

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

▼ 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 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Repatha 140 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) (SureClick).

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska 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 hos patienter som är intoleranta mot statiner, eller för vilka statiner är kontraindicerade.

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.

Effekten av Repatha på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet har ännu inte fastställts.

4.2 Dosering och administreringsätt

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.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Det behövs ingen dosjustering för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Se avsnitt 4.4 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 4.4 för patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter (ålder ≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Repatha för barn yngre än 18 år har inte fastställts för indikationerna primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi. Inga data finns tillgängliga.

Säkerhet och effekt av Repatha för barn yngre än 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 ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Dosen om 420 mg en gång per månad eller varannan vecka ska administreras med hjälp av tre förfyllda injektionspennor som ges inom 30 minuter.

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

Varje förfylld injektionspenna är enbart avsedd för engångsbruk.

För administreringsanvisningar se avsnitt 6.6 och "Bruksanvisningen" som följer med kartongen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Patienter med gravt nedsatt njurfunktion (definierad som eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) har inte studerats (se avsnitt 5.3). 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 evolocumab 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 5.3). Repatha ska administreras med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Torrt naturgummi

Nålhylsan på den förfyllda injektionspennan av glas 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".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Repatha har inte studerats i några specifika läkemedelsinteraktionsstudier.

Den farmakokinetiska interaktionen mellan statiner och evolocumab utvärderades i de kliniska prövningarna med Repatha. Hos patienter som behandlades med båda läkemedlen samtidigt observerades ungefär en 20% ökning av evolocumab-clearance. Denna 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 evolocumabs 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd information kring användning av Repatha hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inte på några direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Repatha ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med evolocumab.

Amning

Det är inte undersökt om evolocumab utsöndras i bröstmjolk.

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

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 evolocumabs 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 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under de kliniska prövningarna med patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi där rekommenderade doser gavs, var nasofaryngit (4,8%), övre luftvägsinfektion (3,2%), ryggsmärta (3,1%), artralgi (2,2%), influensa (2,3%) och illamående (2,1%).

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 kontrollerade kliniska prövningarna med patienter med primär hyperkolesterolemi, blandad dyslipidemi och homozygot familjär hyperkolesterolemi 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
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärtor	Vanliga
	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 rodnad, smärta och blåmärken vid injektionsstället.

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 av Repatha hos pediatrika patienter med primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi har inte undersökts.

Äldre patienter

Även om det inte observerades några skillnader i biverkningsmönster hos patienter äldre än 75 år är mängden information i denna åldersgrupp begränsad.

Av de totalt 6026 patienter som har deltagit i kliniska studier av Repatha var 1779 (30%) \geq 65 år, medan 223 (4%) var \geq 75 år. Inga övergripande skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan dessa patienter och yngre patienter.

Immunogenicitet

I kliniska studier utvecklade 0,1% av patienterna (7 av 4846 patienter med primär hyperlipidemi och blandad dyslipidemi och ingen av 80 patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi) som behandlats med minst en dos Repatha evolocumab-bindande antikroppar (hos 4 av dessa patienter var antikropparna övergående). Patienterna med positiva serumsvar för bindande antikroppar utvärderades vidare för neutraliserande antikroppar, men ingen av dessa patienter var positiv för neutraliserande antikroppar. Förekomsten av evolocumab-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

4.9 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.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Verkningsmekanism

Evolocumab 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 evolocumab, 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 sänkning av LDL-C (genomsnitt vid vecka 10 och 12) vilket gav -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. LDL-C-sänkningen är ihållande; den längsta tid som uppmättes var 112 veckor.

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.

Hos 80–85% av alla patienter som behandlades med någon av doserna Repatha uppnåddes en $\geq 50\%$ 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.

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 kranskärslsjukdom (CHD) vid baslinjen, familjehistoria av 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. Repatha sänkte LDL-C, icke-HDL-C, Apo B, TC, Lp(a), VLDL-C, TG, TC/HDL-C, och ApoB/ApoA1 och höjde HDL-C hos patienter med blandad dyslipidemi.

Repatha var överlägset ezetimib med avseende på sänkning av LDL-C, TC, ApoB, icke-HDL-C, Lp(a), TC/HDL-C, och ApoB/ApoA1.

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 1896 patienter med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi som randomiserades för 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 (% , KI 95%)

Studie	Doserings-regim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	ApoB/ApoA1-kvot %
LAPLACE-2 (HMD) (kombi)	140 mg Q2W (N=559)	-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)
neraderosuvastatin-, simvastatin- och atorvastatin-grupper)	420 mg QM (N=565)	-69 ^b (-73,-65)	-60 ^b (-63,-57)	-56 ^b (-58,-53)	-40 ^b (-42,-37)	-27 ^b (-31,-24)	-22 ^b (-28,-17)	8 ^b (6,10)	-23 ^b (-28,-17)	5 ^b (3,7)	-46 ^b (-48,-43)	-58 ^b (-60,-55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N=115)	-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=111)	-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)

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.

Statin intoleranta 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	Doserings-regim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	Apo B (%)	TC (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	ApoB/ApoA1-kvot %
LAPLACE-2 (HMD) (kombinerade 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 (statiner) (anta)	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 utan statin (monoterapi))	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)

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 (%)	ApoA1 (%)	TC/HDL-C-kvot %	ApoB/ApoA1-kvot %
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)

Nyckel: QM = en gång per månad, ^a nominellt p-värde $< 0,001$ jämfört med placebo, ^b p-värde $< 0,001$ vid 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 (evolocumab-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 1324 patienter i OSLER sänkte Repatha 420 mg en gång per månad LDL-C signifikant från baslinjen till vecka 12 och vecka 52 jämfört med placebo (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 2928 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 deltog i TAUSSIG. Samtliga patienter i studien behandlades inledningsvis med Repatha 420 mg en gång per månad, förutom de patienter som gick 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

Patientpopulation (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 kliniska betydelsen, däribland långtidssäkerhet, av ihållande mycket låga nivåer 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 4.8.

Klinisk effekt vid 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 (%; KI 95%)

Studie	Doserings-regim	LDL-C (%)	Icke-HDL-C (%)	Apo B (%)	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 gick 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 (median) procentuell förändring från baslinjen till OLE vecka 36

Patientpopulation (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

Effekten av Repatha på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet har ännu inte fastställts.

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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 evolocumab 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

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

Hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) behandlade med höga statindoser var den systemiska exponeringen av evolocumab 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 evolocumabs farmakodynamiska effekt på blodfetter. Farmakokinetiska populationsanalyser tydde på att det inte finns några noterbara skillnader i serumkoncentrationerna av evolocumab 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 genomsnittlig (SD) systemisk clearance till 12 (2) ml/h. I kliniska studier med upprepad subkutan dosering under 12 veckor observerades dosproportionella exponeringsökningar med dosregimer på 140 mg och högre. Det observerades en omkring två- till trefaldig ackumulering av dalkoncentrationerna i serum (C_{min} (SD) 7,21 (6,6)) 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.

Det observerades inga tidsberoende förändringar i serumkoncentrationerna 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 evolocumabs farmakokinetik hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Repatha har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

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. Evolocumab-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 4.4).

Kroppsvikt

Kroppsvikt var en signifikant kovariat i populationsfarmakokinetiska analyser och påverkade dalkoncentrationerna av evolocumab 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 evolocumab 420 mg.

Andra särskilda populationer

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Hos krabbnakaker som exponerades för mycket högre nivåer än patienter som fick 420 mg evolocumab 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 krabbnakaker immuniserade med KLH efter 3 månaders behandling med evolocumab, observerades inga biverkningar hos hamstrar (upp till 3 månader) och krabbnakaker (upp till 6 månader) som exponerades för mycket högre nivåer än patienter som fick 420 mg evolocumab 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 krabbnakaker som exponerades för mycket högre nivåer än patienter som fick 420 mg evolocumab en gång per månad. Sänkningarna av LDL-C och total kolesterol i serum var mer uttalade än vad som tidigare observerats med evolocumab, och de gick tillbaka då behandlingen avslutades.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Prolin, Isättika, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (för pH-justering), Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Eftersom kompatibilitetsstudier inte har utförts ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvara den förfyllda injektionspennan i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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 4.4).

Förpackning med en, två, tre eller multiförpackning med sex (3x2) förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

Den förfyllda injektionspennan är utformad så att hela innehållet injiceras som en fast dos.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1016/002 - 1 förfylld injektionspenna
EU/1/15/1016/003 - 2 förfyllda injektionspennor
EU/1/15/1016/004 - 3 förfyllda injektionspennor
EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) förfyllda injektionspennor (multipack)

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 17 juli 2015

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

September 2016 Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>