

Repatha

▼ M R (F)

Amgen

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 140 mg
(Lösningen är klar till opalescent, färglös till gulaktig och väsentligen fri från partiklar)

Övriga medel som påverkar serumlipidnivåerna

Aktiv substans:

Evolokumab

ATC-kod:

C10AX13

Företaget omfattas av Läkemedelsförsäkringen

Texten nedan gäller för:

Repatha injektionsvätska, lösning i cylinderampull 420 mg;
injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 140 mg;
injektionsvätska, lösning, förfylld spruta 140 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast som tilläggsbehandling för patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi eller för patienter i sekundärprevention efter hjärtinfarkt som trots maximal tolererbar

behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l eller högre.

Texten är baserad på produktresumé: Maj 2018

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

Repatha är avsett för behandling av primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller blandad dyslipidemi hos vuxna, som tilläggsbehandling till kostomläggning:

- i kombination med en statin eller statin i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter som inte kan uppnå målet för LDL-C med den maximalt tolererade dosen av en statin eller,
- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar när en statin inte tolereras eller är kontraindicerad.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Repatha är avsett för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre, i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar.

Etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom

Repatha är avsett för behandling av vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (hjärtinfarkt, stroke eller perifer artärsjukdom) för att sänka kardiovaskulär risk genom att sänka nivåerna av LDL-C, som tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer:

- i kombination med den högsta tolererade dosen av en statin med eller utan andra blodfettssänkande behandlingar, eller
- ensamt eller i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar när en statin inte tolereras eller är kontraindicerad.

För studieresultat med avseende på LDL-C och kardiovaskulära händelser samt studerade populationer, se avsnitt "Farmakodynamik".

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt "Innehåll".

Dosering

Innan Repatha sätts in ska sekundära orsaker till hyperlipidemi eller blandad dyslipidemi (t.ex. nefrotiskt syndrom, hypotyreos) uteslutas.

Primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi hos vuxna

Rekommenderad dos Repatha är antingen 140 mg varannan vecka eller 420 mg en gång per månad; båda doserna är kliniskt ekvivalenta.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre

Den rekommenderade startdosen är 420 mg en gång per månad. Efter 12 veckors behandling kan doseringen titreras upp till 420 mg en gång varannan vecka om ett kliniskt meningsfullt svar inte har uppnåtts. Patienter med lipidaferesbehandling kan inleda behandlingen med 420 mg varannan vecka, så att det motsvarar deras schema för lipidaferesbehandling.

Etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom hos vuxna

Rekommenderad dos Repatha är antingen 140 mg varannan vecka eller 420 mg en gång per månad; båda doserna är kliniskt ekvivalenta.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det behövs ingen dosjustering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Se avsnitt "Varningar och försiktighet" för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det behövs ingen dosjustering för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion. Se avsnitt "Varningar och försiktighet" för patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter (ålder ≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Repatha för barn i åldern under 18 år har inte fastställts för indikationerna primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi. Inga data finns tillgängliga.

Säkerhet och effekt av Repatha för barn i åldern under 12 år har inte fastställts för indikationen homozygot familjär hyperkolesterolemi. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Subkutan användning.

Repatha administreras med subkutana injektioner i buken, låret eller överarmen. Injektionsställena ska varieras och injektionerna ska inte ges i områden där huden är öm, röd eller hård, eller har blåmärken. Repatha får inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Dosen om 140 mg administreras med hjälp av en förfylld spruta. Dosen om 420 mg administreras med hjälp av tre förfyllda sprutor som ges efter varandra inom 30 minuter.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Dosen om 140 mg administreras med hjälp av en förfylld injektionspenna. Dosen om 420 mg administreras med hjälp av tre förfyllda injektionspennor som ges efter varandra inom 30 minuter.

Repatha 420 mg injektionsvätska, lösning i cylinderampull

Dosen om 420 mg administreras med hjälp av en cylinderampull i den automatiska doseringspumpen.

Repatha är avsett för självadministrering av patienten efter lämplig utbildning. Administrering av Repatha kan även utföras av en person som fått utbildning för detta.

Enbart för engångsbruk.

Anvisningar om administrering finns i avsnitt "Hantering, hållbarhet och förvaring" och "Bruksanvisningen" som följer med kartongen.

Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Erfarenheten från användning av Repatha hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (definierad som eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) är begränsad (se avsnitt "Farmakokinetik"). Repatha ska administreras med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion observerades en minskning av den totala exponeringen av evolokumab vilken kan leda till minskad LDL-C-sänkande effekt. Noggrann övervakning av dessa patienter kan därför vara motiverad.

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) har inte studerats (se avsnitt "Farmakokinetik"). Repatha ska administreras med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Torrt naturgummi

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Nålhylsan på den förfyllda sprutan av glas är tillverkad av torrt naturgummi (ett latexderivat) som kan orsaka allergiska reaktioner.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Nålhylsan på den förfyllda injektionspennan är tillverkad av torrt naturgummi (ett latexderivat) som kan orsaka allergiska reaktioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Repatha har inte studerats i några specifika läkemedelsinteraktionsstudier.

Den farmakokinetiska interaktionen mellan statiner och evolokumab utvärderades i de kliniska prövningarna med Repatha. Hos patienter som behandlades med båda läkemedlen samtidigt observerades ungefär en 20% ökning av evolokumab-clearance. Detta ökade clearance beror delvis på att behandling med statiner ökar koncentrationen av PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9), vilket inte hade någon negativ inverkan på evolokumabs farmakodynamiska effekt på blodfetter. Inga dosjusteringar av statiner krävs när dessa används i kombination med Repatha.

Eventuella farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktionsstudier mellan Repatha och andra blodfettssänkande läkemedel än statiner och ezetimib har inte undersökts.

Graviditet

Kategori B:1.

Det finns ingen eller begränsad mängd information från användning av Repatha i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inte några direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt "Prekliniska uppgifter").

Repatha ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med evolokumab.

Amning

Grupp IVa.

Det är okänt om evolokumab utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan därför inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Repatha efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med Repatha för kvinnan.

Fertilitet

Data saknas om evolokumabs effekt på fertiliteten hos människa. Djurstudier har inte visat några effekter på effektmått för fertilitet vid exponering för nivåer för ytan under koncentration-tidkurvan (AUC) som är mycket högre än hos patienter som får evolocumab vid 420 mg en gång per månad (se avsnitt "Prekliniska uppgifter").

Trafik

Repatha har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under de kliniska pivotala prövningarna där rekommenderade doser gavs, var nasofaryngit (7,4 %), övre luftvägsinfektion (4,6 %), ryggsmärta (4,4 %), artralgi (3,9 %), influensa (3,2 %) och reaktioner vid injektionsstället (2,2 %). Säkerhetsprofilen hos patientgruppen med homozygot familjär hyperkolesterolemi överensstämde med den som påvisades hos grupperna med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterades i de pivotala kontrollerade kliniska prövningarna anges efter klassificering av organsystem och frekvens i tabell 1 nedan enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1. Biverkningar med Repatha

MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC)	Biverkning	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Influensa	Vanliga
	Nasofaryngit	Vanliga
	Infektion i övre luftvägarna	Vanliga
Immunsystemet	Utslag	Vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
	Ryggsmärtor	Vanliga

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället ¹	Vanliga

¹Se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar

Beskrivning av valda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället

De vanligaste biverkningarna vid injektionsstället som rapporterades var blåmärken, rodnad, blödning, smärta vid injektionsstället och svullnad.

Pediatrik population

Erfarenheten av Repatha hos pediatrika patienter är begränsad. Fjorton patienter i åldern ≥ 12 till < 18 år med homozygot familjär hyperkolesterolemi deltog i kliniska studier. Ingen skillnad i biverkningsmönster observerades mellan ungdomar och vuxna patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Säkerhet och effekt för Repatha hos pediatrika patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi har inte undersökts.

Äldre patienter

Av de 18 546 patienter som har behandlats med Repatha i dubbelblindade kliniska studier var 7 656 (41,3 %) ≥ 65 år, medan

1 500 (8,1 %) var ≥ 75 år. Inga övergripande skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan dessa patienter och yngre patienter.

Immunogenicitet

I kliniska studier utvecklade 0,3 % av patienterna (48 av 17 992 patienter) som behandlats med minst en dos Repatha evolokumab-bindande antikroppar. Patienterna med positiva serumsvår för bindande antikroppar utvärderades vidare för neutraliserande antikroppar, men ingen av dessa patienter var positiv för neutraliserande antikroppar. Förekomsten av evolokumab-bindande antikroppar påverkade inte Repathas farmakokinetiska profil, kliniska svar eller säkerhet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga biverkningar observerades i djurstudier vid exponering upp till 300-faldigt högre än hos patienter som behandlades med Repatha vid 420 mg en gång per månad.

Det finns ingen särskild behandling vid överdosering av Repatha. I händelse av överdosering ska patienterna behandlas för sina eventuella symtom och stödåtgärder inledas efter behov.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Evolokumab binder selektivt till PCSK9 och förhindrar PCSK9 i blodcirkulationen från att binda till LDL-receptorer (low density lipoprotein receptor, LDLR) på levercellernas yta och förhindrar därmed PCSK9-medierad nedbrytning av LDLR. Ökade halter av LDLR i levern leder till motsvarande minskningar av LDL-kolesterol (LDL-C) i serum.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska prövningar ledde behandling med Repatha till lägre nivåer av obundet PCSK9, LDL-C, TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG och Lp(a), och till högre nivåer av HDL-C och ApoA1 hos patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi.

En enskild subkutan administrering av Repatha 140 mg eller 420 mg ledde till maximal suppression av obundet PCSK9 i blodcirkulationen efter 4 timmar följt av en minskning av LDL-C med genomsnittliga dalvärden efter 14 respektive 21 dagar. Förändringarna av obundet PCSK9 och serumlipoproteiner gick tillbaka då Repatha-behandlingen avslutades. Ingen ökning av obundet PCSK9 eller LDL-C över baslinjevärdena observerades under washout-perioden för evolokumab, vilket tyder på att kompensande mekanismer för att öka produktionen av PCSK9 och LDL-C inte förekommer under behandlingen.

Subkutana behandlingsregimer i form av 140 mg varannan vecka och 420 mg en gång per månad gav likvärdiga genomsnittliga sänkningar av LDL-C (genomsnitt vid vecka 10 och 12) med -72 till -57% från baslinjen jämfört med placebo. Behandling med Repatha gav likvärdig sänkning av LDL-C oavsett om det användes för sig eller i kombination med andra blodfettssänkande medel.

Klinisk effekt vid primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

Med Repatha uppnåddes LDL-C-sänkningar på ca 55% till 75% så tidigt som vecka 1 och sänkningarna kvarstod under långtidsbehandling. Maximalt svar uppnåddes i allmänhet inom 1 till 2 veckor efter dosering med 140 mg varannan vecka och 420 mg en gång per månad.

Repatha var effektivt hos alla undergrupper av patienter jämfört med placebo och ezetimib, utan några noterbara skillnader mellan undergrupper, såsom ålder, etnicitet, kön, region, kroppsmasseindex, risk enligt National Cholesterol Education Program, rökvanor, riskfaktorer för kranskärlssjukdom (CHD) vid baslinjen, familjehistoria med tidig CHD, glukostoleransstatus (dvs. diabetes typ 2, metabolt syndrom, eller inget av dessa), högt blodtryck, statindos och -intensitet, obundet PCSK9 vid baslinjen, LDL-C och TG vid baslinjen.

Hos 80–85 % av alla patienter som behandlades med någon av doserna Repatha uppnåddes en ≥ 50 % sänkning av LDL-C för genomsnittet över vecka 10 och 12. Upp till 99 % av patienterna som behandlades med någon av doserna av Repatha nådde LDL-C $< 2,6$ mmol/l och upp till 95 % nådde LDL-C $< 1,8$ mmol/l i genomsnittet vid vecka 10 och 12.

Kombination med en statin eller statin i kombination med andra blodfettssänkande behandlingar

LAPLACE-2 var en 12 veckor lång internationell, dubbelblind, randomiserad multi-centerstudie med 1 896 patienter med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi som randomiserades till att få Repatha i kombination med olika statiner (rosuvastatin, simvastatin eller atorvastatin). Repatha jämfördes med placebo i rosuvastatin- och simvastatingrupperna och jämfördes med placebo och ezetimib i atorvastatin-gruppen.

Repatha sänkte LDL-C signifikant från baslinjen till genomsnittet vid vecka 10 och 12 jämfört med placebo i rosuvastatin- och simvastatin-grupperna och jämfört med placebo och ezetimib i atorvastatin-gruppen ($p < 0,001$). Repatha sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG och Lp(a) signifikant och höjde HDL-C från baslinjen till genomsnittet över vecka 10 och 12 jämfört med placebo för rosuvastatin- och simvastatingrupperna ($p < 0,05$), och sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 och Lp(a) signifikant jämfört med placebo och ezetimib för atorvastatin-gruppen ($p < 0,001$) (se tabell 2 och 3).

RUTHERFORD-2 var en 12 veckor lång, internationell, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie med 329 patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi som fick blodfettssänkande behandling. Repatha sänkte LDL-C signifikant från baslinjen till genomsnittet vid vecka 10 och 12 jämfört med placebo ($p < 0,001$). Repatha sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C,

TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG och Lp(a) signifikant och höjde HDL-C och ApoA1 från baslinjen till genomsnittet vid vecka 10 och 12 jämfört med placebo (p < 0,05) (se tabell 2).

Tabell 2 Behandlingseffekter med Repatha jämfört med placebo hos patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi - genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till genomsnittet över vecka 10 och 12 (% , 95 % KI)

Studie	Doseringsregim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	Apo B/Apo A1-kvot %
LAPLACE-2 (HM D)	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)
(kombinera de rosuvastatin-, simvastatin-	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)

Studie	Doseringss-regim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	Apo B/Apo A1-kvot %
och atorvastatin-grupper)												
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N=110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-22 ^b (-29, -16)	8 ^b (4,1 2)	-22 ^b (-29, -15)	7 ^a (3,1 2)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
H)	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 (5,1 4)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1,9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

Nyckel: Q2W = varannan vecka, QM = en gång per månad, HMD = primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi; HeFH = heterozygot familjär hyperkolesterolemi; ^a p-värde < 0,05 jämfört med placebo. ^b p-värde < 0,001 jämfört med placebo.

Statinintoleranta patienter

GAUSS-2 var en 12 veckor lång, internationell, dubbelblind, randomiserad, ezetimib-kontrollerad multicenterstudie med 307

patienter som var statin intoleranta eller inte tolererade en effektiv dos statin. Repatha sänkte LDL-C signifikant jämfört med ezetimib ($p < 0,001$). Repatha sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 och Lp(a) signifikant från baslinjen till genomsnittet över vecka 10 och 12 jämfört med ezetimib ($p < 0,001$) (se tabell 3).

Behandling utan en statin (monoterapi)

MENDEL-2 var en 12 veckor lång, internationell, dubbelblind, randomiserad, placebo- och ezetimib-kontrollerad multicenterstudie av Repatha med 614 patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi. Repatha sänkte LDL-C signifikant från baslinjen till genomsnittet vid vecka 10 och 12 jämfört med både placebo och ezetimib ($p < 0,001$). Repatha sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 och Lp(a) signifikant från baslinjen till genomsnittet vid vecka 10 och 12 jämfört med både placebo och ezetimib ($p < 0,001$) (se tabell 3).

Tabell 3 Behandlingseffekter med Repatha jämfört med ezetimib hos patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi - genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till genomsnittet över vecka 10 och 12 (% , 95% KI)

Studie	Dosering	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	ApoB/ApoA1-kvot %
	140 mg	-43 ^c	-34 ^c	-34 ^c	-23 ^c	-30 ^c	-1	7 ^c	-2	7 ^c	-27 ^c	-38 ^c

Studie	Dosering-regim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	Apo B/Apo A1-kvot %
LAPLACE-2	Q2W (N=219)	(-50, -37)	(-39, -30)	(-38, -30)	(-26, -19)	(-35, -25)	(-7, 5)	(4, 10)	(-9, 5)	(4, 9)	(-30, -23)	(-42, -34)
(HMD) (kombinerad atorvastatin-grupp)	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 (statinintoleranta)	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)
		-40 ^b	-36 ^b	-34 ^b	-25 ^b	-22 ^b	-7	6 ^a	-9	3	-29 ^b	-35 ^b

Studie	Dosering-regim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	Apo B/Apo A1-kvot %
MENDEL-2 (behandlingsandling utan statin)	140 mg Q2W (N=153)	(-44, -37)	(-39, -32)	(-37, -30)	(-28, -22)	(-29, -16)	(-14, 1)	(3, 9)	(-16, -1)	(0, 6)	(-32, -26)	(-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)

Nyckel: Q2W = varannan vecka, QM = en gång per månad,
HMD = Primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi. ^a
p-värde < 0,05 jämfört med ezetimib, ^b p-värde < 0,001 jämfört
med ezetimib, ^c nominellt p-värde < 0,001 jämfört med ezetimib.

Långtidseffekt vid primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

DESCARTES var en 52 veckor lång, internationell, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie med 901 patienter med hyperlipidemi, vilka antingen enbart lade om kosten (diet), fick atorvastatin eller fick en kombination av atorvastatin

och ezetimib. Repatha 420 mg en gång per månad sänkte LDL-C signifikant från baslinjen vid 52 veckor jämfört med placebo ($p < 0,001$). Behandlingseffekten kvarstod under 1 år, vilket visades av minskningen av LDL-C från vecka 12 till vecka 52. Sänkningen av LDL-C från baslinjen vid vecka 52 jämfört med placebo var konsekvent för alla blodfettssänkande bakgrundsbehandlingar optimerade för LDL-C och kardiovaskulär risk.

Repatha sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG och Lp(a) signifikant och höjde HDL-C och ApoA1 vid vecka 52 jämfört med placebo ($p < 0,001$) (tabell 4).

Tabell 4: Behandlingseffekter med Repatha jämfört med placebo hos patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi - genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 52 (% , 95% KI)

Studie	Doseringsregim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	Triglycerider (%)	Apo A1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	Apo B/Apo A1-kvot %
DES-CARTELES	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)

Nyckel: QM = en gång per månad, ^a nominellt p-värde $< 0,001$ jämfört med placebo, ^b p-värde $< 0,001$ jämfört med placebo.

OSLER och OSLER-2 är två pågående randomiserade, kontrollerade, öppna förlängningsstudier för utvärdering av långtidssäkerhet och -effekt av Repatha hos patienter som fullföljde behandlingen i någon av de ursprungliga studierna. I varje förlängningsstudie randomiserades patienterna 2:1 till att få antingen Repatha plus standardbehandling (evolokumab-gruppen) eller enbart standardbehandling (kontrollgrupp) under studiens första år. Vid slutet av det första året (vecka 52 i OSLER och vecka 48 i OSLER-2) kunde alla patienter få Repatha öppet i antingen ytterligare 4 år (OSLER) eller 1 år (OSLER-2).

Hos totalt 1 324 patienter i OSLER sänkte Repatha 420 mg en gång per månad LDL-C signifikant från baslinjen till vecka 12 och vecka 52 jämfört med kontroll (nominellt $p < 0,001$). Behandlingseffekten kvarstod under 124 veckor, vilket visades av minskningen i LDL-C från vecka 12 i den ursprungliga studien till vecka 112 i den öppna förlängningsstudien. Hos totalt 2 928 patienter i OSLER-2 sänkte Repatha LDL-C signifikant från baslinjen till vecka 12 jämfört med kontroll (nominellt $p < 0,001$). Behandlingseffekten kvarstod, vilket visades av minskningen i LDL-C från vecka 12 till vecka 24 i den öppna förlängningsstudien. Repatha sänkte TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C, ApoB/ApoA1 VLDL-C, TG och Lp(a) signifikant och höjde HDL-C och ApoA1 från baslinjen till vecka 52 i OSLER och till vecka 24 i OSLER-2 jämfört med kontroll (nominellt $p < 0,001$). LDL-C och andra lipidparametrar hade återgått till baslinjevärdena inom 12 veckor efter avslutad Repatha-behandling vid starten av OSLER eller OSLER-2, vilket talar mot en rekyleffekt.

TAUSSIG är en pågående 5-årig öppen, multicenter, förlängningsstudie för utvärdering av långtidssäkerhet och -effekt

av Repatha som tilläggsbehandling till andra blodfettssänkande behandlingar hos patienter med svår familjär hyperkolesterolemi, däribland även homozygot familjär hyperkolesterolemi. Totalt 102 patienter med svår familjär hyperkolesterolemi och 96 patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi deltar i TAUSSIG. Samtliga patienter i studien behandlades inledningsvis med Repatha 420 mg en gång per månad, förutom de patienter som stod på aferes vid starten, vilka började med Repatha 420 mg en gång varannan vecka. Dosfrekvensen för patienter utan aferesbehandling kunde titreras upp till 420 mg en gång varannan vecka baserat på LDL-C-svaret och PCSK9-nivåerna. Långtidsanvändning av Repatha visade en ihållande behandlingseffekt över tid, vilket visades genom minskningen av LDL-C hos patienter med svår familjär hyperkolesterolemi (tabell 5).

Förändringar av andra lipidparametrar (TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C och ApoB/ApoA1) visade också att långtidsanvändning av Repatha gav en ihållande effekt hos patienter med svår familjär hyperkolesterolemi.

Tabell 5: Effekt av Repatha på LDL-C hos patienter med svår familjär hyperkolesterolemi – genomsnittlig (median) procentuell förändring från baslinjen till OLE vecka 36

Patientpopulatio n (N)	OLE vecka 12 (n = 16)	OLE vecka 24 (n = 8)	OLE vecka 36 (n = 5)
Svår FH (N = 102)	-47	-45	-48

Nyckel: OLE = öppen förlängning, N (n) = antal utvärderingsbara patienter (N) och patienter med observerade LDL-värden vid särskilda schemalagda besök (n) i interimsanalyssetet med patienter med svår familjär hyperkolesterolemi.

Den långsiktiga säkerheten vid varaktigt mycket låga halter av LDL-C (dvs. $< 0,65$ mmol/l [< 25 mg/dl]) har ännu inte fastställts. Tillgängliga data visade att det inte föreligger några kliniskt betydande skillnader mellan säkerhetsprofilerna hos patienter med LDL-C-nivåer $< 0,65$ mmol/l och de med högre LDL-C, se avsnitt "Biverkningar".

Behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi

TESLA var en 12 veckor lång, internationell, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie med 49 patienter mellan 12 och 65 år med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Repatha 420 mg en gång per månad som tilläggsbehandling till andra blodfettssänkande behandlingar (t.ex. statiner, gallsyra-bindare), sänkte LDL-C och ApoB signifikant vid vecka 12 jämfört med placebo ($p < 0,001$) (tabell 6). En reduktion av andra lipidparametrar (TC, icke-HDL-C, TC/HDL-C och ApoB/ApoA1) visade också att Repatha gav behandlingseffekt hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Tabell 6: Behandlingseffekter med Repatha jämfört med placebo hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi - genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 12 (% , 95 % KI)

Studie	Doseringsregim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	ApoB (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	TC/HDL-C-kvot %	ApoB/ApoA1-kvot %
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)

Nyckel: HoFH = homozygot familjär hyperkolesterolemi; QM = en gång per månad; ^a nominellt p-värde <0,001 jämfört med placebo; ^b p-värde < 0,001 jämfört med placebo.

Långtidseffekt vid homozygot familjär hyperkolesterolemi

I TAUSSIG hade långtidsanvändning av Repatha en ihållande behandlingseffekt, vilket visades genom en sänkning av LDL-C på omkring 20% till 30% hos patienterna med homozygot familjär hyperkolesterolemi som inte stod på aferesbehandling och omkring 15% till 25% hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi med aferesbehandling (tabell 7). En reduktion av andra lipidparametrar (TC, ApoB, icke-HDL-C, TC/HDL-C och ApoB/ApoA1) visade också att långtidsanvändning av Repatha gav en ihållande effekt hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Sänkningarna av LDL-C och andra lipidparametrar hos 13 ungdomar (≥ 12 till < 18 år) med homozygot familjär hyperkolesterolemi är jämförbara med dem hos den totala patientgruppen med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Tabell 7: Effekt av Repatha på LDL-C hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi – genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till OLE vecka 36

Patientpopulatio n (N)	OLE vecka 12	OLE vecka 24	OLE vecka 36
HoFH (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Icke-aferes (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Aferes (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Nyckel: OLE = öppen förlängning. N (n) = antal utvärderingsbara patienter (N) och patienter med observerade LDL-värden vid särskilda schemalagda besök (n) i interimanalyssetet med patienter med HoFH.

Effekt på aterosklerotisk sjukdom

Effekterna av 420 mg Repatha en gång per månad på aterosklerotisk sjukdom, mätt med intravaskulärt ultraljud (IVUS), utvärderades i en 78 veckors, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie av 968 patienter med kransartärsjukdom på en stabil och optimal bakgrundsbehandling med statiner. Repatha minskade både procentuell ateromvolym (PAV; 1,01 % [95 % KI 0,64, 1,38], $p < 0,0001$) och total ateromvolym (TAV; 4,89 mm³ [95 % KI 2,53, 7,25], $p < 0,0001$) jämfört med placebo. Regression av aterosklerotisk sjukdom, mätt med PAV, observerades hos 64,3 % (95 % KI 59,6, 68,7) respektive 47,3 % (95 % KI 42,6, 52,0) av patienterna som fick Repatha eller

placebo. Mätt med TAV observerades regression av aterosklerotisk sjukdom hos 61,5 % (95 % KI 56,7, 66,0) respektive 48,9 % (95 % KI 44,2, 53,7) av patienterna som fick Repatha eller placebo. Studien undersökte inte sambandet mellan regression av aterosklerotisk sjukdoms och kardiovaskulära händelser.

Sänkning av kardiovaskulär risk hos vuxna med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom

Utfallsstudien (FOURIER) med Repatha var en randomiserad, händelsedrivna, dubbelblind studie med 27 564 försökspersoner mellan 40 och 86 år (genomsnitt 62,5 år) med etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom; 81 % hade tidigare haft en hjärtinfarkt, 19 % hade tidigare haft en stroke och 13 % hade perifer artärsjukdom. Mer än 99 % av patienterna stod på måttlig till högintensiv statinbehandling och minst ett annat hjärt-kärläkemedel, såsom trombocythämmare, betablockerare, ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare; median (Q1, Q3) för baslinjevärdet av LDL-C var 2,4 mmol/l (2,1, 2,8). Absolut kardiovaskulär risk var balanserad mellan behandlingsgrupperna och utöver indexhändelsen hade samtliga patienter minst 1 stor eller 2 mindre kardiovaskulära riskfaktorer; 80 % hade hypertoni, 36 % hade diabetes mellitus och 28 % rökte dagligen. Patienterna randomiserades 1:1 till antingen Repatha (140 mg varannan vecka eller 420 mg en gång per månad) eller matchande placebo; genomsnittlig patientuppföljning (medel) var 26 månader.

En betydande sänkning av LDL-C observerades under hela studien, där LDL-C (median) som uppnåddes låg i intervallet 0,8 till 0,9 mmol/l vid varje mätning; 25 % av patienterna uppnådde en LDL-C-koncentration som låg under 0,5 mmol/l. Trots de mycket låga LDL-C-koncentrationer som uppnåddes, observerades inga nya

säkerhetsproblem (se avsnitt "Biverkningar"); frekvensen för nydebuterad diabetes och kognitiva biverkningar var jämförbara hos patienter som uppnådde LDL-C-nivåer < 0,65 mmol/l och de med högre LDL-C.

Repatha minskade signifikant risken för kardiovaskulära händelser, definierat som ett sammansatt effektmått av tid till första kardiovaskulära dödsfallet, hjärtinfarkt, stroke, koronarrevaskularisering eller sjukhusvistelse till följd av instabil angina (se tabell 8); Kaplan-Meier-kurvorna för det primära och de sekundära sammansatta nyckeleffektmåtten skilde sig åt efter ungefär 5 månader (se figur 1 för den treåriga Kaplan-Meier-kurvan för MACE). Den relativa risken för det sammansatta MACE-effektmåttet (kardiovaskulärt dödsfall, hjärtinfarkt eller stroke) minskade signifikant med 20 %. Behandlingseffekten var konsekvent över samtliga undergrupper (inklusive ålder, typ av sjukdom, baslinjevärde för LDL-C, baslinjevärde för statinbehandlingsintensitet, användning av ezetimib och diabetes) och behandlingseffekten drevs av en minskning av risken för hjärtinfarkt, stroke och koronarrevaskularisering; ingen signifikant skillnad observerades för kardiovaskulär eller total mortalitet. Studien var dock inte utformad för att upptäcka sådana skillnader.

Tabell 8. Effekt av Repatha på större kardiovaskulära händelser

	Placebo (N = 13 780) n (%)	Repatha (N = 13 784) n (%)	Risikkvot^a (95 % KI)	p-värde^b
MACE+ (sammansatt)	1 563 (11,34)	1 344 (9,75)	0,85 (0,79, 0,92)	< 0,0001

	Placebo (N = 13 780) n (%)	Repatha (N = 13 784) n (%)	Risikkvot ^a (95 % KI)	p-värde ^b
effektmått av MACE, kronarrevas kularisering och sjukhusvistel se till följd av instabil angina)				
MACE (sammansatt effektmått av kardiovaskul ära dödsfall, hjärtinfarkt och stroke)	1 013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73, 0,88)	< 0,0001
Kardiovaskul ära dödsfall	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88, 1,25)	0,62
Total mortalitet	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91, 1,19)	0,54
Hjärtinfarkt (dödlig/icke- dödlig)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65, 0,82)	< 0,0001 ^c
Stroke (dödlig/icke- dödlig) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0101 ^c

	Placebo (N = 13 780) n (%)	Repatha (N = 13 784) n (%)	Risikkvot ^a (95 % KI)	p-värde ^b
Koronarreva skularisering	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71, 0,86)	< 0,0001 ^c
Sjukhusvistelse till följd av instabil angina ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82, 1,18)	0,89

^a Baserad på en Cox-modell stratifierad med hjälp av stratifieringsfaktorerna för randomisering insamlade via IVRS.

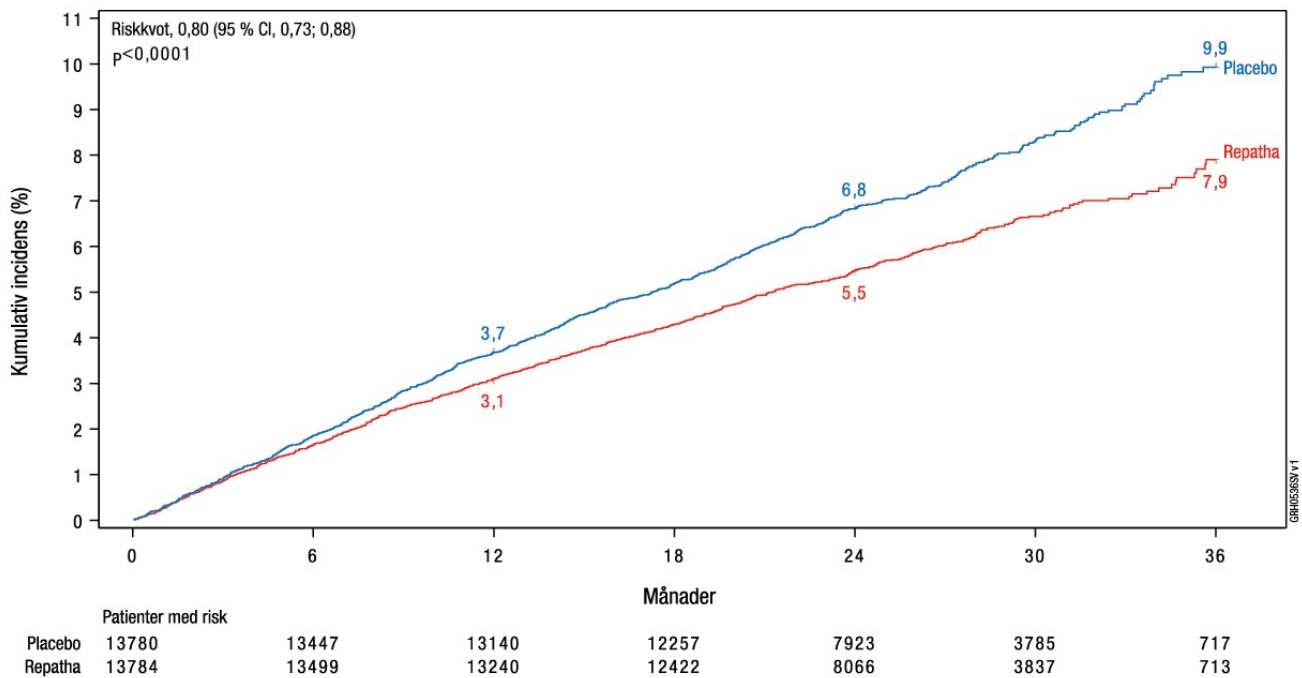
^b 2-sidigt log-ranktest stratifierat med hjälp av stratifieringsfaktorerna för randomisering insamlade via IVRS.

^c Nominell signifikans.

^d Behandlingseffekten på stroke drevs av en minskning av risken för ischemisk stroke; det förelåg ingen effekt på hemorragisk eller odefinierad stroke.

^e Utvärdering av tiden till sjukhusvistelse till följd av instabil angina gjordes ad-hoc.

Figur 1. Tid till en MACE-händelse (sammansatt effektmått av kardiovaskulära dödsfall, hjärtinfarkt och stroke); 3-årig Kaplan-Meier



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Repatha för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av blandad dyslipidemi.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Repatha för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av förhöjda kolesterolvärden.

Det finns begränsad mängd data om användning av Repatha i den pediatrika populationen. Fjorton patienter i åldern ≥ 12 till < 18 år med homozygot familjär hyperkolesterolemi har deltagit i kliniska studier. Ingen övergripande skillnad i säkerhet eller effekt observerades mellan ungdomar och vuxna patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi.

Se avsnitt 4.2 för information om användning hos pediatrika patienter.

Farmakokinetik

Absorption och distribution

Efter administrering av en enskild subkutan dos om 140 mg eller 420 mg Repatha till friska vuxna försökspersoner uppnåddes den genomsnittliga (median) toppkoncentrationen i serum efter 3 till 4 dagar. Administrering av en enskild subkutan dos om 140 mg ledde till ett genomsnittligt C_{\max} (SD) på 13,0 (10,4) $\mu\text{g/ml}$ och genomsnittligt AUC_{last} (SD) på 96,5 (78,7) $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$.

Administrering av en enskild subkutan dos om 420 mg ledde till ett genomsnittligt C_{\max} (SD) på 46,0 (17,2) $\mu\text{g/ml}$ och ett genomsnittligt AUC_{last} (SD) på 842 (333) $\text{dag}\cdot\mu\text{g/ml}$. Tre subkutana doser om 140 mg var bioekvivalenta med en enskild subkutan dos om 420 mg. Den absoluta biotillgängligheten efter subkutan dosering fastställdes till 72% med hjälp av farmakokinetiska modeller.

Efter en enskild intravenös Repatha-dos om 420 mg uppskattades den genomsnittliga (SD) distributionsvolymen vid jämvikt till 3,3 (0,5) l, vilket tyder på att evolokumab har begränsad vävnadsdistribution.

Metabolism

Repatha består uteslutande av aminosyror och kolhydrater, liksom ett naturligt immunglobulin, och elimineras sannolikt inte via metabola mekanismer i levern. Dess metabolism och eliminering förväntas följa vägarna för clearance av immunglobulin och resultera i nedbrytning till små peptider och enskilda aminosyror.

Eliminering

Evolokumab beräknades ha en effektiv halveringstid på 11 till 17 dagar.

Hos patienter med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi som behandlades med höga statindoser var den systemiska exponeringen av evolokumab något lägre än hos försökspersoner med låga till måttliga statindoser (kvoten för AUC_{last} 0,74 [90% KI 0,29 ; 1,9]). Den observerade ca 20%-iga ökningen av clearance beror delvis på att statiner ökar koncentrationen av PCSK9, vilket inte hade någon negativ inverkan på evolokumabs farmakodynamiska effekt på blodfetter. Farmakokinetiska populationsanalyser tydde på att det inte finns några noterbara skillnader i serumkoncentrationerna av evolokumab hos patienter med hyperkolesterolemi (icke-familjär hyperkolesterolemi eller familjär hyperkolesterolemi) som samtidigt tar statiner.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter en enskild intravenös dos om 420 mg uppskattades genomsnittligt (SD) systemiskt clearance till 12 (2) ml/tim. I kliniska studier med upprepade subkutan dosering under 12 veckor observerades dosproportionella exponeringsökningar med dosregimer på 140 mg och högre. En omkring två- till trefaldig ackumulering av dalkoncentrationerna i serum (C_{min} (SD) 7,21 (6,6)) observerades efter doser om 140 mg varannan vecka eller efter doser om 420 mg en gång per månad (C_{min} (SD) 11,2 (10,8)). Dalkoncentrationerna i serum nådde jämvikt efter 12 veckors dosering.

Inga tidsberoende förändringar i serumkoncentrationerna observerades under en period om 124 veckor.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändigt för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiska populationsanalyser av integrerade data från de kliniska prövningarna med Repatha visade inte på någon skillnad i evolokumabs farmakokinetik hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Erfarenheten från användning av Repatha hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion är begränsad (se avsnitt "Varningar och försiktighet").

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändigt för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). Enskilda subkutana Repatha-doser om 140 mg studerades hos 8 patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion, 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och 8 friska försökspersoner.

Evolokumab-exponeringen visades vara omkring 40–50% lägre jämfört med hos friska försökspersoner. Men baslinjenivåerna av PCSK9 samt PCSK9-neutraliseringens storleksordning och tidsförlopp visades vara ungefär desamma hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Detta ledde till liknande tidsförlopp för och omfattning av absolut LDL-C-sänkning. Repatha har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt "Varningar och försiktighet").

Kroppsvikt

Kroppsvikt var en signifikant kovariat i populationsfarmakokinetiska analyser och påverkade dalkoncentrationerna av evolokumab men hade ingen effekt på sänkningen av LDL-C. Efter upprepad subkutan administrering av 140 mg varannan vecka var dalkoncentrationen vid vecka 12 147% högre respektive 70% lägre hos patienter på 69 kg och 93 kg än den hos den typiska försökspersonen på 81 kg. Kroppsvikten hade mindre påverkan vid upprepade subkutana månatliga doser av evolokumab 420 mg.

Andra särskilda populationer

Farmakokinetiska populationsanalyser tyder på att det inte krävs några dosjusteringar på grund av ålder, etnicitet eller kön. Evolokumabs farmakokinetik påverkades av kroppsvikten utan någon noterbar effekt på LDL-C-sänkning. Det krävs därför inga dosjusteringar på grund av kroppsvikt.

Prekliniska uppgifter

Evolokumab var inte karcinogent i hamstrar vid exponeringar som var mycket högre än hos patienter som får 420 mg evolokumab en gång per månad. Evolokumabs mutagena potential har inte utvärderats.

Hos hamstrar och krabmakaker (långsvansad makak) som exponerades för mycket högre nivåer än patienter som får 420 mg evolokumab en gång per månad observerades ingen effekt på hanarnas och honornas fertilitet.

Hos krabmakaker som exponerades för mycket högre nivåer än patienter som fick 420 mg evolokumab en gång per månad observerades inga effekter på utvecklingen hos embryo, foster eller de nyfödda ungarna (upp till 6 månader gamla).

Bortsett från ett minskat T-cellsberoende antikroppssvar hos krabmakaker immuniserade med keyhole limpet hemocyanin (KLH) efter 3 månaders behandling med evolokumab, observerades inga biverkningar hos hamstrar (upp till 3 månader) och krabmakaker (upp till 6 månader) som exponerades för mycket högre nivåer än patienter som får 420 mg evolokumab en gång per månad. Den avsedda farmakologiska effekten i form av sänkt LDL-C och total kolesterol i serum observerades i dessa studier och gick tillbaka då behandlingen avslutades.

I kombination med rosuvastatin i 3 månader observerades inga biverkningar hos krabmakaker som exponerades för mycket högre nivåer än patienter som får 420 mg evolokumab en gång per månad. Sänkningarna av LDL-C och total kolesterol i serum var mer uttalade än vad som tidigare observerats med evolokumab, och de gick tillbaka då behandlingen avslutades.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

1 förfylld spruta innehåller 140 mg evolokumab i 1 ml lösning.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

1 förfylld injektionspenna innehåller 140 mg evolokumab i 1 ml lösning.

Repatha 420 mg injektionsvätska, lösning i cylinderampull

1 cylinderampull innehåller 420 mg evolokumab i 3,5 ml lösning (120 mg/ml).

Repatha är en human monoklonal IgG2-antikropp som framställs med hjälp av rekombinant DNA-teknik i CHO-celler (cellinje från äggstockar från kinesisk hamster).

Förteckning över hjälpämnen

Prolin, isättika, polysorbat 80, natriumhydroxid (för pH-justering), vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Evolokumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Repatha 420 mg injektionsvätska, lösning i cylinderampull

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Om det tas ut från kylskåpet kan Repatha förvaras vid rumstemperatur (upp till 25°C) i originalförpackningen och måste användas inom 1 månad.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före administrering ska lösningen inspekteras. Injicera inte lösningen om den innehåller partiklar, eller är grumlig eller missfärgad. Låt läkemedlet anta rumstemperatur (upp till 25°C) innan injektionen för att undvika obehag vid injektionsstället. Injicera hela innehållet.

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En ml lösning i en förfylld spruta för engångsbruk av typ I-glas med en 27-gauge kanyl av rostfritt stål.

Nålhylsan på den förfyllda sprutan är tillverkad av torrt naturgummi (ett latexderivat, se avsnitt "Varningar och försiktighet").

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

En ml lösning i en förfylld injektionspenna för engångsbruk av typ I-glas med en 27-gauge kanyl av rostfritt stål.

Nålhylsan på den förfyllda injektionspennan är tillverkad av torrt naturgummi (ett latexderivat, se avsnitt "Varningar och försiktighet").

Repatha 420 mg injektionsvätska, lösning i cylinderampull
3,5 ml lösning i en cylinderampull för engångsbruk tillverkad av cyklisk olefinpolymer med membran och kolv av elastomer, vilka kommer i kontakt med läkemedlet, samt ett hartslock. Den förfyllda cylinderampullen är monterad med en typ av teleskopisk skruv. Cylinderampullen är förpackad tillsammans med en administreringsenhet. Vätskebanan i administreringsenheten är tillverkad av rostfritt stål och DEHP-fri polyvinylklorid, med en 29-gauge kanyl av rostfritt stål. Administreringsenheten är försedd med silveroxid-zinkbatterier och har en självhäftande yta tillverkad av polyestertejp med ett akrylatlim. Administreringsenheten är enbart konstruerad för användning tillsammans med den medföljande 3,5 ml förfyllda cylinderampullen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspenna 140 mg

Lösningen är klar till opalescent, färglös till gulaktig och väsentligen fri från partiklar

1 styck förfylld injektionsspenna, 1913:87, (F)

2 styck förfylld injektionsspenna, *tillhandahålls för närvarande ej*

6 styck förfylld injektionsspenna, 11251:97, (F)