet af tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan medføre allergiske reaktioner.

Børn og unge

Anvendelse af Repatha er ikke blevet undersøgt hos børn under 18 år, der behandles for primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi.

Anvendelse af Repatha er ikke blevet undersøgt hos børn under 12 år, der behandles for homozygot familiær hyperkolesterolæmi.

Brug af anden medicin sammen med Repatha

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Repatha er ikke blevet afprøvet på gravide kvinder. Det vides ikke, om Repatha kan skade det ufødte barn.

Fortæl det til din læge, hvis du planlægger at blive gravid, du har mistanke om, at du er gravid, eller du bliver gravid, mens du tager Repatha.

Det vides ikke, om Repatha udskilles i modermælk.

Det er vigtigt at fortælle det til din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Din læge vil kunne hjælpe dig med at finde ud af, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage Repatha under hensyntagen til fordelene ved at amme barnet og fordelene ved Repatha for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Repatha påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Repatha indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. at det er stort set 'natriumfrit' og ikke bør påvirke en natriumfattig diæt.

3. Sådan skal du bruge Repatha

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Repatha gives som en injektion under huden (subkutan).

Den anbefalede dosis afhænger af den underliggende tilstand:

- til behandling af primær hyperkolesterolemie og blandet dyslipidæmi er dosen enten 140 mg hver anden uge eller 420 mg én gang om måneden.
- til behandling af homozygot familiær hyperkolesterolemie er den anbefalede dosis 420 mg én gang om måneden. Efter 12 uger vil din læge muligvis beslutte at forhøje dosis til 420 mg hver anden uge. Hvis du også får afereze (en procedure svarende til dialyse, hvor kolesterol og andre fedtstoffer fjernes fra blodet), vil lægen muligvis beslutte, at du skal starte med en dosis på 420 mg hver anden uge, så det passer sammen med din aferezebehandling.

Hvis din læge ordinerer en dosis på 420 mg, skal du bruge tre fyldte penne, da hver fyldt pen kun indeholder 140 mg af lægemidlet. Når medicinen har opnået stuetemperatur, skal alle injektioner gives inden for et tidsrum på 30 minutter.

Hvis din læge beslutter, at du selv eller en sundhedsmedarbejder kan give injektionerne med Repatha, skal I have undervisning i, hvordan Repatha forberedes og injiceres korrekt. Forsøg ikke at injicere Repatha, før din læge eller sundhedspersonalet har vist dig, hvordan du skal gøre det.

Se de detaljerede "Instruktioner til anvendelsen" sidst i denne indlægsseddel, der viser, hvordan du opbevarer, forbereder og giver dine injektioner med Repatha derhjemme.

Du skal være på en kolesterolsænkende diæt, før du starter behandling med Repatha.

Du skal blive ved med at følge denne kolesterolsænkende diæt, mens du tager Repatha.

Hvis din læge har ordineret Repatha sammen med anden kolesterolsænkende medicin, skal du følge din læges instruktioner til, hvordan disse lægemidler tages sammen. I det tilfælde skal du også læse instruktionerne til dosering i indlægssedlen til den pågældende medicin.

Hvis du har brugt for meget Repatha

Kontakt straks din læge eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Repatha

Tag Repatha snarest muligt efter den glemte dosis. Kontakt derefter din læge, der vil fortælle dig, hvornår du skal tage den næste dosis, og følg derefter det nye doseringsskema nøjagtigt efter lægens anvisning.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelig: kan ramme op til 1 ud af 10 personer

- Influenza (forhøjet temperatur, ondt i halsen, næsen løber, hoste og kulderystelser)
- Forkølelse, for eksempel næsen løber, ondt i halsen eller bihulebetændelse (nasofaryngitis eller infektioner i øvre luftveje)
- Kvalme (nausea)
- Rygsmerter
- Ledsmerter (artralgi)
- Reaktioner på injektionsstedet, rødmen, blå mærker eller smerter
- Udslæt

Ikke almindelig: kan ramme op til 1 ud af 100 personer

- Nældefeber, røde, kløende knopper på huden (urticaria)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Den fyldte pen kan tages ud af køleskabet, så den får stuetemperatur (op til 25 °C) inden injektion. Dette vil gøre injektionen mere behagelig. Efter at være taget ud af køleskabet kan Repatha opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i den originale karton og skal anvendes inden for 1 uge.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Repatha indeholder

- Aktivt stof: evolocumab. Hver fyldt pen indeholder 140 mg evolocumab i 1 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: prolin, iseddike, polysorbat 80, natriumhydroxid, vand til injektion.

Udseende og pakningsstørrelser

Repatha er en opløsning, der er klar til opaliserende, farveløs til gullig og så godt som uden partikler. Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at det er misfarvet eller indeholder store klumper, flager eller farvede partikler.

Hver pakning indeholder to, tre eller seks SureClick fyldte penne til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

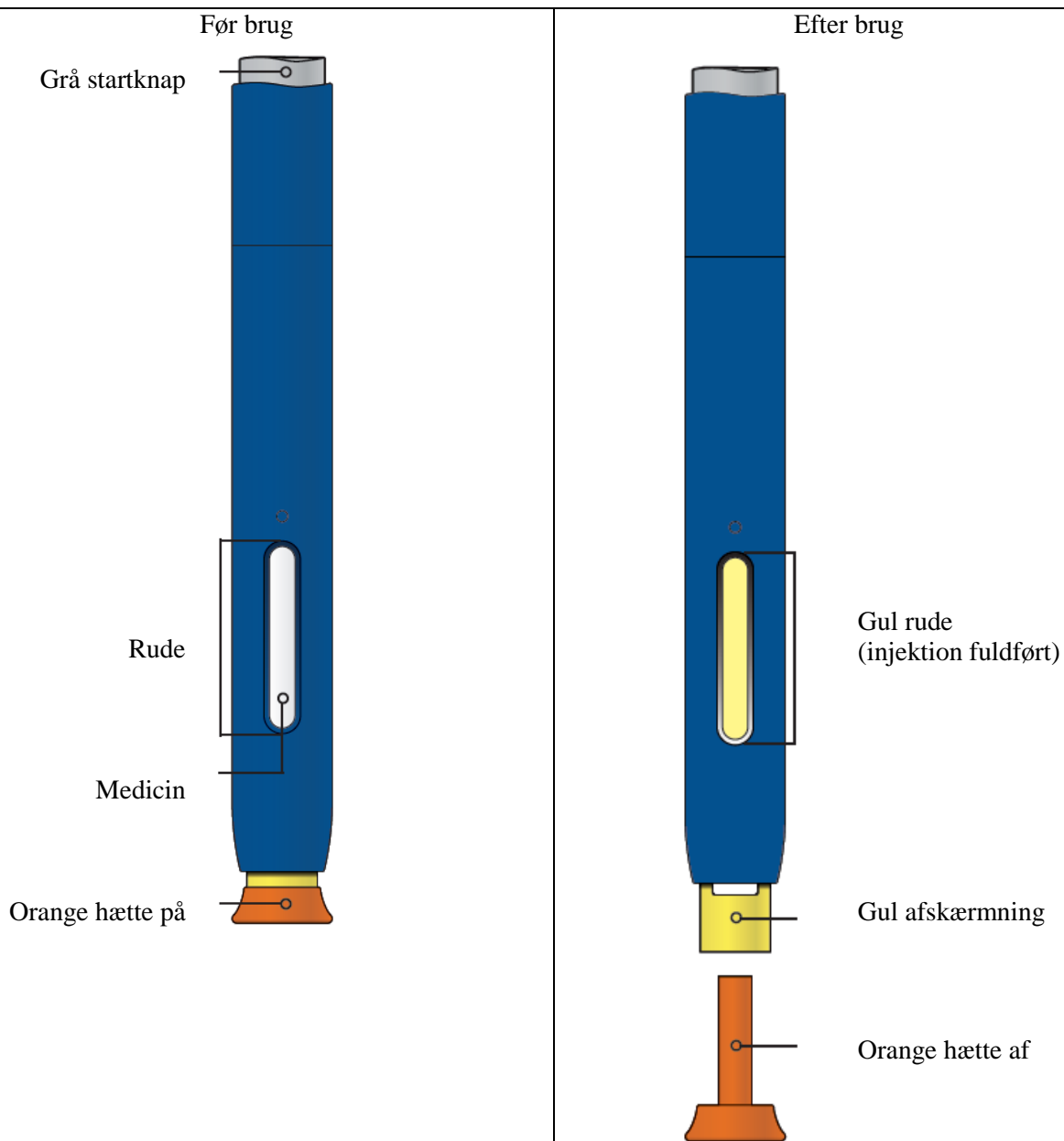
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Oversigt over dele



Kanylen er indeni

Vigtigt


Læs disse vigtige informationer, inden du bruger den fyldte pen med Repatha:

- Sundhedspersonalet vil fortælle dig, hvor mange fyldte pen med Repatha, der skal bruges til din dosis. Hvis du skal injicere mere end én fyldt pen med Repatha, skal du give alle injektionerne inden for et tidsrum på 30 minutter, efter at medicinen har opnået stuetemperatur.
 - Opbevar den fyldte pen med Repatha i den originale karton for at beskytte mod lys.
 - Den fyldte pen med Repatha skal opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).
 - Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give dig selv injektionen, medmindre sundhedspersonalet har undervist dig i det.
 - Den orange hætte på den fyldte pen med Repatha indeholder en kanylehætte (inde i den orange hætte), som består af tørt naturgummi, der er fremstillet af latex. Fortæl det til sundhedspersonalet, hvis du er allergisk over for latex.
 - Opbevar den fyldte pen med Repatha utilgængeligt for børn.
- ⊘ **DU MÅ IKKE:**
- ✗ nedfryse eller bruge den fyldte pen med Repatha, hvis den har været nedfrosset.
 - ✗ ryste den fyldte pen med Repatha.
 - ✗ tage den orange hætte af den fyldte pen med Repatha, før du er klar til injektionen.
 - ✗ bruge den fyldte pen med Repatha, hvis den har været tabt på en hård overflade. Dele af den fyldte pen kan være ødelagt, også selvom du ikke kan se det.
 - ✗ bruge den fyldte pen med Repatha efter udløbsdatoen.

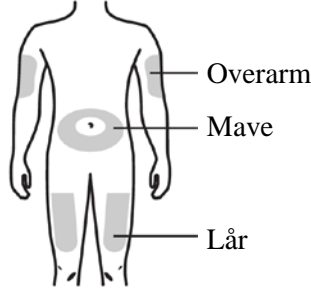
Trin 1: Forberedelse

A Tag en fyldt pen med Repatha ud af pakningen.

1. Løft forsigtigt den fyldte pen lige ud af kassen.
 2. Sæt den originale pakning med eventuelle ubrugte fyldte penne tilbage i køleskabet.
 3. Vent mindst 30 minutter, indtil den fyldte pen af sig selv har opnået stuetemperatur inden injektionen.
- ⊘ **DU MÅ IKKE:**
- ✗ forsøge at opvarme den fyldte pen med anvendelse af en varmekilde, for eksempel varmt vand eller mikrobølgeovn.
 - ✗ efterlade den fyldte pen i direkte sollys.
 - ✗ ryste den fyldte pen.
 - ✗ fjerne den orange hætte fra den fyldte pen endnu.

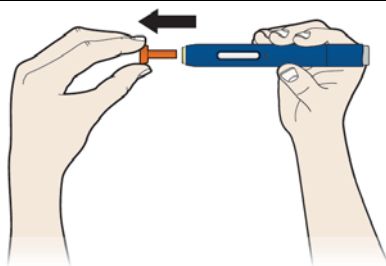
B	Kontrollér den fyldte pen med Repatha.
	
<p>Kontrollér, at medicinen i ruden er klar og farveløs til let gullig.</p> <p>Kontrollér udløbsdatoen.</p> <p>⊘ Brug IKKE den fyldte pen, hvis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✗ medicinen er grumset eller misfarvet eller indeholder store klumper, flager eller partikler. ✗ en eller flere del af den forekommer at have revner eller være ødelagt. ✗ den fyldte pen har været tabt. ✗ den orange hætte mangler eller ikke er sat ordentlig på. ✗ udløbsdatoen er passeret. <p>Brug i alle tilfælde en ny, fyldt pen.</p>	

C	Saml alle de materialer, du skal bruge til injektionen.
<p>Vask dine hænder grundigt med sæbe og vand.</p> <p>Anbring følgende på en ren overflade med god belysning:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● En ny, fyldt pen. ● Alkoholvædede servietter. ● En tot vat eller en gazetampon. ● Plaster. ● Kanylebøtte. 	

D	Klargør og afrens injektionsstedet.
	
<p>Du kan bruge:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Låret. ● Maven, bortset fra et område på 5 cm omkring navlen. ● Det udvendige område af overarmen (kun hvis en anden giver dig injektionen). <p>Afrens injektionsstedet med en alkoholvædet serviet. Lad huden tørre.</p> <p>⊘ Rør IKKE dette område af huden igen, før du injicerer.</p> <p>! Vælg et nyt sted, hver gang du giver dig selv en injektion. Hvis du er nødt til at bruge samme injektionssted, skal du blot sikre dig, at det ikke er nøjagtigt samme sted som sidste gang.</p> <p>Injicér IKKE på steder, hvor huden er øm, rød eller hård eller har blå mærker. Undgå at injicere på steder med ar eller strækmærker.</p>	

Trin 2: Klargøring

A Træk den orange hætte lige af, når du er klar til at injicere.



Det er normalt, at man kan se en dråbe væske i enden af kanylen eller den gule afskærmning.

⊘ **DU MÅ IKKE:**

- ✗ sno, bøje eller vride den orange hætte.
- ✗ sætte den orange hætte på den fyldte pen igen.
- ✗ sætte fingrene ind i den gule afskærmning.



Tag **IKKE** den orange hætte af den fyldte pen, før du er klar til injektionen.

B Stræk eller klem sammen om injektionsstedet, så der dannes et fast underlag.

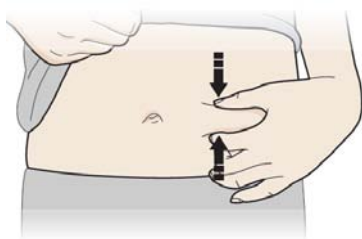
Strækmetoden



Stræk huden godt sammen ved at bevæge din tommeltot og fingre i modsat retning, så der dannes et cirka 5 cm bredt område.

ELLER

Klemmemetoden



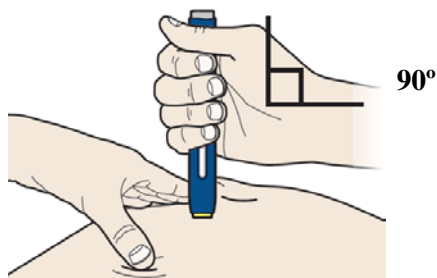
Klem huden godt sammen mellem din tommeltot og fingre, så der dannes et cirka 5 cm bredt område.



Det er vigtigt, at du holder huden udstrakt eller klemmt sammen, mens du injicerer.

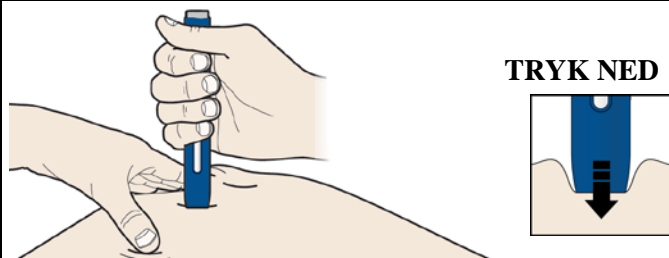
Trin 3: Injicér

- A** Hold huden udstrakt eller klempt sammen. SÆT den fyldte pen på huden med en vinkel på 90 grader, mens den orange hætte er af.



Rør **IKKE** ved den grå startknap endnu.

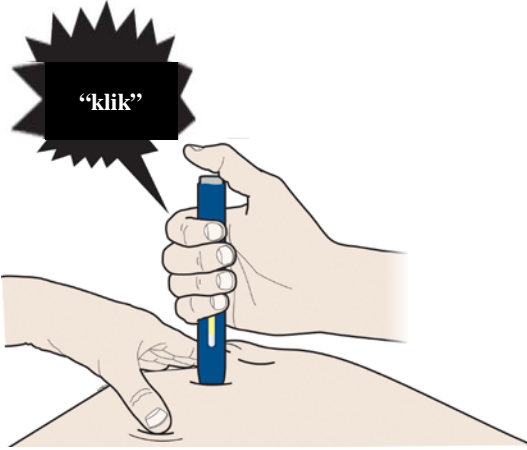
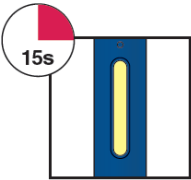
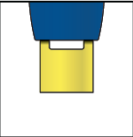
- B** TRYK den fyldte pen godt ned på huden, indtil den holder op med at bevæge sig.

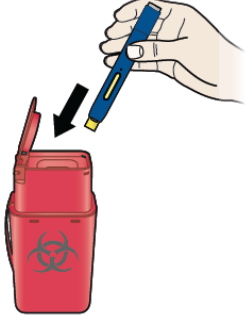


Du skal trykke hele vejen ned, men må **IKKE** røre ved den grå startknap, før du er klar til at injicere.

- C** TRYK på den grå startknap, når du er klar til at injicere. Der lyder et klik.



D	Bliv ved med at TRYKKE ned på huden. LØFT derefter tommelfingeren. Injektionen kan tage cirka 15 sekunder.
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  <p>Ruden bliver gul, når injektionen er færdig</p> </div> </div> <div style="margin-top: 10px;">  <p>BEMÆRK: Kanylen dækkes automatisk, efter at du har fjernet den fyldte pen fra huden.</p> </div>	

Trin 4: Afslut	
A	Kassér den brugte pen og den orange kanylehætte.
<div style="text-align: center; margin-bottom: 20px;">  </div> <p>Smid den brugte pen og den orange hætte i en kanylebøtte. Tal med sundhedspersonalet om korrekt bortskaffelse. Der kan gælde lokale retningslinjer for bortskaffelse. Opbevar den fyldte pen og kanylebøtten utilgængeligt for børn.</p> <p>⊘ DU MÅ IKKE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✗ genbruge den fyldte pen. ✗ sætte hættten på den fyldte pen igen eller sætte fingrene på den gule afskærmning. ✗ genbruge den fyldte pen eller kanylebøtten eller smide det i skraldespanden. 	

B	Undersøg injektionsstedet.
<p>Tryk en tot vat eller en gazetampon ned på injektionsstedet, hvis der er blod. Gnid IKKE på injektionsstedet. Sæt om nødvendigt et plaster på.</p>	