

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Repatha 420 mg injekcinis tirpalas užtaise

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml tirpalo yra 140 mg evolokumabo (*evolocumabum*).

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 ml tirpalo yra 140 mg evolokumabo (*evolocumabum*).

Repatha 420 mg injekcinis tirpalas užtaise

Kiekviename užtaise 3,5 ml tirpalo yra 420 mg evolokumabo (*evolocumabum*) (120 mg/ml).

Repatha yra žmogaus IgG2 monokloninis antikūnas, gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse (angl. *Chinese hamster ovary*, CHO) naudojant rekombinantinę DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkštiklyje (SureClick).

Injekcinis tirpalas (injekcija) (automatinis mini dozatorius).

Tirpalas yra skaidrus ar opalescencinis, bespalvis arba gelsvas, praktiškai be dalelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Hipercholesterolemija ir mišri dislipidemija

Repatha yra skirtas papildomam gydymui kartu taikant dietą suaugusiesiems, sergantiems pirmine hipercholesterolemija (heterozigotine šeimine ir nešeimine) arba mišria dislipidemija, ir 10 metų bei vyresniems vaikų populiacijos pacientams, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolemija:

- derinyje su statiniais arba statiniais ir kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kuriems, vartojant didžiausias toleruojamas statinų dozes, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) koncentracija nesumažėja iki siekiamo dydžio, arba
- vienas arba derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kurie netoleruoja statinų arba kuriems statinai yra kontraindikuotini.

Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija

Repatha yra skirtas suaugusiesiems ir 10 metų bei vyresniems vaikų populiacijos pacientams, sergantiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija, derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais.

Aterosklerozinė kardiovaskulinė liga

Repatha yra skirtas papildomam gydymui koreguojant kitus rizikos veiksnius suaugusiesiems, sergantiems arba turintiems didelę riziką susirgti aterosklerozine kardiovaskuline liga, siekiant sumažinti MTL-C koncentraciją bei kardiovaskulinę riziką:

- derinyje su didžiausiomis toleruojamomis statinų dozėmis kartu su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais arba be jų;
- vienas arba derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kurie netoleruoja statinų arba kuriems statinai yra kontraindikuotini.

Poveikio MTL-C koncentracijai, kardiovaskuliniams reiškiniams bei tirtų populiacijų tyrimų rezultatai pateikiami 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Prieš pradėdant gydymą evolokumabu reikia atmesti kitas hiperlipidemijos ir mišrios dislipidemijos priežastis (pvz., nefrozinis sindromas, hipotirozė).

Dozavimas

Sergantiems pirmine hipercholesterolemija ir mišria dislipidemija (įskaitant heterozigotinę šeiminę hipercholesterolemiją)

Suaugusieji ir vaikų populiacijos pacientai (10 metų ir vyresni)

Rekomenduojama evolokumabo dozė yra 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kartą per mėnesį. Abi dozės klinikiu požiūriu yra ekvivalentiškos.

Homozigotinė šeimine hipercholesterolemija sergantiems suaugusiesiems ir 10 metų bei vyresniems vaikų populiacijos pacientams

Rekomenduojama pradinė dozė yra 420 mg kartą per mėnesį. Po 12 gydymo savaitių, jei nepasiekiamas kliniškai reikšmingas atsakas, dozę galima didinti dažninant dozavimą iki 420 mg kas dvi savaites. Pacientams, kuriems taikoma aferezė, siekiant atitikti aferezės grafiką, gydymą galima pradėti 420 mg kas dvi savaites doze.

Aterosklerozine kardiovaskuline liga sergantiems suaugusiesiems

Rekomenduojama evolokumabo dozė yra 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kartą per mėnesį. Abi dozės klinikiu požiūriu yra ekvivalentiškos.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Dėl pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, žr. 4.4 skyrių.

Vaikų populiacija

Repatha saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 10 metų vaikams, sergantiems heterozigotinė šeimine hipercholesterolemija (HeŠH) arba homozigotinė šeimine hipercholesterolemija (HoŠH), arba vaikams, sergantiems kitų tipų hiperlipidemija, neiširti.

Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Evolokumabas leidžiamas po oda į pilvo, šlaunies arba žasto sritį. Injekcijos vietas reikia keisti. Injekcijų negalima atlikti vietose, kuriose oda yra jautri, su kraujosruvomis, paraudusi ar sukietėjusi.

Evolokumabo negalima leisti į veną ar į raumenis.

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

140 mg dozė suleidžiama naudojant vienkartinį užpildytą švirkštą.

420 mg dozę reikia suleisti per 30 minučių, iš eilės naudojant tris užpildytus švirkštus.

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

140 mg dozė suleidžiama naudojant vienkartinį užpildytą švirkštiklį.

420 mg dozę reikia suleisti per 30 minučių, iš eilės naudojant tris užpildytus švirkštiklius.

Repatha 420 mg injekcinis tirpalas užtaise

420 mg dozę reikia suleisti naudojant vieną užtaisą su automatiniu mini dozatoriumi.

Repatha yra skirtas savarankiškam paciento vartojimui, prieš tai tinkamai jį apmokius. Evolokumabą gali leisti ir kitas asmuo, kuris buvo apmokytas tai atlikti.

Skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nustatytas evolokumabo bendros ekspozicijos sumažėjimas, dėl ko gali sumažėti MTL-C koncentraciją mažinantis poveikis. Todėl tokius pacientus reikia atidžiai stebėti.

Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal Child-Pugh), nebuvo tirti (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, evolokumabo reikia vartoti atsargiai.

Sausa natūrali guma

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Stiklinio užpildyto švirkšto adatos dangtelis yra pagamintas iš sausos natūralios gumos, latekso darinio, kuri gali sukelti sunkias alergines reakcijas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Statinų ir evolokumabo farmakokinetinė sąveika buvo tirta klinikinių tyrimų metu. Pacientams, kuriems kartu buvo skiriama statinų, nustatytas maždaug 20 % evolokumabo klirenso padidėjimas. Šį klirenso padidėjimą dalinai sukėlė statinai, kurie padidino proproteino konvertazės subtilizino/9 tipo keksino (angl. PCSK9) koncentraciją, tačiau tai neturėjo neigiamos įtakos evolokumabo farmakodinaminiam poveikiui lipidams. Vartojant statinus kartu su evolokumabu, statinų dozės koreguoti nereikia.

Farmakokinetinių ir farmakodinaminių evolokumabo sąveikos su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, išskyrus statinus ir ezetimibą, tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Repatha vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Repatha nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti evolokumabu.

Žindymas

Nežinoma, ar evolokumabas išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/ susilaikyti nuo gydymo Repatha.

Vaisingumas

Duomenų apie evolokumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais neparodė poveikio vaisingumo vertinamosioms baigtims, kai ploto po koncentracijos kitimo laike kreivė (angl. AUC) ekspozicija buvo žymiai didesnė nei pacientų, vartojančių evolokumabo po 420 mg kartą per mėnesį (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Repatha gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekomenduojamas dozes, daugiausiai pranešimų gauta apie šias nepageidaujamas reakcijas: nazofaringitą (7,4 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijas (4,6 %), nugaros skausmą (4,4 %), artralgią (3,9 %), į gripą panašius simptomus (3,2 %) ir injekcijos vietos reakcijas (2,2 %). Saugumo duomenys homozigotine šeimine hipercholesterolemija sergančiųjų populiacijoje buvo panašūs kaip ir sergančiųjų pirmine hipercholesterolemija ir mišria dislipidemija populiacijoje.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta pagrindinių, kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ir spontaninių pranešimų duomenimis, yra pateiktos 1 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	I gripą panašūs simptomai	Dažnas
	Nazofaringitas	Dažnas
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Dažnas
	Išbėrimas	Dažnas
	Dilgėlinė	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Angioneurozinė edema	Retas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas	Dažnas
	Artralgija	Dažnas
	Mialgija	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcijos ¹	Dažnas
	Gripo pobūdžio susirgimas	Nedažnas

¹ Žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Saugumo duomenys buvo panašūs tarp tiriamųjų, kurių MTL-C po pradinio lygio buvo $< 0,65$ mmol/l (25 mg/dl) arba $< 1,03$ mmol/l (40 mg/dl), lyginant su tiriamaisiais, kurių MTL-C po pradinio lygio buvo didesnis ($\geq 1,03$ mmol/l [40 mg/dl]), o Repatha ekspozicijos mediana (Q1, Q3) buvo 84,2 (78,1, 89,8) mėn. Repatha toliau vartojusiems tiriamiesiems ir 59,8 (52,8, 60,3) mėn. placebą vartojusiems ir prie Repatha atvirame tęstiniame tyrime perėjusiems tiriamiesiems.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Injekcijos vietos reakcijos

Dažniausios injekcijos vietos reakcijos buvo injekcijos vietos kraujosruva, paraudimas, kraujavimas, injekcijos vietos skausmas ir patinimas.

Vaikų populiacija

Repatha saugumas ir veiksmingumas ištirti vaikų populiacijos pacientams, sergantiems heterozigotine ir homozigotine šeimine hipercholesterolemija. Siekiant įvertinti Repatha poveikį, buvo atliktas 158 vaikų populiacijos pacientų nuo ≥ 10 iki < 18 metų, sergančių heterozigotine šeimine hipercholesterolemija, klinikinis tyrimas. Naujų pavojų saugumui nepastebėta, o šios vaikų populiacijos saugumo duomenys atitiko žinomus šio vaistinio preparato suaugusiųjų, sergančių heterozigotine šeimine hipercholesterolemija, saugumo duomenis. Į klinikinius tyrimus buvo įtraukti dvidešimt šeši vaikų populiacijos pacientai nuo ≥ 10 iki < 18 metų, sergantys homozigotine šeimine hipercholesterolemija, kurie buvo gydyti Repatha. Saugumo duomenų skirtumo tarp homozigotine šeimine hipercholesterolemija sergančių vaikų populiacijos pacientų ir suaugusiųjų nenustatyta.

Senyvų pacientų populiacija

Dvigubai koduotų klinikinių tyrimų metu iš 24 671 evolokumabo gydyto paciento 11 126 (45,1 %) buvo 65 metų ir vyresni, o 2 132 (8,6 %) buvo 75 metų ir vyresni. Saugumas ir veiksmingumas šiems ir jaunesniems pacientams iš esmės nesiskyrė.

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu 0,3 % pacientų (48 iš 17 992 pacientų), gydytų mažiausiai viena evolokumabo doze, nustatytas surišančių antikūnų susidarymas. Pacientai, kuriems serologiniai tyrimai dėl surišančių antikūnų buvo teigiami, toliau buvo tirti dėl neutralizuojančių antikūnų, tačiau nė vienas iš šių pacientų neutralizuojančių antikūnų nenustatyta. Evolokumabą surišantys antikūnai neturėjo įtakos evolokumabo farmakokinetikai, klinikiniam atsakui ir saugumui.

Vaikų populiacijos pacientai, gydytų Repatha, klinikinių tyrimų metu antikūnų susidarymo prieš evolokumabą neaptikta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Tyrimų su gyvūnais metu, skiriant 300 kartų didesnes dozes nei 420 mg evolokumabo kartą per mėnesį gydytiems pacientams, nepageidaujamo poveikio nepastebėta.

Perdozavus evolokumabo specifinio gydymo nėra. Perdozavimo atveju reikia skirti simptominių gydymą ir imtis palaikomųjų priemonių, jei reikia.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lipidus modifikuojantys vaistiniai preparatai, kiti lipidus modifikuojantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – C10AX13

Veikimo mechanizmas

Evolokumabas selektyviai jungiasi prie PCSK9 ir neleidžia cirkuliuojančiam PCSK9 jungtis prie mažo tankio lipoproteinų receptorių (MTLR), esančių kepenų ląstelių paviršiuje, tokiu būdu apsaugodamas MTLR nuo PCSK9 sukeliama suirimo. Padidėjus MTLR skaičiui kepenyse, sumažėja MTL-cholesterolio (MTL-C) koncentracija serume.

Farmakodinaminis poveikis

Pacientams, sergantiems pirmine hipercholesterolemija ir mišria dislipidemija, klinikinių tyrimų metu evolokumabas sumažino neprisijungusio PCSK9, MTL-C, bendro cholesterolio, apolipoproteino B (ApoB), ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (ne DTL-C) koncentracijas, bendro cholesterolio/DTL-C, ApoB/ApoA1 koncentracijų santykius, labai mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (LMTL-C), trigliceridų (TG) ir lipoproteino Lp(a) koncentracijas ir padidino DTL-C ir ApoA1 koncentracijas.

Vienkartinė 140 mg arba 420 mg evolokumabo injekcija po oda sukėlė cirkuliuojančio neprisijungusio PCSK9 kiekio didžiausią sumažėjimą per 4 valandas bei po to sekusį atsaką - MTL-C kiekio sumažėjimą, pasiekiant vidutinę žemiausią reikšmę atitinkamai per 14 ar 21 dieną. Nutraukus evolokumabo vartojimą, neprisijungusio PCSK9 ir lipoproteinų koncentracijos pokytis serume buvo grįžtamas. Evolokumabo išsiskyrimo iš organizmo laikotarpiu neprisijungusio PCSK9 ar MTL-C padidėjimas virš pradinio lygio pastebėtas nebuvo, tai rodo, kad gydymo metu kompensaciniai mechanizmai, didinantys PCSK9 ir MTL-C gamybą, neatsiranda.

Dozavimas po oda, skiriant 140 mg kas 2 savaites ir 420 mg kartą per mėnesį (vidutiniškai 10 ir 12 savaitių), buvo ekvivalentiškas mažinant vidutinę MTL-C koncentraciją ir ją atitinkamai sumažino -72 % ir -57 % nuo pradinio lygio lyginant su placebo. MTL-C koncentracijos sumažėjimas gydant vien tik evolokumabu buvo panašus kaip ir gydant evolokumabu derinyje su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais.

Klinikinis veiksmingumas gydant pirminę hipercholesterolemiją ir mišrią dislipidemiją

Gydant evolokumabu, MTL-C koncentracija sumažėjo maždaug nuo 55 % iki 75 % jau po 1 savaitės ir išliko tęsiant gydymą ilgą laiką. Vartojant 140 mg kas 2 savaites arba 420 mg kas mėnesį, didžiausias atsakas dažniausiai pasireiškė po 1 – 2 savaitių. Evolokumabas buvo veiksmingas visuose pogrupiuose, lyginant su placebo ir ezetimibu, be žymaus skirtumo tarp pogrupių, lyginant amžių, rasę, lytį, vietovę, kūno masės indeksą, nacionalinės cholesterolio mokymo programos riziką, rūkymą, išeminės širdies ligos (IŠL) rizikos veiksnius, ankstyvos IŠL šeimos anamnezę, gliukozės toleranciją (pvz., 2 tipo cukrinis diabetas, metabolinis sindromas arba normali gliukozės tolerancija), hipertenziją, statinų dozę, pradinius neprisijungusio PCSK9, MTL-C ir TG kiekius.

≥ 50 % MTL-C koncentracijos sumažėjimas vidutiniškai po 10 ir 12 savaitių buvo stebėtas 80–85 % visų pirmine hipercholesterolemija sergančių pacientų, gydytų bet kuria evolokumabo doze. MTL-C koncentracija < 2,6 mmol/l vidutiniškai po 10 ir 12 savaitių nustatyta iki 99 % bet kuria evolokumabo doze gydytų pacientų, o MTL-C koncentracija < 1,8 mmol/l nustatyta iki 95 % pacientų.

Derinys su statinu ir statinu bei kitu lipidų koncentraciją mažinančiu vaistiniu preparatu

LAPLACE-2 buvo tarptautinis, daugiacentris, dvigubai koduotas, randomizuotas, 12 savaitių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo 1 896 pacientai, sergantys pirmine hipercholesterolemija arba mišria dislipidemija, kurie atsitiktine tvarka buvo atrinkti vartoti evolokumabo kartu su statiniais (rozuvastatinu, simvastatinu arba atorvastatinu). Rozuvastatino ir simvastatino grupėse evolokumabas buvo lyginamas su placebo, o atorvastatino grupėje - su placebo ir ezetimibu.

Repatha reikšmingai sumažino MTL-C koncentraciją nuo pradinio lygio lyginant su placebo rozuvastatino ir simvastatino grupėse ir lyginant su placebo ir ezetimibu atorvastatino grupėje vidutiniškai po 10 ir 12 savaitių ($p < 0,001$). Repatha reikšmingai sumažino bendro cholesterolio, ApoB, ne DTL-C koncentracijas, bendro cholesterolio/DTL-C, ApoB/ApoA1 santykius, LMTL-C, TG ir Lp(a) koncentracijas ir padidino DTL-C koncentraciją nuo pradinio lygio lyginant su placebo rozuvastatino ir simvastatino grupėse ($p < 0,05$) ir reikšmingai sumažino bendro cholesterolio, ApoB, ne DTL-C, bendro cholesterolio/DTL-C, ApoB/ApoA1 ir Lp(a) koncentraciją lyginant su placebo ir ezetimibu atorvastatino grupėje vidutiniškai po 10 ir 12 savaitių ($p < 0,001$) (žr. 2 ir 3 lentelę).

RUTHERFORD-2 buvo tarptautinis, daugiacentris, dvigubai koduotas, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, 12 savaitių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo 329 pacientai, sergantys heterozigotine šeimine hipercholesterolemija ir vartojantys lipidų koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų. Repatha reikšmingai sumažino MTL-C koncentraciją nuo pradinio lygio lyginant su placebo vidutiniškai po 10 ir 12 savaitių ($p < 0,001$). Repatha reikšmingai sumažino bendro cholesterolio, ApoB, ne DTL-C koncentracijas, bendro cholesterolio/DTL-C, ApoB/ApoA1 santykius, LMTL-C, TG ir Lp(a) koncentracijas bei padidino DTL-C ir ApoA1 koncentracijas nuo pradinio lygio lyginant su placebo vidutiniškai po 10 ir 12 savaitių ($p < 0,05$) (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Evolokumabo gydymo poveikis lyginant su placebo pacientams, sergantiems pirmine hipercholesterolemija ir mišria dislipidemija – vidutinis pokytis procentais nuo pradinio lygio po 10 ir 12 savaičių (% , PI 95 %)

Tyrimas	Dozavimas	MTL-C (%)	Ne DTL-C (%)	ApoB (%)	Bendras cholest. (%)	Lp(a) (%)	LMTL-C (%)	DTL-C (%)	TG (%)	Apo-A1 (%)	Bendro cholest./DTL-C santykis %	ApoB/ApoA1 santykis %
LAPLACE-2 (HMD) (sujungtos rozuvastatino, simvastatino ir atorvastatino grupės)	140 mg K2S (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 KM (N = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeSH)	140 mg K2S (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, 12)	-22 ^b (-29, -15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg KM (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)

Sutrupinimai: K2S = kartą kas 2 savaites, KM = kartą per mėnesį, HMD = Pirminė hipercholesterolemija ir mišri dislipidemija, HeSH = Heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, ^a p vertė < 0,05, kai lyginama su placebo, ^b p vertė < 0,001, kai lyginama su placebo.

Statinų netoleruojantys pacientai

GAUSS-2 buvo tarptautinis, daugiacentris, dvigubai koduotas, randomizuotas, ezetimibu kontroliuojamas, 12 savaičių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo 307 pacientai, netoleruojantys statinų arba veiksmingos statinų dozės. Repatha, lyginat su ezetimibu, reikšmingai sumažino MTL-C koncentraciją ($p < 0,001$). Repatha reikšmingai sumažino bendro cholesterolio, ApoB, ne DTL-C koncentracijas, bendro cholesterolio/DTL-C, ApoB/ApoA1 santykius ir Lp(a) koncentraciją nuo pradinio lygio lyginant su ezetimibu vidutiniškai po 10 ir 12 savaičių ($p < 0,001$) (žr. 3 lentelę).

Gydymas neskiriant statinų

MENDEL-2 buvo tarptautinis, daugiacentris, dvigubai koduotas, randomizuotas, placebo ir ezetimibu kontroliuojamas 12 savaičių trukmės Repatha tyrimas, kuriame dalyvavo 614 pirminė hipercholesterolemija ir mišria dislipidemija sergančių pacientų. Repatha reikšmingai sumažino MTL-C koncentraciją nuo pradinio lygio vidutiniškai po 10 ir 12 savaičių, lyginant tiek su placebo, tiek su ezetimibu ($p < 0,001$). Repatha reikšmingai sumažino bendro cholesterolio, ApoB, ne DTL-C koncentracijas, bendro cholesterolio/DTL-C, ApoB/ApoA1 santykius ir Lp(a) koncentraciją nuo pradinio lygio vidutiniškai po 10 ir 12 savaičių, lyginant tiek su placebo, tiek su ezetimibu ($p < 0,001$) (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Evolokumabo gydymo poveikis lyginant su ezetimibu pacientams, sergantiems pirmine hipercholesterolemija ir mišria dislipidemija – vidutinis pokytis procentais nuo pradinio lygio po 10 ir 12 savaičių (% , PI 95 %)

Tyrimas	Dozavimas	MTL-C (%)	Ne DTL-C (%)	ApoB (%)	Bendras cholest. (%)	Lp(a) (%)	LMTL-C (%)	DTL-C (%)	TG (%)	Apo-A1 (%)	Bendro cholest./DTL-C santykis %	ApoB/ApoA1 santykis %
LAPLACE-2 (HMD) (sujungtos atorvastatino grupės)	140 mg K2S (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 KM (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)

Tyrimas	Dozavimas	MTL-C (%)	Ne DTL-C (%)	ApoB (%)	Bendras cholest. (%)	Lp(a) (%)	LMTL-C (%)	DTL-C (%)	TG (%)	Apo-A1 (%)	Bendro cholest./DTL-C santykis %	ApoB/ApoA1 santykis %
GAUSS-2 (statinų netoleruojantys pacientai)	140 mg K2S (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 KM (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 (gydymas neskiriant statinų)	140 mg K2S (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 KM (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)

Sutrumpinimai: K2S = kartą kas 2 savaites, KM = kartą per mėnesį, HMD = Pirminė hipercholesterolemija ir mišri dislipidemija; ^a p vertė < 0,05, kai lyginama su ezetimibu, ^b p vertė < 0,001, kai lyginama su ezetimibu, ^c nominali p vertė < 0,001, kai lyginama su ezetimibu.

Ilgalaikis veiksmingumas gydant pirminę hipercholesterolemiją ir mišrią dislipidemiją

DESCARTES buvo tarptautinis, daugiacentris, dvigubai koduotas, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, 52 savaitių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo 901 pacientas, kuriems nustatyta hiperlipidemija ir kuriems buvo taikoma tik dieta, atorvastatinas arba atorvastatinas derinyje su ezetimibu. Repatha, vartojamas kartą per mėnesį po 420 mg, reikšmingai sumažino MTL-C koncentraciją nuo pradinio lygio lyginant su placebo po 52 savaitių ($p < 0,001$). MTL-C sumažėjimas, nustatytas nuo 12 iki 52 savaitės rodo, kad gydymo poveikis išliko per visą 1 metų laikotarpį. MTL-C sumažėjimas nuo pradinio lygio po 52 savaitių, lyginant su placebo, buvo pastovus visose kartu skiriamo lipidų koncentraciją mažinančio gydymo, optimizuoto pagal MTL-C koncentraciją ir širdies bei kraujagyslių ligų riziką, grupėse.

Repatha reikšmingai sumažino bendro cholesterolio, ApoB, ne DTL-C koncentracijas, bendro cholesterolio/DTL-C, ApoB/ApoA1 santykius, LMTL-C, TG ir Lp(a) koncentracijas bei padidino DTL-C ir ApoA1 koncentracijas, lyginant su placebo po 52 savaitių ($p < 0,001$) (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Evolokumabo gydymo poveikis lyginant su placebo pacientams, sergantiems pirmine hipercholesterolemija ir mišria dislipidemija – vidutinis pokytis procentais nuo pradinio lygio po 52 savaitių (% , PI 95 %)

Tyrimas	Dozavimas	MTL-C (%)	Ne DTL-C (%)	ApoB (%)	Bendras cholest. (%)	Lp(a) (%)	LMTL-C (%)	DTL-C (%)	TG (%)	Apo-A1 (%)	Bendro cholest./DTL-C santykis %	ApoB/ApoA1 santykis %
DESCARTES	420 mg KM (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)

Sutrumpinimai: KM = kartą per mėnesį, ^a nominali p vertė < 0,001, kai lyginama su placebo, ^b p vertė < 0,001, kai lyginama su placebo.

OSLER ir OSLER-2 buvo du randomizuoti, kontroliuojami, atviri tęstiniai tyrimai, kuriais siekta įvertinti ilgalaikį Repatha saugumą ir veiksmingumą pacientams, kurie baigė gydymą pagrindiniame tyrime. Kiekviename tęsiniame tyrime pacientai santykiu 2:1 buvo randomizuoti per pirmuosius tyrimo metus gauti Repatha kartu su standartiniu gydymu (evolokumabo grupė) arba vien tik standartinį gydymą (kontrolinė grupė). Pirmųjų metų pabaigoje (po 52 savaitių OSLER tyrime ir po 48 savaitių OSLER-2 tyrime) visi pacientai atviru būdu gavo Repatha kitus 4 metus (OSLER) arba 2 metus (OSLER-2).

Iš viso 1 324 pacientai buvo įtraukti į OSLER tyrimą. Repatha, vartojamas po 420 mg kartą per mėnesį, reikšmingai sumažino MTL-C koncentraciją nuo pradinio lygio lyginant su kontroline grupe po 12 ir po 52 savaitių (nominali $p < 0,001$). Gydomo poveikis išliko pastovus 272 savaites, kaip parodė MTL-C koncentracijos sumažėjimas, nustatytas po 12 savaitių pagrindiniame tyrime ir po 260 savaitių – atviraime tęstiniame tyrime. Iš viso 3 681 pacientas buvo įtrauktas į OSLER-2 tyrimą. Repatha reikšmingai sumažino MTL-C koncentraciją po 12 ir 48 savaitių nuo pradinio lygio lyginant su kontroline grupe (nominali $p < 0,001$). Gydomo poveikis išliko pastovus, kaip parodė MTL-C koncentracijos sumažėjimas, nustatytas laikotarpiu po 12 ir 104 savaitių atviraime tęstiniame tyrime. Repatha reikšmingai sumažino bendro cholesterolio, ApoB, ne DTL-C koncentracijas, bendro cholesterolio/DTL-C, ApoB/ApoA1 santykius, LMTL-C, TG ir Lp(a) koncentracijas ir padidino DTL-C ir ApoA1 koncentracijas nuo pradinio lygio po 52 savaitių OSLER tyrime ir po 48 savaitių OSLER-2 tyrime lyginant su kontroline grupe (nominali $p < 0,001$). OSLER arba OSLER-2 tyrimo pradžioje, per 12 savaitių po Repatha vartojimo nutraukimo, MTL-C koncentracija ir kiti lipidų parametrai grįžo į pradinį lygį, be kompensacinio padidėjimo požymių.

TAUSSIG buvo daugiacentris, atviras, 5 metų trukmės tęstinis tyrimas siekiant įvertinti ilgalaikį Repatha saugumą ir veiksmingumą, kai Repatha vartojamas papildomam gydymui kartu su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistinėmis preparatais pacientams, sergantiems sunkia šeimine hipercholesterolemija (ŠH), įskaitant ir homozigotinę šeiminių hipercholesterolemiją (HoSH). Iš viso į TAUSSIG tyrimą buvo įtraukti 194 sunkia šeimine hipercholesterolemija (ne HoSH) sergantys pacientai ir 106 homozigotinė šeimine hipercholesterolemija sergantys pacientai. Visi tyrime dalyvavę pacientai iš pradžių buvo gydomi Repatha po 420 mg kartą per mėnesį, išskyrus tuos, kuriems įtraukimo metu buvo taikoma lipidų aferezė, jie pradėjo vartoti Repatha po 420 mg kas 2 savaites. Pacientams, kuriems nebuvo taikoma aferezė, dozė galėjo būti didinama iki 420 mg kas 2 savaites, priklausomai nuo MTL-C atsako ir PCSK9 koncentracijos. MTL-C koncentracijos sumažėjimas sunkia šeimine hipercholesterolemija (ne HoSH) sergantiems pacientams parodė, kad, ilgą laiką vartojant Repatha, gydymo poveikis išlieka pastovus (žr. 5 lentelę).

Kitų lipidų parametų (bendro cholesterolio, ApoB, ne DTL-C koncentracijos, bendro cholesterolio/DTL-C ir ApoB/ApoA1 santykiai) pokyčiai taip pat parodė, kad sunkia šeimine hipercholesterolemija (ne HoSH) sergantiems pacientams ilgą laiką skiriant Repatha, gydymo poveikis išlieka pastovus.

5 lentelė. Evolokumabo poveikis MTL-C koncentracijai sunkia šeimine hipercholesterolemija (ne HoSH) sergantiems pacientams – vidutinis pokytis procentais nuo pradinio lygio, lyginant po 216 ATT savaitių (ir susijęs PI 95 %)

Pacientų populiacija (N)	ATT po 12 savaitių (n = 191)	ATT po 24 savaitių (n = 191)	ATT po 36 savaitių (n = 187)	ATT po 48 savaitių (n = 187)	ATT po 96 savaitių (n = 180)	ATT po 144 savaitių (n = 180)	ATT po 192 savaitių (n = 147)	ATT po 216 savaitių (n = 96)
Sunki ŠH (ne HoSH) (N = 194)	-54,9 (-57,4, -52,4)	-54,1 (-57,0, -51,3)	-54,7 (-57,4, -52,0)	-56,9 (-59,7, -54,1)	-53,3 (-56,9, -49,7)	-53,5 (-56,7, -50,2)	-48,3 (-52,9, -43,7)	-47,2 (-52,8, -41,5)

Sutrumpinimai: ATT = atviras tęstinis tyrimas, N (n) = vertintų pacientų skaičius (N) ir pacientų, sergančių sunkia šeimine hipercholesterolemija (ne HoSH), kuriems stebėta MTL-C koncentracija specifinio suplanuoto vizito metu, skaičius (n) galutinės analizės grupėje.

Heterozigotinė šeimine hipercholesterolemija sergančių vaikų populiacijos pacientų gydymas

HAUSER-RCT buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, placebo kontroliuojamas, dvigubai koduotas, lygiagrečiųjų grupių, 24 savaitių, 158 vaikų populiacijos pacientų nuo 10 iki < 18 metų, sergančių heterozigotinė šeimine hipercholesterolemija, tyrimas. Pacientų buvo reikalaujama laikytis mažo riebalų kiekio dietos ir jiems buvo taikoma optimizuota foninė lipidų mažinimo terapija (optimali statino dozė, nereikalaujanti didinimo). Dalyvaujantys pacientai atsitiktinai buvo suskirstyti santykiu 2:1 24 savaites kartą per mėnesį suleidžiant po oda gauti 420 mg Repatha arba placebo.

Šio tyrimo pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pokytis procentais nuo pradinio lygio iki 24 savaitės MTL-C. Skirtumas tarp Repatha ir placebo kaip vidutinis pokytis procentais MTL-C nuo

pradinio lygio iki 24 savaitės buvo 38 % (95 % PI: 45 %, 31 %; $p < 0,0001$). Mažiausiųjų kvadratų vidurkio (standartinės paklaidos, SP) sumažėjimas ($p < 0,0001$) MTL-C nuo pradinio lygio 24 savaitę buvo 44 % (2 %) Repatha grupėje ir 6 % (3 %) placebo grupėje. Absoliutaus vidurkio MTL-C reikšmės 24 savaitę buvo 2,69 mmol/l (104 mg/dl) Repatha grupėje ir 4,45 mmol/l (172 mg/dl) placebo grupėje. MTL-C koncentracijos sumažėjimas buvo stebėtas pirmojo vertinimo po pradinio lygio metu 12 savaitę ir išsilaikė visą tyrimo laikotarpį.

Šio tyrimo antrinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis MTL-C koncentracijos pokytis procentais nuo pradinio lygio iki 22 ir 24 savaitių, kai 22 savaitę buvo stebėta didžiausia koncentracija, 24 savaitę mažiausia koncentracija leidžiant po oda kartą per mėnesį, ir pateikiama informacija apie laiko atžvilgiu vidutinį Repatha terapijos veiksmingumą per visą dozavimo intervalą. Gydomo mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas tarp Repatha ir placebo vidutinio pokyčio procentais MTL-C nuo pradinio lygio iki 22 savaitės ir 24 savaitės vidurkio buvo 42 % (95 % PI: 48 %, 36 %; $p < 0,0001$). Daugiau rezultatų žr. 6 lentelėje.

6 lentelė. Repatha gydymo poveikis lyginant su placebo heterozigotine šeimine hipercholesterolemija sergantiems vaikų populiacijos pacientams – vidutinis pokytis procentais nuo pradinio lygio po 24 savaitių (% , PI 95 %)

Tyrimas	Dozavimas	MTL-C (%)	Ne DTL-C (%)	ApoB (%)	Bendro cholest./DTL-C santykis (%)	ApoB/ApoA1 santykis (%)
HAUSER-RCT (HeŠH sergantys vaikų populiacijos pacientai)	420 mg KM (N = 104)	-38,3 (-45,5, -31,1)	-35,0 (-41,8, -28,3)	-32,5 (-38,8, -26,1)	-30,3 (-36,4, -24,2)	-36,4 (-43,0, -29,8)

KM = kas mėnesį (po oda), PI = pasikliautinis intervalas, MTL-C = mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-C = didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, ApoB = apolipoproteinas B, ApoA1 = apolipoproteinas A1, bendras cholest. = bendras cholesterolis

Visos koreguotos p vertės $< 0,0001$

N = atsitiktinės imties pacientų, gavusių visos analizės grupės dozę, skaičius.

HAUSER-OLE buvo atviras, vienos grupės, daugiacentris, 80 savaitių 150 vaikų populiacijos pacientų nuo 10 iki 17 metų, sergančių HeŠH, Repatha tyrimas, atliktas tęsiant HAUSER-RCT, ir į jį buvo įtraukta 13 *de novo* vaikų populiacijos pacientų, sergančių HoŠH. Pacientai privalėjo laikytis mažo riebalų kiekio dietos ir jiems buvo taikoma foninė lipidų mažinimo terapija. Visiems šio tyrimo pacientams, sergantiems HeŠH, kartą per mėnesį po oda buvo suleidžiama 420 mg Repatha (eksponicijos trukmės mediana: 18,4 mėnesio). Apskaičiuoto MTL-C vidutinis (SP) procentinis pokytis nuo pradinio lygio: -44,4 % (1,7 %) 12 savaitę, -41,0 % (2,1 %) 48 savaitę ir -35,2 % (2,5 %) 80 savaitę.

Kitų lipidų vertinamųjų baigčių vidutinis (SP) procentinis pokytis nuo pradinio lygio iki 80 savaitės: -32,1 % (2,3 %) ne DTL-C, -25,1 % (2,3 %) ApoB, -28,5 % (2,0 %) bendro cholest./DTL-C santykis, -30,3 % (2,2 %) ApoB/ApoA1 santykis ir -24,9 % (1,9 %) bendro cholesterolio.

Homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos gydymas

TESLA buvo tarptautinis, daugiacentris, dvigubai koduotas, randomizuotas, placebo kontroliuojamas 12 savaitių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo 49 homozigotine šeimine hipercholesterolemija sergantys pacientai nuo 12 iki 65 metų. Vartojant Repatha po 420 mg kartą per mėnesį papildomam gydymui kartu su kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais (tokiais kaip statinai, tulžies rūgštį sujungiančios medžiagos) reikšmingai sumažėjo MTL-C ir ApoB koncentracijos lyginant su placebo po 12 savaitių ($p < 0,001$) (žr. 7 lentelę). Kitų lipidų parametų (bendro cholesterolio, ne DTL koncentracijų, bendro cholesterolio/DTL-C ir ApoB/ApoA1 santykių) pokyčiai taip pat parodė gydomąjį Repatha poveikį homozigotine šeimine hipercholesterolemija sergantiems pacientams.

7 lentelė. Evolokumabo gydymo poveikis lyginant su placebo homozigotine šeimine hipercholesterolemija sergantiems pacientams – vidutinis pokytis procentais nuo pradinio lygio, lyginant po 12 savaičių (% , PI 95 %)

Tyrimas	Dozavimas	MTL-C (%)	Ne DTL-C (%)	ApoB (%)	Bendras cholest. (%)	Lp(a) (%)	LMTL-C (%)	DTL-C (%)	TG (%)	Bendro cholest./DTL-C santykis %	ApoB/ApoA1 santykis %
TESLA (HoSH)	420 mg KM (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)

Sutrumpinimai: HoSH = homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, KM = kartą per mėnesį, ^a nominali p vertė < 0,001, kai lyginama su placebo, ^b p vertė < 0,001, kai lyginama su placebo.

Ilgalaikis veiksmingumas gydant homozigotinę šeiminę hipercholesterolemiją

TAUSSIG tyrime ilgą laiką vartojant Repatha, nustatytas ilgalaikis gydymo poveikis. Homozigotinė šeimine hipercholesterolemija sergantiems pacientams, kuriems aferezė netaikoma, MTL-C sumažėjo maždaug nuo 20 % iki 30 %, o homozigotinė šeimine hipercholesterolemija sergantiems pacientams, kuriems taikoma aferezė – maždaug nuo 10 % iki 30 % (žr. 8 lentelę). Kitų lipidų parametrai (bendro cholesterolio, ApoB, ne DTL-C koncentracijos, bendro cholesterolio/DTL-C ir ApoB/ApoA1 santykiai) taip pat parodė ilgalaikį Repatha gydymą poveikį pacientams, sergantiems homozigotinė šeimine hipercholesterolemija. MTL-C koncentracijos sumažėjimas ir kitų lipidų parametru pokyčiai, nustatyti 14 paauglių pacientų (12 metų ar vyresnių, bet jaunesnių nei 18 metų), sergančių homozigotinė šeimine hipercholesterolemija, yra panašūs į stebimus bendroje homozigotinė šeimine hipercholesterolemija sergančiųjų populiacijoje.

8 lentelė. Evolokumabo poveikis MTL-C koncentracijai homozigotine šeimine hipercholesterolemija sergantiems pacientams – vidutinis pokytis procentais nuo pradinio lygio, lyginant po 216 ATT savaičių (ir susijęs PI 95 %)

Pacientų populiacija (N)	ATT po 12 savaičių	ATT po 24 savaičių	ATT po 36 savaičių	ATT po 48 savaičių	ATT po 96 savaičių	ATT po 144 savaičių	ATT po 192 savaičių	ATT po 216 savaičių
HoSH (N = 106)	-21,2 (-26,0, -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8, -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1, -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4, -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2, -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9, -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9, -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0, -14,0) (n = 68)
Aferezė netaikoma (N = 72)	-22,7 (-28,1, -17,2) (n = 70)	-25,8 (-33,1, -18,5) (n = 69)	-30,5 (-36,4, -24,7) (n = 65)	-27,6 (-35,8, -19,4) (n = 64)	-23,5 (-31,0, -16,0) (n = 62)	-27,1 (-35,9, -18,3) (n = 60)	-30,1 (-37,9, -22,2) (n = 55)	-23,4 (-32,5, -14,2) (n = 50)
Aferezė taikoma (N = 34)	-18,1 (-28,1, -8,1) (n = 34)	-11,2 (-24,0, 1,7) (n = 30)	-19,1 (-28,9, -9,3) (n = 29)	-18,7 (-29,5, -7,9) (n = 29)	-29,7 (-40,6, -18,8) (n = 20)	-29,6 (-42,1, -17,1) (n = 19)	-19,6 (-51,2, 12,1) (n = 19)	-25,9 (-56,4, 4,6) (n = 18)

Sutrumpinimai: ATT = atviras tęstinis tyrimas. N (n) = vertintų pacientų skaičius (N) ir pacientų, sergančių HoSH, kuriems stebėta MTL koncentracija specifinio suplanuoto vizito metu, skaičius (n) galutinės analizės grupėje.

HAUSER-OLE buvo atviras, vienos grupės, daugiacentris, 80 savaičių 12 HoSH sergančių tiriamųjų tyrimas, skirtas Repatha saugumui, toleravimui ir veiksmingumui įvertinti, mažinant MTL-C koncentraciją nuo ≥ 10 iki < 18 metų vaikų populiacijos pacientams, sergantiems homozigotinė šeimine hipercholesterolemija. Pacientai privalėjo laikytis mažo riebalų kiekio dietos ir jiems buvo taikoma foninė lipidų mažinimo terapija. Visiems tyrimo pacientams kartą per mėnesį po oda buvo suleidžiama 420 mg Repatha. MTL-C koncentracijos mediana (Q1, Q3) gydymo pradžioje buvo 10,29 (8,87, 12,28) mmol/l (398 (343, 475) mg/dl). MTL-C koncentracijos medianos (Q1, Q3) pokytis procentais nuo pradinio lygio iki 80 savaitės buvo -14 % (-41, 4). MTL-C koncentracijos sumažėjimai

buvo stebimi pirmojo įvertinimo metu 12 savaitę ir išsilaikė viso tyrimo metu, sumažėjimų medianos (Q1, Q3) intervalas buvo nuo 12 % (-3, 32) iki 15 % (-4, 39). Daugiau rezultatų žr. 9 lentelėje.

9 lentelė. Evolokumabo gydymo poveikis lyginant su placebo homozigotine šeimine hipercholesterolemija sergantiems pacientams – vidutinis medianos (Q1, Q3) pokytis procentais nuo pradinio lygio iki 80 savaitės

Tyrimas	Dozavimas	MTL-C (%)	Ne DTL-C (%)	ApoB (%)	Bendro cholest./ DTL-C santykis (%)	ApoB/ ApoA1 santykis (%)
HAUSER-OLE (HoSH sergantys vaikai)	420 mg KM (N = 12)	-14,3 (-40,6, 3,5)	-13 (-40,7, 2,7)	-19,1 (-33,3, 11,6)	-3,7 (-41,6, 7,6)	-3 (-35,7, 9,3)

KM = kas mėnesį (po oda); MTL-C = mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; DTL-C = didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; ApoB = apolipoproteinas B; ApoA1 = apolipoproteinas A1, bendras cholest. = bendras cholesterolis
N = atsitiktinės imties pacientų, gavusių laiko tarpo analizės grupės dozę, skaičius.

Poveikis išplitusiai aterosklerozei

Repatha 420 mg kartą per mėnesį vartojamos dozės poveikis išplitusiai aterosklerozei, matuotas intravaskulinio ultragarso (IVUG) pagalba, buvo tirtas 78 savaičių trukmės, dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo metu 968 pacientams, sergantiems širdies vainikinių arterijų liga ir kuriems pastoviai taikytas optimalus gydymas statiniais. Repatha, lyginant su placebo, sumažino procentinį ateromos tūrį (PAT; 1,01 % [PI 95%, 0,64; 1,38], $p < 0,0001$) ir bendrąjį ateromos tūrį (BAT; 4,89 mm³ [PI 95%, 2,53; 7,25], $p < 0,0001$). Ištyrus PAT, aterosklerozės regresija nustatyta 64,3 % Repatha gydytų pacientų (PI 95 %, 59,6; 68,7) ir 47,3 % placebo vartojusių pacientų (PI 95 %, 42,6; 52,0). Ištyrus BAT, aterosklerozės regresija nustatyta 61,5 % Repatha gydytų pacientų (PI 95 %, 56,7; 66,0) ir 48,9 % placebo vartojusių pacientų (PI 95%, 44,2; 53,7). Tyrimo metu ryšys tarp aterosklerozės regresijos ir kardiovaskulinių reiškinių pasireiškimo netirtas.

Poveikis vainikinių arterijų aterosklerozinių plokštelių morfologijai

Repatha 420 mg kartą per mėnesį vartojamos dozės poveikis vainikinių arterijų aterosklerozinėms plokštelėms, įvertintas optinės koherentinės tomografijos (OKT) metodu, buvo įvertintas 52 savaičių trukmės dvigubai koduotu, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo suaugę pacientai, įtraukti į tyrimą per 7 dienas nuo ūminio vainikinių arterijų sindromo be ST segmento pakilimo pasireiškimo (angl. *non-ST segment elevation acute coronary syndrome*, NSTEMI) ir gydomi maksimaliai toleruojama statinų doze. Pagal pirminę vertinamąją baigtį – absoliutų mažiausio fibrozinio dangalo storio (angl. *fibrous cap thickness*, FCT) pokytį sutampančiame arterijos segmente, palyginti su pradiniu, mažiausiųjų kvadratų (MK) vidurkis (95 % PI) padidėjo nuo pradinio taško 42,7 μm (32,4, 53,1) Repatha grupėje ir 21,5 μm (10,9, 32,1) placebo grupėje, papildomai 21,2 μm (4,7, 37,7), palyginti su placebo ($p = 0,015$; 38 % skirtumas ($p = 0,041$)). Pranešti antriniai duomenys rodo gydymo skirtumus, įskaitant vidutinio mažiausio FCT pokytį (padidėjimas 32,5 μm (12,7, 52,4); $p = 0,016$) ir absoliutų didžiausio lipidų lanko pokytį (-26° (-49,6, -2,4); $p = 0,041$)).

Kardiovaskulinių reiškinių rizikos mažinimas suaugusiesiems, sergantiems ateroskleoroze kardiovaskuline liga

Repatha išeičių tyrimas (FOURIER) buvo randomizuotas, registruojamų įvykių, dvigubai koduotas tyrimas, kuriame dalyvavo 27 564 tiriamieji nuo 40 iki 86 metų (amžiaus vidurkis 62,5 metų) amžiaus, sergantys patvirtinta aterosklerozine kardiovaskuline liga: 81 % anksčiau buvęs MI, 19 % anksčiau buvęs insultas ir 13 % sirgo periferinių arterijų liga. Daugiau nei 99 % pacientų vartojo vidutines arba dideles statinų dozes ir mažiausiai vieną iš širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių vaistinių preparatų, pvz., antitrombotinių vaistinių preparatų, beta adrenoblokatorių, angiotenziną

konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitorių arba angiotenzino receptorių blokatorių. MTL-C koncentracijos mediana (Q1, Q3) gydymo pradžioje buvo 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). Absoliuti kardiovaskulinių reiškinių rizika abiejose gydymo grupėse buvo panaši, be pasireiškusių įvykių visiems pacientams nustatyta mažiausiai 1 didysis arba 2 mažieji kardiovaskuliniai rizikos veiksniai. 80 % pacientų nustatyta hipertenzija, 36 % sirgo cukriniu diabetu, 28 % buvo kasdien rūkantys pacientai. Pacientai santykiu 1:1 buvo randomizuoti vartoti Repatha (140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kartą per mėnesį) arba atitinkamą placebo. Pacientų vidutinė stebėjimo trukmė buvo 26 mėnesiai.

Viso tyrimo metu stebėtas žymus MTL-C koncentracijos sumažėjimas, MTL-C koncentracijos mediana kiekvieno vertinimo metu buvo nuo 0,8 mmol/l iki 0,9 mmol/l. 25 % pacientų MTL-C koncentracija buvo mažesnė nei 0,5 mmol/l. Nors buvo pasiekta labai maža MTL-C koncentracija, naujų saugumo problemų nenustatyta (žr. 4.8 skyrių). Naujai nustatyto diabeto ir kognityvinių reiškinių pasireiškimo dažnis pacientams, kurių MTL-C koncentracija buvo < 0,65 mmol/l, buvo panašus į tų, kurių MTL-C koncentracija buvo didesnė.

Repatha reikšmingai sumažino kardiovaskulinių reiškinių riziką, apibūdinamą kaip sudėtinis laikas iki mirties nuo kardiovaskulinės ligos, MI, insulto, vainikinių arterijų revaskuliarizacijos arba hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos (žr. 10 lentelę). Pirminių ir pagrindinių antrinių sudėtinių vertinamųjų baigčių Kaplan-Meier kreivės išsiskyrė maždaug 5 mėnesį (trijų metų Kaplan-Meier kreivė dėl didžiųjų širdies sutrikimų nepageidaujamų reiškinių (MACE, angl. *major adverse cardiac event*), žr. 1 paveikslą). Sudėtinė MACE (mirtis nuo kardiovaskulinės ligos, MI arba insultas) santykinė rizika reikšmingai sumažėjo iki 20 %. Gydymo poveikis buvo panašus visuose pogrupiuose (įskaitant amžių, ligos tipą, MTL-C koncentraciją gydymo pradžioje, statinų dozavimą gydymo pradžioje, ezetimibo vartojimą ir diabetą) ir buvo susijęs su miokardo infarkto, insulto ir širdies vainikinių arterijų revaskuliarizacijos rizikos sumažėjimu. Reikšmingo skirtumo tarp mirtingumo dėl kardiovaskulinių ligų ir mirtingumo dėl visų kitų priežasčių nenustatyta, nors šis tyrimas nebuvo skirtas šio skirtumo nustatymui.

10 lentelė. Evolokumabo poveikis didiesiems kardiovaskuliniams reiškiniams

	Placebas (N = 13 780) n (%)	Evolokumabas (N = 13 784) n (%)	Santykinė rizika ^a (95% PI)	p-vertė ^b
MACE+ (apima MACE, širdies vainikinių arterijų (ŠVA) revaskuliarizaciją arba hospitalizaciją dėl nestabilios krūtinės anginos)	1 563 (11,34)	1 344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
MACE (apima mirtį nuo kardiovaskulinės ligos, MI arba insultą)	1 013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Mirtis nuo kardiovaskulinės ligos	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Mirtingumas dėl visų kitų priežasčių	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
Miokardo infarktas (mirtinas/nemirtinas)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001 ^c
Insultas (mirtinas/nemirtinas) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101 ^c
ŠVA revaskuliarizacija	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001 ^c
Hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

^a Remiantis Cox modeliu, stratifikuotu pagal randomizacijos metu taikytą stratifikaciją, kuri buvo įgyvendinta naudojant interaktyvią balso atsako sistemą (angl. *Interactive voice response system*, IVRS).

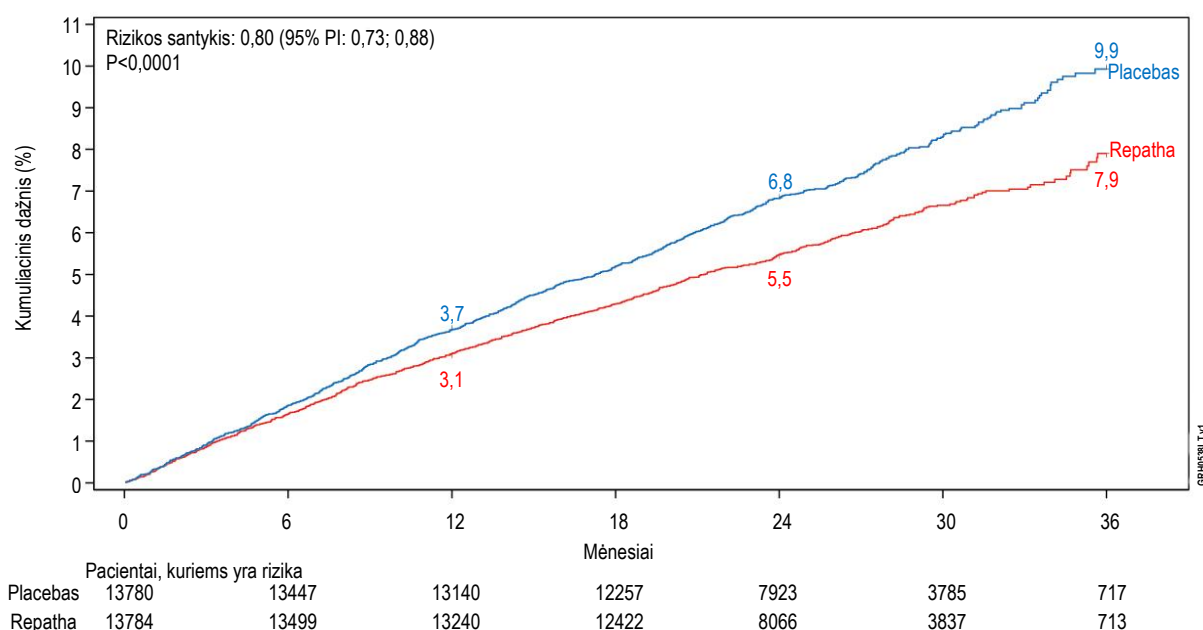
^b Dvipusis *log-rank* tyrimas, stratifikuotas pagal randomizacijos metu taikytą stratifikaciją, kuri buvo įgyvendinta naudojant IVRS.

^c Nominalus reikšmingumas.

^d Gydymo poveikį insultui lėmė išeminio insulto rizikos sumažėjimas, poveikio hemoraginiam arba nenustatytos kilmės insultui nebuvo.

^e Laiko iki hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos vertinimas buvo *ad-hoc*.

1 paveikslas. Laikas iki MACE įvykio (apima mirtį nuo kardiovaskulinės ligos, MI arba insultą); 3 metų Kaplan-Meier kreivė



FOURIER-OLE (1 ir 2 tyrimus) sudarė du atviri, vienos grupės, daugiacentriai, tęstiniai tyrimai, atlikti norint įvertinti ilgalaikį Repatha saugumą, toleravimą ir veiksmingumą pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių liga bei baigusiems FOURIER tyrimą. Į tyrimą įtraukti pacientai vartojo Repatha 140 mg kas 2 savaites arba 420 mg vieną kartą per mėnesį maždaug 5 metus ir tęsė vidutinio (22,2 %) arba didelio intensyvumo (74,8 %) pastovų gydymą statiniais. Iš 5 031 paciento, kurie 1 tyrime gavo bent vieną Repatha dozę, FOURIER tyrime 2 499 pacientai gavo Repatha, o 2 532 pacientai gavo placebą. Iš 1 599 pacientų, kurie 2 tyrime gavo bent vieną Repatha dozę, FOURIER tyrime 854 pacientai gavo Repatha, o 745 pacientai gavo placebą. Pasibaigus 1 ir 2 tyrimams, FOURIER tyrimo pacientams, atsitiktinių imčių būdu atrinktiems į Repatha grupę, bendra Repatha ekspozicija buvo iki 8,4 metų (mediana 85,4 mėn.) ir 8,0 metų (mediana 80,2 mėn.), o pacientams, atsitiktinių imčių būdu atrinktiems į placebo grupę, Repatha ekspozicija buvo iki 5,25 metų (mediana 60,0 mėn.) ir 4,9 metų (mediana 55,1 mėn.) atitinkamai.

Bendrai 1 ir 2 tyrimuose 72,4 % (n = 4 802) pacientų pasiekė žemiausią MTL-C koncentraciją po pradinio lygio < 0,65 mmol/l (25 mg/dl), 87,0 % (n = 5 765) pacientų pasiekė MTL-C koncentraciją < 1,03 mmol/l (40 mg/dl), o 11,9 % (n = 792) pacientų – MTL-C koncentraciją ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl). Pacientų su žema MTL-C koncentracija po pradinio lygio (< 0,65 mmol/l (25 mg/dl) ar < 1,03 mmol/l (40 mg/dl)) atveju bendras sunkių gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 80,0 % pacientams, kurių MTL-C buvo < 0,65 mmol/l (25 mg/dl), ir 82,7 % pacientams, kurių MTL-C buvo < 1,03 mmol/l (40 mg/dl), palyginti su 85,0 % dažniu pacientams, kurių MTL-C buvo ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl). Bendras sunkių gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo 37,7 % pacientams, kurių MTL-C buvo < 0,65 mmol/l (25 mg/dl), ir 40,0 % pacientams, kurių MTL-C buvo < 1,03 mmol/l (40 mg/dl), palyginti su 41,5 % dažniu pacientams, kurių MTL-C buvo ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl).

Vidutinis procentinis MTL-C sumažėjimas, palyginti su pradiniu lygiu, ATT tyrimo laikotarpiu buvo stabilus ir svyravo nuo 53,4 % iki 59,1 % 1 tyrime ir nuo 62,5 % iki 67,2 % 2 tyrime, neatsižvelgiant į pradinę paciento atsitiktinių imčių gydymo grupę FOURIER tyrime. Atrodo, kad tai reiškia mažesnę pacientų, vartojusių Repatha FOURIER ir FOURIER-OLE tyrimuose, jungtinės vertinamosios KV baigties dėl kardiovaskulinės (KV) mirties, miokardo infarkto (MI) ir insulto dažnį, palyginti su pacientais, kurie vartojo placebą FOURIER tyrime ir Repatha FOURIER-OLE tyrimuose.

Apskritai šiuose tyrimuose naujų saugumo duomenų nenustatyta.

Poveikis MTL-C paūmėjus ūminiams koronariniams sindromams (ŪKS)

EVOPACS buvo vienos šalies, daugiacentris, dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas 8 savaičių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo 308 ŪKS sergantys pacientai, kuriems per 24–72 valandas nuo požymių pasireiškimo ligoninėje buvo skirta evolokumabo.

Jei pacientai iki atrankos nebuvo gydomi statinu arba buvo gydomi kitu statinu, išskyrus 40 mg atorvastatino, šis gydymas buvo nutrauktas ir jiems pradėta skirti po 40 mg atorvastatino kartą per parą. Randomizacija buvo stratifikuota pagal tyrimo centrą ir stabilų gydymą statinu ≥ 4 savaites iki įtraukimo į tyrimą. Dauguma tiriamųjų (241 [78 %]) nebuvo stabiliai gydomi statinu ≥ 4 savaites iki atrankos ir dauguma (235 [76 %]) pradžioje nevartojo statino. 4 savaitę 281 (97 %) tiriamasis buvo intensyviai gydomas statinu. Evolokumabas, vartojamas kartą per mėnesį po 420 mg, reikšmingai sumažino MTL-C koncentraciją nuo pradinio lygio po 8 savaičių, lyginant su placebo ($p < 0,001$). Apskaičiuoto MTL-C sumažėjimo vidurkis (SN) nuo pradinio lygio po 8 savaičių buvo 77,1 % (15,8 %) evolokumabo grupėje ir 35,4 % (26,6 %) placebo grupėje su 40,7 % (36,2 %, 45,2 %) mažiausių kvadratų (MK) vidurkio skirtumu (PI 95 %). Pradinio lygio MTL-C reikšmės buvo 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) evolokumabo grupėje ir 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) placebo grupėje. MTL-C sumažėjimas šiame tyrime atitinka ankstesnius tyrimus, kuriuose evolokumabas buvo pridėtas prie stabilaus gydymo lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, kaip parodė gydymo metu šio tyrimo 8 savaitę stebėtas MTL-C lygis (tai atspindi intensyvaus gydymo statinu poveikį pastoviai būsenai abiejose gydymo atšakose), atitinkamai 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) ir 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) evolokumabo ir atorvastatino bei placebo ir atorvastatino grupėse.

Evolokumabo poveikis šioje pacientų populiacijoje atitiko ankstesnių evolokumabo tyrimų, atliktų vykdant jo klinikinio kūrimo programą, rezultatus, o naujų pavojų saugumui nepastebėta.

Kardiovaskulinės rizikos mažinimas suaugusiesiems, kuriems yra didelė KV reiškinių rizika, bet kurie nėra patyrę MI ar insulto

VESALIUS-CV buvo daugiacentris, dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių tyrimas, skirtas įvertinti evolokumabo poveikiui kardiovaskulinėms baigtims, kuriame dalyvavo 12 257 suaugę pacientai (6 129 – evolokumabo grupėje, 6 128 – placebo grupėje), kuriems buvo padidėjusi kardiovaskulinė rizika, tačiau jie dar nebuvo patyrę miokardo infarkto ar insulto. Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kuriems buvo patvirtinta aterosklerozinė kardiovaskulinė liga (ASKVL), įskaitant vainikinių arterijų, smegenų kraujagyslių ar periferinių arterijų ligą, arba, jei tyrimo pradžioje žinoma ASKVL nebuvo patvirtinta, pacientai turėjo sirgti cukriniu diabetu. Pacientams turėjo būti nustatyta MTL-C $\geq 2,3$ mmol/l (≥ 90 mg/dl) arba ne DTL-C $\geq 3,1$ mmol/l (≥ 120 mg/dl), arba ApoB $\geq 1,56$ μ mol/l (≥ 80 mg/dl) ir jiems turėjo būti taikomas stabilus bazinis lipidų koncentraciją mažinantis gydymas. Pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu, santykiu 1:1, suskirstyti vartoti arba evolokumabo injekcijas po oda (po 140 mg kas 2 savaites), arba placebo kas 2 savaites. Stebėjimo trukmės mediana buvo 55,1 mėnesio. Tyrime iki galo dalyvavo iš viso 97,8 % pacientų.

Vidutinis (SN) amžius tyrimo pradžioje buvo 65,4 (6,9) metų, 56,0 % pacientų buvo 65 metų arba vyresni; 42,5 % buvo moterys. Vertinant anksčiau diagnozuotas kardiovaskulines ligas, 45,1 % pacientų sirgo reikšminga vainikinių arterijų liga, 9,9 % – reikšminga aterosklerozine smegenų kraujagyslių liga, 17,4 % – reikšminga periferinių arterijų liga, o 58,1 % sirgo cukriniu diabetu (1,4 % – 1 tipo; 56,8 % – 2 tipo), 32,1 % sirgo didelės rizikos cukriniu diabetu be aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos požymių.

Tarp atrinktų papildomų pradinių padidintos rizikos veiksnių buvo įtrauktas bet koks diabetas arba metabolinis sindromas pacientams, sergantiems vainikinių arterijų, smegenų kraujagyslių ar periferinių arterijų liga (30,2 %), ir MTL-C $\geq 3,36$ mmol/l (≥ 130 mg/dl), ne DTL-C $\geq 4,14$ mmol/l (≥ 160 mg/dl) arba ApoB $\geq 2,3$ μ mol/l (≥ 120 mg/dl) (50,8 %). Tyrimo pradžioje daugumai pacientų buvo taikomas didelio intensyvumo lipidų koncentraciją mažinantis gydymas (72,2 %), o 67,9 % – didelio intensyvumo statinų terapija. Statinų vartojimas buvo užregistruotas 86,8 % pacientų, o ezetimibo vartojimas – 19,9 % pacientų. Dauguma pacientų vartojo bent vieną kitą kardiovaskulinės

grupės vaistinių preparatų, įskaitant trombocitų agregaciją slopinančius vaistus (66,8 %), antikoagulantus (11,6 %), beta adrenoblokatorius (55,1 %), angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius, ARNi arba angiotenzino receptorių blokatorius (74,9 %), SGLT2 inhibitorius (9,7 %) arba GLP-1 receptorių agonistus (5,6 %). MTL-C koncentracijos mediana (Q1, Q3) gydymo pradžioje buvo 3,2 (2,7, 3,9) mmol/l (122,0 [104,0, 149,0] mg/dl).

Evolokumabas reikšmingai sumažino trijų komponentų sudėtinės vertinamosios baigties (laiko iki mirties nuo KV ligos, miokardo infarkto arba išeminio insulto – priklausomai nuo to, kas įvyksta pirmiau) riziką. Trijų komponentų sudėtinės vertinamosios baigties ir kitų kardiovaskulinių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikti toliau 11 lentelėje. Trijų komponentų sudėtinės vertinamosios baigties kumuliacinio dažnio Kaplan-Meier įverčiai pateikti 2 pav. Trijų komponentų sudėtinės vertinamosios baigties rizikos sumažėjimas buvo panašus nepriklausomai nuo lyties, amžiaus, anksčiau atliktos revaskuliarizacijos, diabeto buvimo ar nebuvimo, taip pat pacientams, sergantiems diabetu, bet nesergantiems ASKVL tyrimo pradžioje.

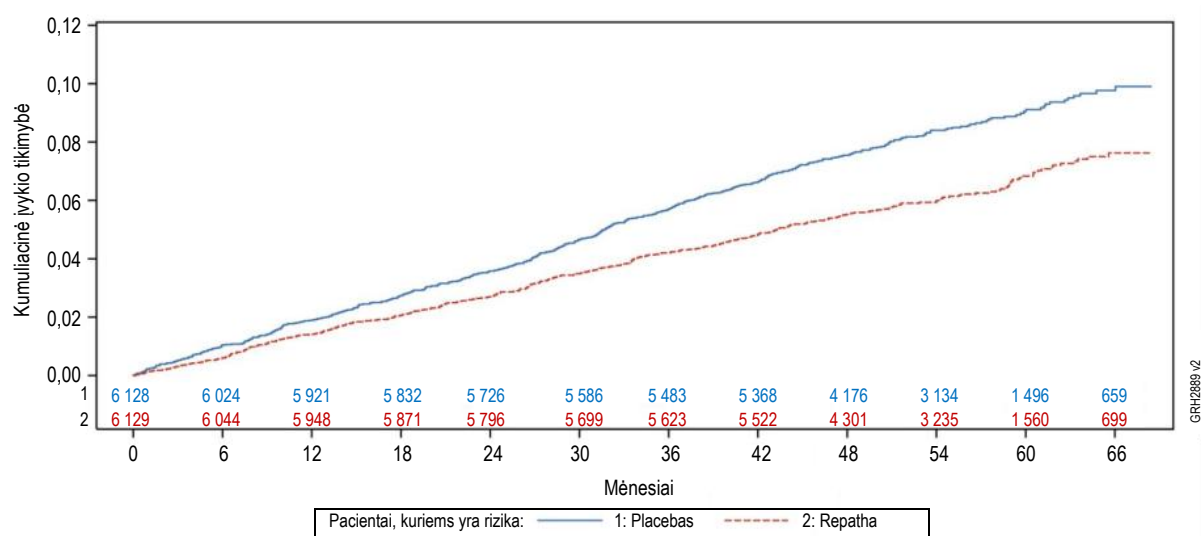
11 lentelė. Gydymo evolokumabu poveikis, lyginant su placebo, pacientams, kuriems yra didelė KV reiškinii rizika, bet kurie nėra patyrę MI ar insulto

	Placebas (N = 6 128) n (%)	Evolokumabas (N = 6 129) n (%)	Santykinė rizika (95 % PI)	p vertė
Trijų komponentų sudėtinė vertinamoji baigtis				
Laikas iki mirties nuo kardiovaskulinės ligos, miokardo infarkto arba išeminio insulto – priklausomai nuo to, kas įvyksta pirmiau	503 (8,21)	374 (6,10)	0,73 (0,64, 0,84)	< 0,001 ^a
Kitos kardiovaskulinės vertinamosios baigtys				
Laikas iki mirties nuo IŠL, miokardo infarkto, išeminio insulto arba bet kokios dėl išemijos būtinos arterijų revaskuliarizacijos – priklausomai nuo to, kas įvyksta pirmiau	907 (14,80)	747 (12,19)	0,81 (0,73, 0,89)	< 0,001 ^a
Laikas iki mirties nuo IŠL, miokardo infarkto arba išeminio insulto – priklausomai nuo to, kas įvyksta pirmiau	443 (7,23)	336 (5,48)	0,75 (0,65, 0,86)	< 0,001 ^a
Laikas iki MI, išeminio insulto arba bet kokios dėl išemijos būtinos arterijų revaskuliarizacijos	834 (13,61)	674 (11,00)	0,79 (0,72, 0,88)	< 0,001 ^a
Laikas iki mirties nuo IŠL, MI arba bet kokios dėl išemijos būtinos arterijų revaskuliarizacijos	819 (13,36)	664 (10,83)	0,79 (0,72, 0,88)	< 0,001 ^a
Laikas iki mirties nuo IŠL arba MI	313 (5,11)	232 (3,79)	0,73 (0,62, 0,87)	< 0,001 ^a
Laikas iki MI	229 (3,74)	149 (2,43)	0,64 (0,52, 0,79)	< 0,001 ^a
Laikas iki bet kokios dėl išemijos būtinos arterijų revaskuliarizacijos	699 (11,41)	561 (9,15)	0,79 (0,70, 0,88)	< 0,001 ^a
Laikas iki mirties nuo IŠL	117 (1,91)	105 (1,71)	0,89 (0,68, 1,16)	0,39
Laikas iki mirties nuo kardiovaskulinės ligos	195 (3,18)	156 (2,55)	0,79 (0,64, 0,98)	0,031
Laikas iki mirties dėl bet kokios priežasties	539 (8,80)	434 (7,08)	0,80 (0,70, 0,91)	< 0,001
Laikas iki išeminio insulto	144 (2,35)	115 (1,88)	0,79 (0,62, 1,01)	0,062

MI = miokardo infarktas; IŠL = išeminė širdies liga.

^a Statistiškai reikšminga.

2 paveikslas. Laikas iki MACE įvykio (apima mirtį nuo kardiovaskulinės ligos, miokardo infarktą arba išeminį insultą); 5,5 metų Kaplan-Meier kreivė



Lipidų rodiklių serijiniai vertinimai buvo atliekami pacientų pogrupiui ($n = 2\,014$), sudarytam atsitiktiniu būdu atrinkus tyrimo centrus ir pacientus. Skirtumas tarp evolokumabo ir placebo pagal MTL-C vidutinį procentinį pokytį nuo tyrimo pradžios iki 48 savaitės buvo 55,3 % (95 % PI: 51,9 %, 58,8 %), o nuo tyrimo pradžios iki 96 savaitės jis buvo 50,9 % (95 % PI: 47,1 %, 54,7 %). 48 savaitę išmatuotų MTL-C verčių mediana (Q1, Q3) buvo atitinkamai 1,2 (0,7, 1,9) mmol/l (44,5 [26,0, 73,0] mg/dl) ir 2,8 (2,2, 3,7) mmol/l (109,0 [86,0, 144,0] mg/dl) evolokumabo ir placebo grupėse.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

Po vienkartinės 140 mg arba 420 mg evolokumabo dozės suleidimo po oda sveikiems suaugusiesiems, vidutinė didžiausia koncentracija kraujo serume susidarė per 3 – 4 dienas. Suvartojus vienkartinę 140 mg dozę po oda $C_{\max}$ vidurkis (SN) buvo 13,0 (10,4) $\mu\text{g/ml}$, o AUC_{last} vidurkis (SN) buvo 96,5 (78,7) $\text{par}\cdot\mu\text{g/ml}$. Suvartojus vienkartinę 420 mg dozę po oda $C_{\max}$ vidurkis (SN) buvo 46,0 (17,2) $\mu\text{g/ml}$, o AUC_{last} vidurkis (SN) buvo 842 (333) $\text{par}\cdot\mu\text{g/ml}$. Trys poodinės 140 mg dozės buvo bioekvivalentiškos vienkartinei 420 mg dozei. Farmakokinetiniai modeliai parodė, kad absoliutus bioprieinamumas vartojant po oda yra 72 %.

Po vienkartinės 420 mg evolokumabo dozės suleidimo į veną, nustatyta, kad, susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, vidutinis (SN) pasiskirstymo tūris yra 3,3 (0,5) l, kas rodo, kad evolokumabo pasiskirstymas audiniuose yra ribotas.

Biotransformacija

Evolokumabas, kaip ir natūralus imunoglobulinas, yra sudarytas tik iš aminorūgščių ir angliavandenių, todėl nėra tikėtina, kad jis būtų šalinamas kepenų metabolizmo pagalba. Tikėtina, kad jo metabolizmas ir šalinimas vyksta imunoglobulinų klirensu būdu, skylančiam į mažus peptidus ir atskiras amino rūgštis.

Eliminacija

Nustatyta, kad evolokumabo efektyvus pusinės eliminacijos laikas yra nuo 11 iki 17 dienų.

Pacientams, sergantiems pirmine hipercholesterolemija arba mišria dislipidemija ir vartojantiems dideles statinų dozes, sisteminė evolokumabo ekspozicija buvo truputį mažesnė nei asmenų, vartojusių mažas ir vidutines statinų dozes (AUC_{last} santykis 0,74 [90 % PI 0,29; 1,9]). Maždaug 20 % klirensu

padidėjimą iš dalies sukelia statinai, didindami PCSK9 koncentraciją, tačiau tai neturi neigiamos įtakos farmakodinaminiam evolokumabo poveikiui lipidams. Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad pacientams, kuriems nustatyta hipercholesterolemija (nešeiminė arba šeiminė hipercholesterolemija) ir vartojantiems statinų, reikšmingų evolokumabo koncentracijos serume skirtumų nėra.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Po vienkartinės 420 mg dozės suleidimo į veną, nustatyta, kad vidutinis (SN) sisteminis klirensas yra 12(2) ml/val. Klinikinių tyrimų metu, kai kartotinės 140 mg ir didesnės dozės buvo leidžiamos po oda 12 savaičių, nustatyta, kad didinant dozę, ekspozicija didėjo proporcingai. Buvo stebėta nuo dviejų iki trijų kartų didesnė mažiausios koncentracijos kraujo serume akumuliacija, leidžiant 140 mg dozes kas 2 savaites (C_{min} (SN) 7,21 (6,6)) ir leidžiant 420 mg dozes kas mėnesį (C_{min} (SN) 11,2 (10,8)), o mažiausia koncentracija serume nusistovėjo po 12 vartojimo savaičių.

Nuo laiko priklausomi serumo koncentracijų pokyčiai per 124 tyrimo savaites nebuvo pastebėti.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Evolokumabo klinikinių tyrimų duomenys neparodė evolokumabo farmakokinetikos skirtumų tarp pacientų, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientų, kurių inkstų funkcija nesutrikusi.

Klinikinio tyrimo su 18 pacientų, kurių inkstų funkcija arba buvo normali (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] ≥ 90 ml/min./1,73 m², n = 6), arba labai sutrikusi (aGFG 15–29 ml/min./1,73 m², n = 6), arba kurie sirgo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) ir kuriems buvo taikoma hemodializė (n = 6), duomenimis neprisijungusio evolokumabo ekspozicija, apskaičiuota pagal C_{max} , po vienkartinės 140 mg dozės į poodį, sumažėjo 30 % pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo sunkus, ir 45 % pacientams, kurie sirgo GSIL ir kuriems buvo taikoma hemodializė. Pagal AUC_{last} ekspozicija sumažėjo maždaug 24 % pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir maždaug 45 % GSIL sergantiems ir hemodializuojamiems pacientams. Tikslus farmakokinetikos (FK) skirtumų mechanizmas nežinomas, tačiau šių skirtumų nebuvo galima paaiškinti kūno masės skirtumais. Interpretuojant rezultatus reikia atsižvelgti į tokius veiksnius kaip mažas imties dydis ir dideli rezultatų skirtumai, lyginant atskirus tiriamuosius. Evolokumabo farmakodinamika ir saugumas sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu ir GSIL sergantiems pacientams buvo panašūs kaip pacientams, kurių inkstų funkcija normali, ir kliniškai reikšmingų MTL-C sumažėjimo skirtumų nebuvo. Todėl pacientams, kurie serga sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu arba GSIL ir yra hemodializuojami, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal Child-Pugh), dozės koreguoti nereikia. Po vienkartinės 140 mg poodinės evolokumabo dozės buvo tirti 8 pacientai, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, 8 pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir 8 sveiki asmenys. Nustatyta, kad evolokumabo ekspozicija buvo maždaug 40 – 50 % mažesnė lyginant su sveikais asmenimis. Tačiau pradinė PCSK9 koncentracija, PCSK9 neutralizacijos laipsnis ir laikas buvo panašūs lengvą arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą turintiems pacientams ir sveikiems asmenims. Tai nulėmė, jog absoliutaus MTL-C koncentracijos sumažėjimo mastas ir laikas buvo panašūs. Evolokumabas netirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal Child-Pugh) (žr. 4.4 skyrių).

Kūno svoris

Populiacijos farmakokinetikos analizėje kūno svoris buvo reikšmingas kintamasis, turintis įtakos mažiausiai evolokumabo koncentracijai, tačiau neturintis įtakos MTL-C koncentracijos mažėjimui. Kartotiniai kas 2 savaites leidžiant po oda 140 mg dozes, po 12 savaičių mažiausia koncentracija buvo 147 % didesnė 69 kg sveriantiems pacientams ir 70 % mažesnė 93 kg sveriantiems pacientams nei

tipiniams 81 kg kūno svorio asmenims. Kūno svorio įtaka buvo mažesnė, kai kartotinai po oda kartą per mėnesį buvo leidžiamos 420 mg evolokumabo dozės.

Kitos ypatingos populiacijos

Populiacijos farmakokinetikos analizė rodo, kad pagal amžių, rasę ir lytį dozės koreguoti nereikia. Kūno svoris turi įtakos evolokumabo farmakokinetikai, tačiau reikšmingo poveikio mažinant MTL-C koncentraciją neturi. Todėl pagal kūno svorį dozės koreguoti nereikia.

Repatha farmakokinetika buvo įvertinta 103 vaikų populiacijos pacientams nuo ≥ 10 iki < 18 metų, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolemija (HAUSER-RCT). Suleidus 420 mg Repatha po oda kartą per mėnesį, vidutinė (SN) mažiausia koncentracija serume 12 savaitę, 22 savaitę ir 24 savaitę buvo atitinkamai 22,4 (14,7) mkg/ml, 64,9 (34,4) mkg/ml ir 25,8 (19,2) mkg/ml. Repatha farmakokinetika buvo įvertinta 12 vaikų populiacijos pacientų nuo ≥ 10 iki < 18 metų, sergančių homozigotine šeimine hipercholesterolemija (HAUSER-OLE). Suleidus 420 mg Repatha po oda kartą per mėnesį, vidutinė (SN) mažiausia koncentracija serume 12 savaitę ir 80 savaitę buvo atitinkamai 20,3 (14,6) mkg/ml ir 17,6 (28,6) mkg/ml.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Evolokumabas nebuvo kancerogeniškas žiurkėnams, esant žymiai didesnei ekspozicijai nei pacientų, vartojančių 420 mg evolokumabo dozę kartą per mėnesį. Mutageninis evolokumabo poveikis nebuvo tirtas.

Esant ekspozicijai, žymiai didesnei nei pacientų, vartojančių 420 mg evolokumabo dozę kartą per mėnesį, poveikio žiurkėnų ir *cynomolgus* beždžionių patelių ir patinėlių vaisingumui nepastebėta.

Esant ekspozicijai, žymiai didesnei nei pacientų, vartojančių 420 mg evolokumabo dozę kartą per mėnesį, poveikio *cynomolgus* beždžionių embriono, vaisiaus ir postnataliniam (iki 6 mėnesių) vystymuisi nepastebėta.

Esant ekspozicijai, žymiai didesnei nei pacientų, vartojančių 420 mg evolokumabo dozę kartą per mėnesį, nepageidaujamo poveikio žiurkėnams (iki 3 mėnesių) ir *cynomolgus* beždžionėms (iki 6 mėnesių), nepastebėta, išskyrus sumažėjusį nuo T ląstelių priklausomą antikūnų atsaką *cynomolgus* beždžionėms, kurios buvo imunizuotos moliuskų hemocianinu (KLH; angl. *Keyhole limpet haemocyanin*) po to, kai 3 mėnesius prieš tai buvo leidžiamas evolokumabas. Šiuose tyrimuose buvo nustatytas tikėtinas farmakologinis MTL-C ir bendro cholesterolio kiekio sumažėjimas, kuris buvo grįžtamas nutraukus gydymą.

Esant ekspozicijai, žymiai didesnei nei pacientų, vartojančių 420 mg evolokumabo dozę kartą per mėnesį, *cynomolgus* beždžionėms papildomai 3 mėnesius duodant rozuvastatino, nepageidaujamo poveikio nepastebėta. MTL-C ir bendro cholesterolio kiekio sumažėjimas buvo labiau išreikštas nei stebėta anksčiau vien tik su evolokumabu ir buvo grįžtamas nutraukus gydymą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Prolinas
Ledinė acto rūgštis
Polisorbatas 80
Natrio hidroksidas (pH reguliavimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

3 metai.

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

3 metai.

Repatha 420 mg injekcinis tirpalas užtaise

2 metai.

Išėjus iš šaldytuvo, Repatha galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) gamintojo dėžutėje ir suvartoti per 1 mėnesį.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Repatha 420 mg injekcinis tirpalas užtaise

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Vienas ml tirpalo vienkartiniam užpildytame švirkšte, pagamintame iš I tipo stiklo, su nerūdijančio plieno 27 dydžio adata.

Užpildyto švirkšto adatos dangtelis yra pagamintas iš sausos natūralios gumos (latekso darinio, žr. 4.4 skyrių).

Pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas.

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Vienas ml tirpalo vienkartiniam užpildytame švirkštiklyje, pagamintame iš I tipo stiklo, su nerūdijančio plieno 27 dydžio adata.

Pakuotėje yra vienas, du, trys užpildyti švirkštikliai arba sudėtinės pakuotės, kuriose yra 6 (3 pakuotės po 2) užpildyti švirkštikliai.

Repatha 420 mg injekcinis tirpalas užtaise

3,5 ml tirpalo vienkartiniam užtaise, pagamintame iš ciklinio olefino polimero su elastomero pertvara ir stūmokliu (su vaistiniu preparatu besiliečiančios medžiagos) bei dervos dangteliu. Užpildyto užtaiso sudėtyje yra teleskopinė sraigtinė priemonė. Surinktas užtaisas yra supakuotas kartu su vartojimo priemone. Vartojimo priemonėje skysčio tekėjimo kanalą sudaro nerūdijantis plienas ir polivinilchloridas be dietilheksilftalato (DEHP) ir nerūdijančio plieno 29 dydžio adata. Vartojimo priemonės sudėtyje yra sidabro oksido ir cinko baterijos bei adhezinis pleistras, pagamintas iš poliesterio juostelės ir akrilo klijų. Vartojimo priemonė yra skirta naudoti tik su 3,5 ml surinktu užpildytu užtaisu.

Pakuotėje yra vienas užtaisas/ automatinis mini dozatorius arba sudėtinė trijų (3×1) užtaisų/ automatinių mini dozatorių pakuotė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojant tirpalą reikia apžiūrėti. Jei tirpale yra dalelių, jis drumstas ar pakitusi jo spalva, tirpalo vartoti negalima. Norint išvengti nemalonaus pojūčio injekcijos vietoje, prieš injekciją reikia leisti vaistiniam preparatui sušilti iki kambario temperatūros (iki 25 °C). Reikia suleisti visą turinį.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

EU/1/15/1016/001 – 1 užpildytas švirkštas

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/15/1016/002 - 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/15/1016/003 - 2 užpildyti švirkštikliai

EU/1/15/1016/004 - 3 užpildyti švirkštikliai

EU/1/15/1016/005 - 6 (3×2) užpildyti švirkštikliai (sudėtinė pakuotė)

Repatha 420 mg injekcinis tirpalas užtaise

EU/1/15/1016/006 - 1 užtaisas pakuotėje kartu su automatinio mini dozatoriumi

EU/1/15/1016/007 – 3 (3×1) užtaisai pakuotėje kartu su automatiniais mini dozatoriais (sudėtinė pakuotė)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. liepos 17 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. balandžio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI
IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

Amgen Manufacturing Limited LLC
Road 31 km 24.6
Juncos
Puerto Rico, 00777
Jungtinės Amerikos Valstijos

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
evolocumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml tirpalo yra 140 mg evolokumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Prolinas, ledinė acto rūgštis, polisorbato 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.
1 užpildytas švirkštas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Sudėtyje yra latekso. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1016/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Repatha 140 mg švirkštas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas
evolocumabum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Amgen Europe B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Repatha 140 mg injekcija
evolocumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
evolocumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviena užpildytame švirkštiklyje 1 ml tirpalo yra 140 mg evolokumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Prolinas, ledinė acto rūgštis, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1 SureClick užpildytas švirkštiklis.

2 SureClick užpildyti švirkštikliai.

3 SureClick užpildyti švirkštikliai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Repatha 140 mg švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (su mėlynuoju langeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
evolocumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 ml tirpalo yra 140 mg evolokumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Prolinas, ledinė acto rūgštis, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

Sudėtinė pakuotė: 6 SureClick užpildyti švirkštikliai (3 pakuotės po 2).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1016/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Repatha 140 mg švirkštiklis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDINĖ DĖŽUTĖ (be mėlynojo langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
evolocumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 1 ml tirpalo yra 140 mg evolokumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Prolinas, ledinė acto rūgštis, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

2 SureClick užpildyti švirkštikliai. Sudėtinės pakuotės komponentų atskirai parduoti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/15/1016/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Repatha 140 mg švirkštiklis

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Repatha 140 mg injekcija
evolocumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

AUTOMATINIO MINI DOZATORIAUS KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repatha 420 mg injekcinis tirpalas užtaise
evolocumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užtaise 3,5 ml tirpalo yra 420 mg evolokumabo (120 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Prolinas, ledinė acto rūgštis, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1 užtaisas ir automatinis mini dozatorius.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1016/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Repatha 420 mg užtaisas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ (su mėlynuoju langeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repatha 420 mg injekcinis tirpalas užtaise
evolocumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užtaise 3,5 ml tirpalo yra 420 mg evolokumabo (120 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Prolinas, ledinė acto rūgštis, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

Sudėtinė pakuotė: 3 (3 pakuotės po 1) užtaisai ir automatiniai mini dozatoriai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/15/1016/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Repatha 420 mg užtaisas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDINĖ DĖŽUTĖ (be mėlynojo langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repatha 420 mg injekcinis tirpalas užtaise
evolocumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užtaise 3,5 ml tirpalo yra 420 mg evolokumabo (120 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Prolinas, ledinė acto rūgštis, polisorbatas 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1 užtaisas ir automatinis mini dozatorius. Sudėtinės pakuotės komponentų atskirai parduoti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/15/1016/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Repatha 420 mg užtaisas

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽTAISO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Repatha 420 mg injekcija
evolocumabum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte evolokumabas (*evolocumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Įspėjimai ir instrukcijos šiame dokumente yra skirti vaistą vartojančiam asmeniui. Jeigu esate vienas iš tėvų ar prižiūrintis asmuo, atsakingas už tai, kad kitas asmuo, pvz., vaikas, vartotų vaistą, turite taikyti šią informaciją atitinkamai.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Repatha ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Repatha
3. Kaip vartoti Repatha
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Repatha
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Repatha ir kam jis vartojamas

Kas yra Repatha ir kaip jis veikia

Repatha yra vaistas, kuris mažina „blogą“ cholesterolio, tam tikro riebalų, koncentraciją kraujyje.

Repatha sudėtyje yra veikliosios medžiagos evolokumabo, monokloninio antikūno (specialios rūšies baltymo, kuris jungiasi prie tikslinės medžiagos organizme). Evolokumabas jungiasi prie medžiagos, vadinamos PCSK9, kuri veikia kepenų gebėjimą paimti cholesterolį. Prisijungdamas prie PCSK9 ir jį neutralizuodamas, vaistas padidina į kepenis patenkančio cholesterolio kiekį ir taip mažina cholesterolio koncentraciją kraujyje.

Kam vartojamas Repatha

Repatha vartojamas papildomai kartu su cholesterolį mažinančia dieta, jei:

- esate suaugęs ir Jūsų kraujyje yra padidėjusi cholesterolio koncentracija (pirminė hipercholesterolemija (heterozigotinė šeiminė ir nešeiminė) arba mišri dislipidemija). Jis vartojamas:
 - kartu su statiniais arba kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, jei vartojamos didžiausios statinų dozės nepakankamai sumažina cholesterolio koncentraciją;
 - vienas arba derinyje su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, kai gydymas statiniais neveiksmingas arba statinų vartoti negalima;
- esate 10 metų vaikas arba vyresnis asmuo, kuriam cholesterolio koncentracija kraujyje yra padidėjusi dėl paveldimų priežasčių (heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, arba HeŠH). Vartojamas atskirai arba kartu su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais;

- skiriamas suaugusiems arba 10 metų ir vyresniems vaikams, kuriems cholesterolio koncentracija kraujyje yra padidėjusi dėl paveldimų priežasčių (homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, arba HoSH). Vartojamas kartu su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais;
- esate suaugęs ir Jūsų kraujyje yra padidėjusi cholesterolio koncentracija, ir jau sergate ateroskleroze širdies ir kraujagyslių liga arba yra didelė rizika patirti kardiovaskulinį reiškinį. Jis vartojamas:
 - kartu su statinais arba kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, jei vartojamos didžiausios statinų dozės nepakankamai sumažina cholesterolio koncentraciją;
 - vienas arba derinyje su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, kai gydymas statinais neveiksmingas arba statinų vartoti negalima.

Repatha skiriamas pacientams, kuriems vien tik cholesterolį mažinančios dietos nepakanka sureguliuoti cholesterolio koncentraciją. Vartojant šio vaisto reikia laikytis cholesterolį mažinančios dietos. Pacientams, turintiems didelę kardiovaskulinio reiškinio riziką, Repatha gali padėti apsaugant nuo širdies priepuolio, insulto, tam tikrų širdies procedūrų metu, kai siekiama atstatyti sutrikusį kraujo tekėjimą į širdį, atsiradusį dėl riebalinių sancaupų susidarymo Jūsų arterijose (dar vadinama ateroskleroze kardiovaskuline [širdies ir kraujagyslių] liga).

2. Kas žinotina prieš vartojant Repatha

Repatha vartoti negalima jeigu yra alergija evolokumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Repatha, jei sergate kepenų liga.

Stiklinio užpildyto švirkšto adatos dangtelis yra pagamintas iš sausos natūralios gumos (latekso darinio), kuri gali sukelti sunkias alergines reakcijas.

Siekiant pagerinti šio vaisto atsekamumą, gydytojas arba vaistininkas turi užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį Jūsų paciento byloje (ligos istorijoje). Taip pat galite pasižymėti šią informaciją, jei kas nors prašytų jos ateityje.

Vaikams ir paaugliams

Buvo ištirtas 10 metų ir vyresnių vaikų, gydytų nuo heterozigotinės arba homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos, Repatha vartojimas.

Repatha vartojimas vaikų, jaunesnių nei 10 metų, neištirtas.

Kiti vaistai ir Repatha

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Repatha vartojimas nėščioms moterims netirtas. Nežinoma, ar Repatha pakenktų vaisiui (vaikui iki gimimo).

Nežinoma, ar Repatha patenka į motinos pieną.

Jei žindote arba planuojate žindyti, svarbu apie tai pasakyti gydytojui. Atsižvelgdamas į žindymo naudą kūdikiui ir Repatha vartojimo naudą motinai, gydytojas padės apsispręsti, ar nutraukti žindymą, ar Repatha vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus Repatha neveikia arba poveikis nereikšmingas.

Repatha sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Repatha sudėtyje yra prolino

Kiekviename 140 mg/ml evolokumabo 1,0 ml yra 25 mg prolino. Prolinas gali būti kenksmingas sergantiems hiperprolinemija, reta genetinė liga, kuria sergant prolinas kaupiasi organizme. Jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) nustatyta hiperprolinemija, Jums (ar Jūsų vaikui) šio vaisto vartoti negalima, nebent tai patarė gydytojas.

3. Kaip vartoti Repatha

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė priklauso nuo esamos ligos:

- pirminei hipercholesterolijai ir mišriai dislipidemijai gydyti suaugusiesiems dozė yra 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kartą per mėnesį;
- 10 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolijai, dozė yra 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kas mėnesį;
- homozigotinei šeiminei hipercholesterolijai gydyti suaugusiesiems ir 10 metų bei vyresniems vaikams rekomenduojama pradinė dozė yra 420 mg kartą per mėnesį. Po 12 savaičių gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 420 mg kas dvi savaites. Jeigu Jums taikoma aferezė, į dializę panaši procedūra, kai iš kraujo pašalinami cholesterolis ir kiti riebalai, siekiant suderinti gydymą su aferezės grafiku, gydytojas gali nuspręsti pradėti gydymą 420 mg doze, skiriama kas dvi savaites.
- suaugusiesiems, sergantiems aterosklerozine širdies ir kraujagyslių liga arba turintiems didelę riziką patirti kardiovaskulinį reiškinį, dozė yra 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kartą per mėnesį.

Repatha leidžiamas po oda (poodinės injekcijos).

Jei gydytojas paskiria 420 mg dozę, Jūs turite naudoti tris užpildytus švirkštus, nes kiekviename užpildytame švirkšte yra tik 140 mg vaisto. Švirkštams pasiekus kambario temperatūrą, visas injekcijas reikia atlikti per 30 minučių.

Jeigu gydytojas nuspręs, kad Repatha galite susileisti pats arba tai gali atlikti Jūsų slaugytojas, Jūs būsite apmokyti kaip teisingai paruošti ir susileisti Repatha. Nebandykite patys suleisti Repatha, kol gydytojas ar slaugytojas neparodė, kaip teisingai tą padaryti.

Detalesnę informaciją apie teisingą Repatha laikymą, paruošimą ir injekcijų atlikimą namuose rasite šio pakuotės lapelio pabaigoje esančiame skyriuje „Naudojimo instrukcija“.

Prieš pradėdami vartoti Repatha, turite pradėti laikytis cholesterolio koncentraciją mažinančios dietos. Jūs turite laikytis šios cholesterolį mažinančios dietos kol vartojate Repatha.

Jei gydytojas paskyrė Repatha vartoti su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, laikykitės gydytojo nurodymų, kaip juos vartoti kartu. Tokiu atveju taip pat perskaitykite konkretaus vaisto pakuotės lapelyje esančias instrukcijas.

Ką daryti pavartojus per didelę Repatha dozę?

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Repatha

Praleidus dozę, suleiskite ją iškart kai tik galėsite. Tada kreipkitės gydytoją ir jis pasakys, kada leisti kitą dozę. Tiksliai laikykitės gydytojo nustatyto naujo grafiko.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Gripo simptomai (aukšta temperatūra, gerklės skausmas, sloga, kosulys ir šaltkrėtis)
- Persalimo simptomai, tokie kaip sloga, gerklės skausmas, sinusų infekcijos (nazofaringitas arba viršutinių kvėpavimo takų infekcijos)
- Šleikštulys (pykinimas)
- Nugaros skausmas
- Sąnarių skausmas (artralgija)
- Raumenų skausmas
- Injekcijos vietos reakcijos, tokios kaip kraujosruvos, paraudimas, kraujavimas, skausmas arba patinimas
- Alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimą
- Galvos skausmas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Dilgėlinė, raudoni niežtintys odos mazgeliai (urtikarija)
- Gripo pobūdžio simptomai

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Veido, burnos, liežuvio ar ryklės tinimas (angioneurozinė edema)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Repatha

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš injekciją užpildytą švirkštą galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C). Dėl to injekcija bus malonesnė. Išėmus iš šaldytuvo, Repatha galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) gamintojo pakuotėje ir suvartoti per 1 mėnesį.

Pastebėjus, kad pasikeitusi tirpalo spalva, jame yra gabalėlių ar dribsnių pavidalo nuosėdų, ar spalvotų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis.

Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Repatha sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra evolokumabas. Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml tirpalo yra 140 mg evolokumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra prolinas, ledinė acto rūgštis, polisorbatai 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Repatha išvaizda ir kiekis pakuotėje

Repatha yra skaidrus ar opalescencinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, praktiškai be dalelių.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas vienkartinio naudojimo užpildytas švirkštas.

Registruotojas ir gamintojas

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

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Gamintojas

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

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 S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +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 4220606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

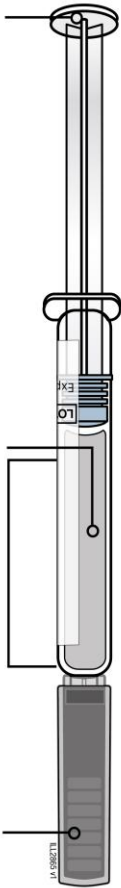
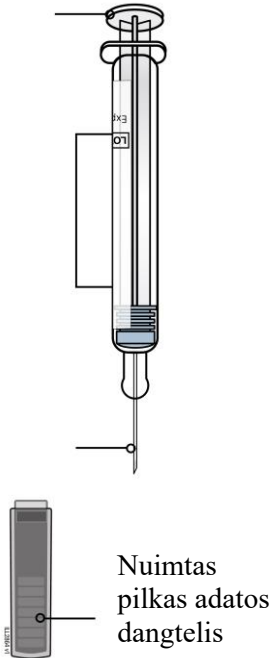
Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Naudojimo instrukcija:
 Repatha vienkartinio naudojimo užpildytas švirkštas

Dalių aprašymas	
Prieš vartojimą	Po vartojimo
Švirkšto stūmoklis  Vaistas Švirkšto cilindras Uždėtas pilkas adatos dangtelis	Panaudoto švirkšto stūmoklis  Panaudoto švirkšto cilindras Panaudota adata Nuimtas pilkas adatos dangtelis
	Adata yra viduje.

Svarbu

Prieš vartojant Repatha vienkartinio naudojimo užpildytą švirkštą, perskaitykite šią svarbią informaciją.

- **Nebandykite** suleisti injekcijos, kol neperskaitėte visos šios naudojimo instrukcijos ir jos nesupratote.
Negalima užšaldyti Repatha užpildyto švirkšto arba vartoti tą, kuris anksčiau buvo užšaldytas.
- **Negalima** naudoti Repatha užpildyto švirkšto, jei pakuotė atidaryta arba pažeista.
- **Negalima** naudoti Repatha užpildyto švirkšto, jei jis buvo numestas ant kieto paviršiaus. Švirkšto dalis gali lūžti, net jei lūžio vietos nesimato. Naudokite naują Repatha užpildytą švirkštą.
- **Negalima** nuimti pilko adatos dangtelio nuo Repatha užpildyto švirkšto, kol nebūsate pasiruošęs atlikti injekcijos.

1 etapas: Paruošimas

A Išimkite Repatha užpildyto švirkšto dėžutę iš šaldytuvo ir palikite 30 minučių.

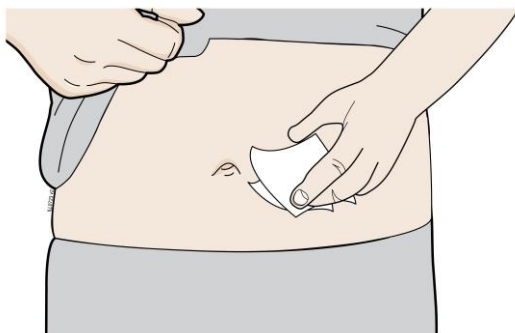
Prieš injekciją palaukite 30 minučių, kol dėžutėje esantis užpildytas švirkštas natūraliai pasieks kambario temperatūrą.

Patikrinkite, ar ant dėžutės užrašytas pavadinimas Repatha.

- **Negalima** bandyti kitaip sušildyti Repatha užpildyto švirkšto, pavyzdžiui, karštu vandeniu ar mikrobangų krosnelėje.
- **Negalima** palikti Repatha užpildyto švirkšto tiesioginėje saulės šviesoje.
- **Negalima** kratyti Repatha užpildyto švirkšto.

B	Surinkite visas injekcijai reikalingas priemones.
Muilu ir vandeniu kruopščiai nusiplaukite rankas. Ant švaraus, patogaus, plokščio darbinio paviršiaus pasidėkite: • vieną dėkle esantį Repatha užpildytą švirkštą; • spiritines servetėles; • medvilninį tamponą arba marlinį tvarstį; • pleistrą; • aštrių atliekų konteinerį. • Negalima naudoti Repatha užpildyto švirkšto, jei pasibaigęs ant dėžutės nurodytas tinkamumo laikas.	

C	Pasirinkite injekcijos vietą.
Žastas Pilvo sritis (pilvas) Šlaunis Galite rinktis: • šlaunį; • pilvo sritį (pilvą), išskyrus 5 cm sritį apie bambą; • išorinę žasto sritį (tik tuomet, jeigu injekciją Jums atlieka kitas asmuo). • Negalima rinktis srities, kur oda yra jautri, yra kraujosruvų, oda paraudusi arba sukietėjusi. Venkite atlikti injekcijas į sritis, kuriose yra randų arba strijų. ! Keiskite injekcijos vietą kiekvieną kartą, kai atliekate injekcijas. Jei leidžiatės injekciją į tą pačią sritį, įsitikinkite, kad tai ne ta pati vieta, į kurią leidotės praeitą kartą.	

D Nuvalykite injekcijos vietą.

Spiritine servetėle nuvalykite injekcijos vietą. Leiskite odai nudžiūti prieš atliekant injekciją.

- **Negalima** vėl liesti šios vietos prieš atliekant injekciją.

E Išimkite užpildytą švirkštą iš dėklo.

Apverskite dėklą



Švelniai paspauskite



Išimant:

- nuplėškite nuo dėklo popierinį dangalą;
- paimkite dėklą į ranką;
- apverskite dėklą, švelniai spustelkite per dėklo nugarėlės vidurį ir švirkštas iš dėklo atsidurs Jūsų delne;
- jei užpildytas švirkštas neišsiima iš dėklo, švelniai paspauskite dėklo nugarėlę.
- **Negalima** suimti ir traukti užpildytą švirkštą už švirkšto stūmoklio ar pilko adatos dangtelio. Tai gali pažeisti švirkštą.
- **Negalima** nuimti pilko adatos dangtelio nuo užpildyto švirkšto, kol nesate pasiruošęs atlikti injekciją.



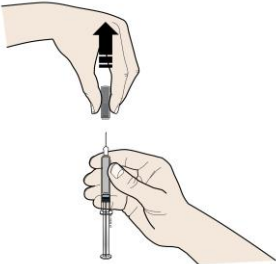
Visada laikykite užpildytą švirkštą už švirkšto cilindro.

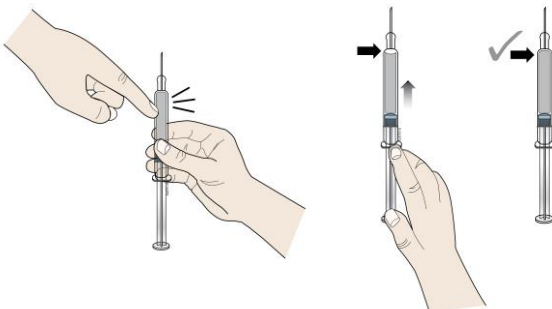
F	Apžiūrėkite vaistą ir švirkštą.			
	Švirkšto stūmoklis	Švirkšto cilindras	Švirkšto etiketė su tinkamumo laiku	Uždėtas pilkas adatos dangtelis

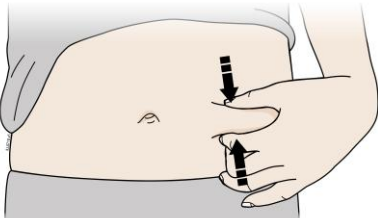
Vaistas

Visada laikykite užpildytą švirkštą už švirkšto cilindro.
Įsitikinkite, kad:

- užpildyto švirkšto etiketėje yra Repatha pavadinimas;
- vaistas užpildytame švirkšte yra skaidrus ir bespalvis arba švelniai gelsvas.
- **Negalima** naudoti užpildyto švirkšto, jeigu bet kuri užpildyto švirkšto dalis yra įtrūkusi arba lūžusi.
- **Negalima** naudoti užpildyto švirkšto, jeigu nėra pilko adatos dangtelio arba jis uždėtas nesaugiai.
- **Negalima** naudoti užpildyto švirkšto, jeigu, pasikeitusi vaisto spalva, jame yra gabalėlių ar dribsnių pavidalo nuosėdų, ar spalvotų dalelių.
- **Negalima** naudoti užpildyto švirkšto, jeigu pasibaigęs užpildyto švirkšto tinkamumo laikas.

2 etapas: Pasiruoškite	
A	Atsargiai nuimkite adatos dangtelį patraukdami jį tiesiai ir laikydami toliau nuo savęs. Nelaikykite nuimto pilko adatos dangtelio ilgiau kaip 5 minutes. Vaistas gali išdžiūti.
1.	2.
 Ant adatos galiuko pamatyti vaisto lašą yra normalu.	 Dangtelį nedelsiant išmeskite į aštrių atliekų konteinerį.
• Negalima sukti arba lankstyti pilko adatos dangtelio. Tai gali pažeisti adatą. • Negalima vėl uždėti pilko adatos dangtelio ant užpildyto švirkšto.	

B	Pašalinkite oro burbuliukus / tarpus.
Repatha užpildytame švirkšte galite pastebėti oro burbuliukų/ tarpų. Jei pastebite oro burbuliukų/ tarpų: • laikykite užpildytą švirkštą adata aukšty; • švelniai pirštais patapšnokite švirkšto stūmoklį, kad oro burbuliukai/ tarpai pakiltų iki švirkšto viršūnės; • lėtai ir švelniai spustelkite stūmoklį, kad oras išeitų iš užpildyto švirkšto. Darykite tai atsargiai, kad neištekėtų vaistas.	
	
• Negalima liesti švirkšto adatos.	

C	SUIMKITE odą injekcijos vietoje, kad susidarytų tvirtas paviršius.
 Odą suimkite tvirtai tarp nykščio ir pirštų, kad susidarytų apie 5 centimetrų (2 colių) pločio raukšlė. ! Svarbu, kad injekcijos metu odą laikytumėte suėmę į raukšlę.	

3 etapas: Atlikite injekciją	
A	Laikykite odą SUIMTĄ. Įbeskite adatą į odą 45 arba 90 laipsnių kampu.
Įbedant adatą negalima laikyti pirštų ant stūmoklio.	
B	Lėtai ir tolygiai STUMKITE stūmoklį kol švirkštas ištuštės.
C	Tai atlikus, ATITRAUKITE nykštį ir švelniai patraukite švirkštą nuo odos.
Negalima uždėti pilko adatos dangtelio ant panaudoto švirkšto.	

4 etapas: Pabaiga	
A	Nedelsiant išmeskite panaudotą švirkštą į aštrių atliekų konteinerį. Kaip tinkamai išmesti vaistus, klauskite sveikatos priežiūros specialisto. Gali būti vietinių reikalavimų atliekų tvarkymui. • Negalima panaudoto švirkšto naudoti dar kartą. • Negalima vartoti panaudotame švirkšte esančio vaisto likučio. • Negalima švirkšto arba aštrių atliekų konteinerio rūšiuoti perdirbimui arba išmesti juos su buitinėmis atliekomis. Laikykite panaudotą švirkštą ir aštrių atliekų konteinerį vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
B	Apžiūrėkite injekcijos vietą. Jei yra kraujo, prie injekcijos vietos prispauskite medvilninį tamponą arba marlinį tvarstį. Jei reikia, užklijuokite pleistrą. • Negalima trinti injekcijos vietos.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Repatha 140 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje evolokumabas (*evolocumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Įspėjimai ir instrukcijos šiame dokumente yra skirti vaistą vartojančiam asmeniui. Jeigu esate vienas iš tėvų ar prižiūrintis asmuo, atsakingas už tai, kad kitas asmuo, pvz., vaikas, vartotų vaistą, turite taikyti šią informaciją atitinkamai.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Repatha ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Repatha
3. Kaip vartoti Repatha
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Repatha
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Repatha ir kam jis vartojamas

Kas yra Repatha ir kaip jis veikia

Repatha yra vaistas, kuris mažina „blogą“ cholesterolio, tam tikro riebalų, koncentraciją kraujyje.

Repatha sudėtyje yra veikliosios medžiagos evolokumabo, monokloninio antikūno (specialios rūšies baltymo, kuris jungiasi prie tikslinės medžiagos organizme). Evolokumabas jungiasi prie medžiagos, vadinamos PCSK9, kuri veikia kepenų gebėjimą paimti cholesterolį. Prisijungdamas prie PCSK9 ir jį neutralizuodamas, vaistas padidina į kepenis patenkančio cholesterolio kiekį ir taip mažina cholesterolio koncentraciją kraujyje.

Kam vartojamas Repatha

Repatha vartojamas papildomai kartu su cholesterolį mažinančia dieta, jei:

- esate suaugęs ir Jūsų kraujyje yra padidėjusi cholesterolio koncentracija (pirminė hipercholesterolemija (heterozigotinė šeiminė ir nešeiminė) arba mišri dislipidemija). Jis vartojamas:
 - kartu su statiniais arba kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, jei vartojamos didžiausios statinų dozės nepakankamai sumažina cholesterolio koncentraciją;
 - vienas arba derinyje su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, kai gydymas statiniais neveiksmingas arba statinų vartoti negalima.
- esate 10 metų vaikas arba vyresnis asmuo, kuriam cholesterolio koncentracija kraujyje yra padidėjusi dėl paveldimų priežasčių (heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, arba HeŠH). Vartojamas atskirai arba kartu su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais;

- skiriamas suaugusiems arba 10 metų ir vyresniems vaikams, kuriems cholesterolio koncentracija kraujyje yra padidėjusi dėl paveldimų priežasčių (homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, arba HoSH). Vartojamas kartu su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais;
- esate suaugęs ir Jūsų kraujyje yra padidėjusi cholesterolio koncentracija, ir jau sergate ateroskleroze širdies ir kraujagyslių liga arba yra didelė rizika patirti kardiovaskulinį reiškinį. Jis vartojamas:
 - kartu su statinais arba kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, jei vartojamos didžiausios statinų dozės nepakankamai sumažina cholesterolio koncentraciją;
 - vienas arba derinyje su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, kai gydymas statinais neveiksmingas arba statinų vartoti negalima.

Repatha skiriamas pacientams, kuriems vien tik cholesterolį mažinančios dietos nepakanka sureguliuoti cholesterolio koncentraciją. Vartojant šio vaisto reikia laikytis cholesterolį mažinančios dietos. Pacientams, turintiems didelę kardiovaskulinio reiškinio riziką, Repatha gali padėti apsaugant nuo širdies priepuolio, insulto, tam tikrų širdies procedūrų metu, kai siekiama atstatyti sutrikusį kraujo tekėjimą į širdį, atsiradusį dėl riebalinių sancaupų susidarymo Jūsų arterijose (dar vadinama ateroskleroze kardiovaskuline [širdies ir kraujagyslių] liga).

2. Kas žinotina prieš vartojant Repatha

Repatha vartoti negalima jeigu yra alergija evolokumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Repatha, jei sergate kepenų liga.

Siekiant pagerinti šio vaisto atsekamumą, gydytojas arba vaistininkas turi užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį Jūsų paciento byloje (ligos istorijoje). Taip pat galite pasižymėti šią informaciją, jei kas nors prašytų jos ateityje.

Vaikams ir paaugliams

Buvo ištirtas 10 metų ir vyresnių vaikų, gydytų nuo heterozigotinės arba homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos, Repatha vartojimas.

Repatha vartojimas vaikų, jaunesnių nei 10 metų, neištirtas.

Kiti vaistai ir Repatha

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Repatha vartojimas nėščioms moterims netirtas. Nežinoma, ar Repatha pakenktų vaisiui (vaikui iki gimimo).

Nežinoma, ar Repatha patenka į motinos pieną.

Jei žindote arba planuojate žindyti, svarbu apie tai pasakyti gydytojui. Atsižvelgdamas į žindymo naudą kūdikiui ir Repatha vartojimo naudą motinai, gydytojas padės apsispręsti, ar nutraukti žindymą, ar Repatha vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus Repatha neveikia arba poveikis nereikšmingas.

Repatha sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Repatha sudėtyje yra prolino

Kiekviename 140 mg/ml evolokumabo 1,0 ml yra 25 mg prolino. Prolinas gali būti kenksmingas sergantiems hiperprolinemija, reta genetinė liga, kuria sergant prolinas kaupiasi organizme. Jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) nustatyta hiperprolinemija, Jums (ar Jūsų vaikui) šio vaisto vartoti negalima, nebent tai patarė gydytojas.

3. Kaip vartoti Repatha

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė priklauso nuo esamos ligos:

- pirminei hipercholesterolijai ir mišriai dislipidemijai gydyti suaugusiesiems dozė yra 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kartą per mėnesį;
- 10 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolija, dozė yra 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kas mėnesį;
- homozigotinei šeiminei hipercholesterolijai gydyti suaugusiesiems ir 10 metų bei vyresniems vaikams rekomenduojama pradinė dozė yra 420 mg kartą per mėnesį. Po 12 savaičių gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 420 mg kas dvi savaites. Jeigu Jums taikoma aferezė, į dializę panaši procedūra, kai iš kraujo pašalinami cholesterolis ir kiti riebalai, siekiant suderinti gydymą su aferezės grafiku, gydytojas gali nuspręsti pradėti gydymą 420 mg doze, skiriama kas dvi savaites.
- suaugusiesiems, sergantiems ateroskleroze širdies ir kraujagyslių liga arba turintiems didelę riziką patirti kardiovaskulinį reiškinį, dozė yra 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kartą per mėnesį.

Repatha leidžiamas po oda (poodinės injekcijos).

Jei gydytojas paskiria 420 mg dozę, Jūs turite naudoti tris užpildytus švirkštikius, nes kiekviename užpildytame švirkštikyje yra tik 140 mg vaisto. Švirkštikiams pasiekus kambario temperatūrą, visas injekcijas reikia atlikti per 30 minučių.

Jeigu gydytojas nuspręs, kad Repatha galite susileisti pats arba tai gali atlikti Jūsų slaugytojas, Jūs būsite apmokyti kaip teisingai paruošti ir susileisti Repatha. Nebandykite patys suleisti Repatha, kol gydytojas ar slaugytojas neparodė, kaip teisingai tą padaryti.

Detalesnę informaciją apie teisingą Repatha laikymą, paruošimą ir injekcijų atlikimą namuose rasite šio pakuotės lapelio pabaigoje esančiame skyriuje „Naudojimo instrukcija“. Jei naudojate užpildytą švirkštiklį, **pridėkite tinkamą (geltoną) švirkštiklio galą prie odos prieš atlikdami injekciją.**

Prieš pradėdami vartoti Repatha, turite pradėti laikytis cholesterolio koncentraciją mažinančios dietos. Jūs turite laikytis šios cholesterolį mažinančios dietos kol vartojate Repatha.

Jei gydytojas paskyrė Repatha vartoti su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, laikykitės gydytojo nurodymų, kaip juos vartoti kartu. Tokiu atveju taip pat perskaitykite konkretaus vaisto pakuotės lapelyje esančias instrukcijas.

Ką daryti pavartojus per didelę Repatha dozę?

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Repatha

Praleidus dozę, suleiskite ją iškart kai tik galėsite. Tada kreipkitės gydytoją ir jis pasakys, kada leisti kitą dozę. Tiksliai laikykitės gydytojo nustatyto naujo grafiko.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Gripo simptomai (aukšta temperatūra, gerklės skausmas, sloga, kosulys ir šaltkrėtis)
- Persalimo simptomai, tokie kaip sloga, gerklės skausmas, sinusų infekcijos (nazofaringitas arba viršutinių kvėpavimo takų infekcijos)
- Šleikštulys (pykinimas)
- Nugaros skausmas
- Sąnarių skausmas (artralgija)
- Raumenų skausmas
- Injekcijos vietos reakcijos, tokios kaip kraujosruvos, paraudimas, kraujavimas, skausmas arba patinimas
- Alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimą
- Galvos skausmas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Dilgėlinė, raudoni niežtintys odos mazgeliai (urtikarija)
- Gripo pobūdžio simptomai

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Veido, burnos, liežuvio ar ryklės tinimas (angioneurozinė edema)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Repatha

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš injekciją užpildytą švirkštiklį galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C). Dėl to injekcija bus malonesnė. Išėmus iš šaldytuvo, Repatha galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) gamintojo pakuotėje ir suvartoti per 1 mėnesį.

Pastebėjus, kad pasikeitusi tirpalo spalva, jame yra gabalėlių ar dribsnių pavidalo nuosėdų, ar spalvotų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis.

Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Repatha sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra evolokumabas. Kiekviename SureClick užpildytame švirkštiklyje 1 ml tirpalo yra 140 mg evolokumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra prolinas, ledinė acto rūgštis, polisorbatai 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Repatha išvaizda ir kiekis pakuotėje

Repatha yra skaidrus ar opalescencinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, praktiškai be dalelių.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas, du, trys arba šeši vienkartinio naudojimo SureClick užpildyti švirkštikliai.

Registruotojas ir gamintojas

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

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Gamintojas

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

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 S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +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 4220606

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

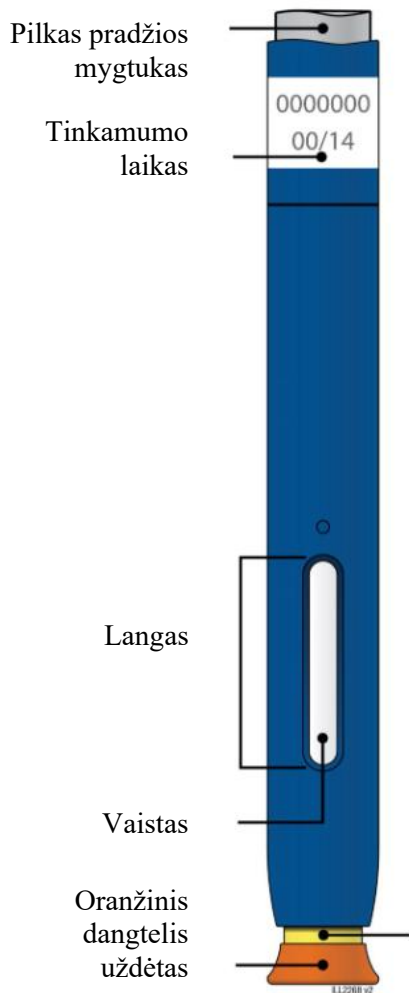
Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

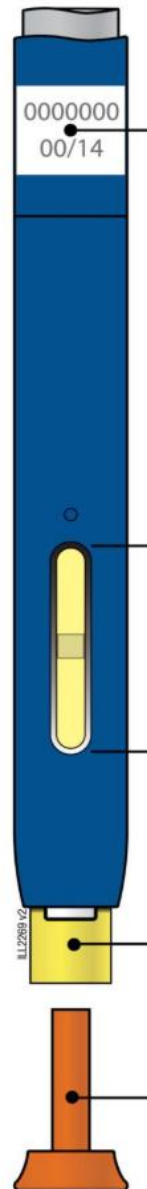
Dalių aprašymas

Prieš vartojimą



Geltonas apsauginis gaubtelis (adata viduje)

Po vartojimo



Svarbu: Adata yra geltono apsauginio gaubtelio viduje.

Svarbu

Prieš vartojant Repatha užpildytą švirkštiklį, perskaitykite šią svarbią informaciją.

- **Nebandykite** suleisti injekcijos, kol neperskaitėte visos šios naudojimo instrukcijos ir jos nesupratote.
- **Negalima** užšaldyti Repatha užpildyto švirkštiklio arba vartoti tą, kuris anksčiau buvo užšaldytas.
- **Negalima** nuimti oranžinio adatos dangtelio nuo Repatha užpildyto švirkštiklio, kol nebūsate pasiruošęs atlikti injekciją.
- **Negalima** naudoti Repatha užpildyto švirkštiklio, jei jis buvo numestas ant kieto paviršiaus. Švirkštiklio dalis gali lūžti, net jei lūžio vietos nesimato.

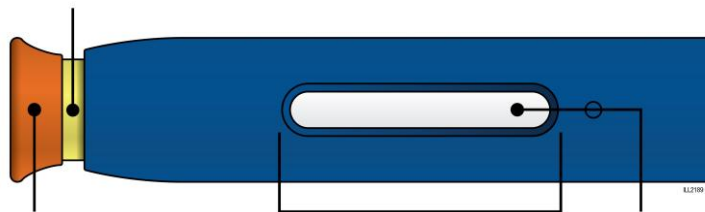
1 etapas: Paruošimas

A Išimti iš pakuotės vieną Repatha užpildytą švirkštiklį.

1. Atsargiai išimti užpildytą švirkštiklį iš dėžutės.
 2. Kitus nepanaudotus gamintojo pakuotėje esančius užpildytus švirkštiklius padėkite atgal į šaldytuvą.
 3. Prieš injekciją palaukite mažiausiai 30 minučių, kol užpildytas švirkštiklis natūraliai pasieks kambario temperatūrą.
- **Negalima** bandyti sušildyti Repatha užpildyto švirkštiklio, pavyzdžiui, karštu vandeniu ar mikrobangų krosnelėje.
 - **Negalima** palikti Repatha užpildyto švirkštiklio tiesioginėje saulės šviesoje.
 - **Negalima** kratyti švirkštiklio.
 - **Negalima** nuimti oranžinio dangtelio nuo užpildyto švirkštiklio.

B Apžiūrėkite Repatha užpildytą švirkštiklį.

Geltonas apsauginis gaubtelis
(adatos viduje)



Oranžinis dangtelis uždėtas

Langelis

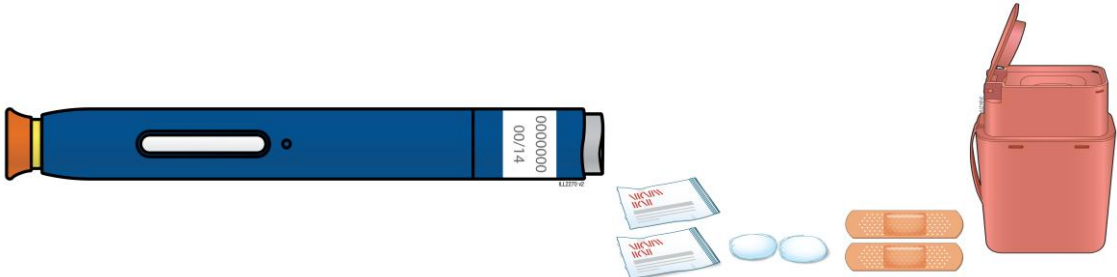
Vaistas

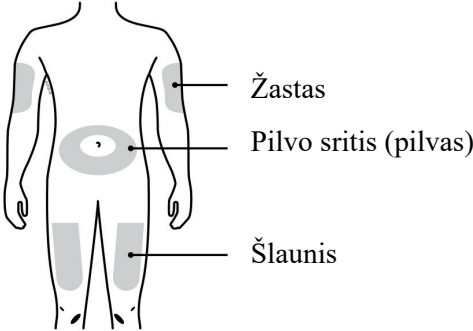
Įsitikinkite, kad langelyje matomas vaistas yra skaidrus ir bespalvis arba gelsvas.

Patikrinkite tinkamumo laiką.

- **Negalima** naudoti užpildyto švirkštiklio, jeigu vaistas yra drumstas, pasikeitusi jo spalva, jame yra gabalėlių arba dribsnių pavidalo nuosėdų, arba kietųjų dalelių.
- **Negalima** naudoti užpildyto švirkštiklio, jeigu yra įtrūkusios arba lūžusios bet kokios dalys.
- **Negalima** naudoti, jeigu užpildytas švirkštiklis buvo numestas.
- **Negalima** naudoti užpildyto švirkštiklio, jeigu nėra oranžinio dangtelio arba jis uždėtas nesaugiai.
- **Negalima** naudoti užpildyto švirkštiklio, jeigu baigėsi tinkamumo laikas.

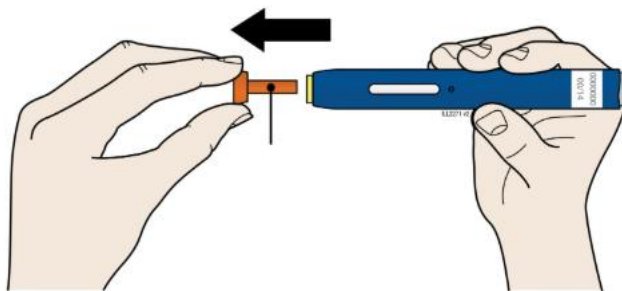
Visais šiais atvejais naudokite naują užpildytą švirkštiklį.

C	Surinkite visas injekcijai reikalingas priemones.
Muilu ir vandeniu kruopščiai nusiplaukite rankas. Ant švaraus, patogaus, plokščio darbinio paviršiaus pasidėkite: • naują užpildytą švirkštiklį; • spiritines servetėles; • medvilninį tamponą arba marlinį tvarstį; • pleistrą; • aštrių atliekų konteinerį.	
	

D	Paruoškite ir nuvalykite injekcijos vietą.
	
Injekciją atlikite tik į šias vietas: • šlaunį; • pilvo sritį (pilvą), išskyrus 5 cm sritį apie bambą; • išorinę žasto sritį (tik tuomet, jeigu injekciją Jums atlieka kitas asmuo). Spiritine servetėle nuvalykite injekcijos vietą. Leiskite odai nudžiūti. • Negalima vėl liestis prie šios vietos prieš injekciją. • Keiskite injekcijos vietą kiekvieną kartą, kai atliekate injekcijas. Jei leidžiatės injekciją į tą pačią sritį, įsitikinkite, kad tai ne ta pati vieta, į kurią leidotės praeitą kartą. • Negalima rinktis srities, kur oda yra jautri, yra kraujosruvų, oda paraudusi arba sukietėjusi. Venkite atlikti injekcijas į sritis, kuriose yra randų arba strijų.	

2 etapas: Pasiruoškite

- A** Tiesiai patraukiant nuimkite oranžinį adatos dangtelį tik tuomet, kai būsite pasiruošęs atlikti injekciją. **Nenuimkite** oranžinio adatos dangtelio ilgiau kaip **5 minutėms**. Vaistas gali išdžiūti.



Oranžinis dangtelis

Ant adatos galiuko arba geltono apsauginio gaubtelio pamatyti lašelį skysčio yra normalu.

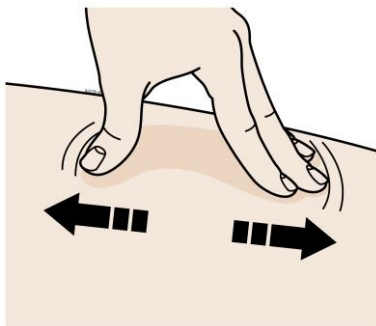
- **Negalima** sukti, lankstyti arba kraipyti oranžinio adatos dangtelio.
- **Negalima** vėl uždėti oranžinį dangtelį ant užpildyto švirkštiklio.
- **Negalima** pirštais liesti geltoną apsauginį gaubtelį.

Svarbu: Negalima nuimti oranžinio dangtelio nuo užpildyto švirkštiklio, kol nebūssite pasiruošęs atlikti injekciją.

Jei injekcijos atlikti nepavyksta, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.

B	Sudarykite tvirtą paviršių pasirinktoje injekcijos vietoje (šlaunis, pilvas ar išorinė žasto sritis) ištempdami arba sugnybdami.
----------	--

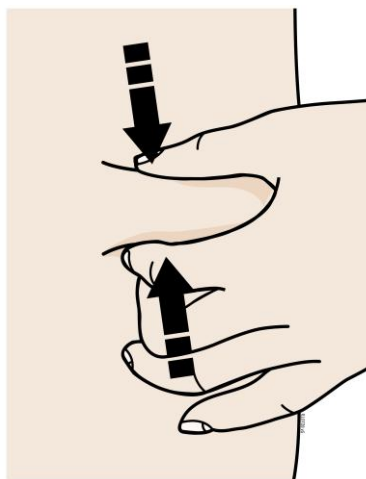
Tempimo metodas



Nykščiu ir pirštais tempdami odą priešinga kryptimi, tvirtai ištempkite odą, kad susidarytų apie 5 centimetrų (2 colių) pločio sritis.

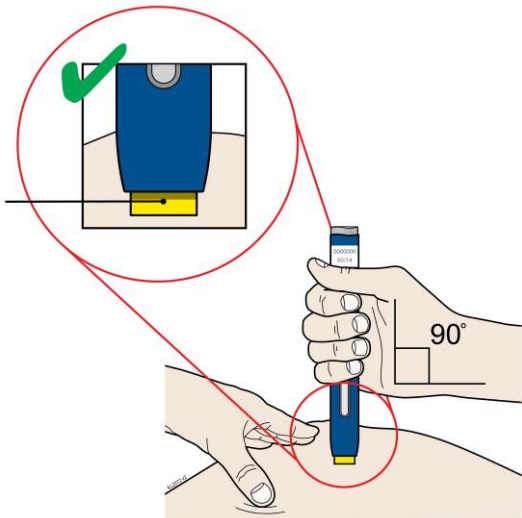
ARBA

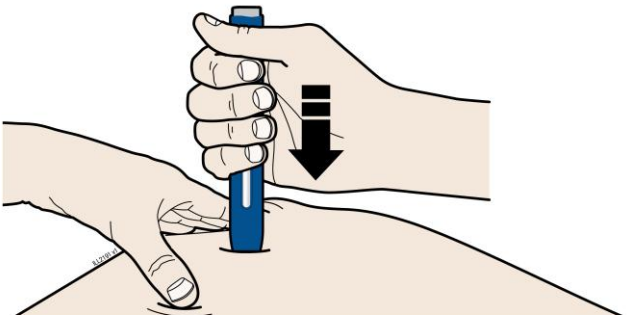
Sugnybimo metodas

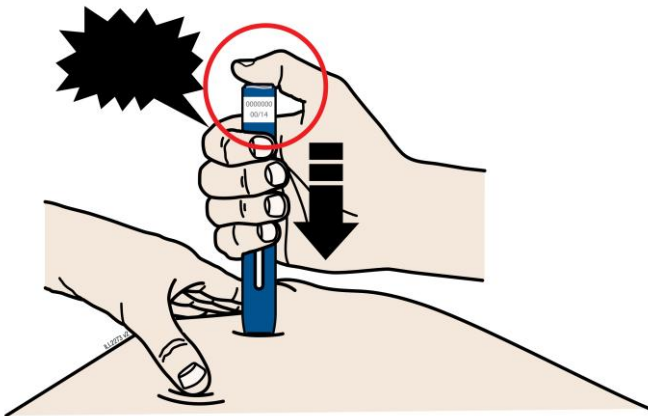


Odą suimkite tvirtai tarp nykščio ir pirštų, kad susidarytų apie 5 centimetrų (2 colių) pločio raukšlė.

Svarbu: Svarbu, kad injekcijos metu odą laikytumėte suėmę į raukšlę.

3 etapas: Atlikite injekciją	
A	Toliau laikykite odą ištemptą arba sugnybtą. Nuėmę oranžinį dangtelį, uždėkite geltoną apsauginį gaubtelį ant odos 90 kampu. Adata yra geltono apsauginio gaubtelio viduje. Kol kas nelieskite pilko pradžios mygtuko.
Geltonas apsauginis gaubtelis (adata viduje) 	

B	Tvirtai spauskite užpildytą švirkštiklį prie odos, kol jis nustos judėti.
	
Svarbu: jūs turite kiek įmanoma spausti švirkštiklį žemyn, tačiau pilko pradžios mygtuko liesti negalima, kol nebūsate pasiruošęs atlikti injekciją.	

C	Kai būsite pasiruošęs atlikti injekciją, paspauskite pilką pradžios mygtuką. Išgirsite spragtelėjimą.
„spragt“ 	

D	Laikykite švirkštiklį prispaustą prie odos. Tada atitraukite nykštį, toliau laikydami užpildytą švirkštiklį prie odos. Injekcija gali trukti apie 15 sekundžių.
„spragt“	Kai atliksite injekciją, langelis iš skaidraus taps geltonas. Galite išgirsti antrą spragtelėjimą.
	PASTABA: kai atitrauksite užpildytą švirkštiklį nuo odos, adata automatiškai užsidengs.

4 etapas: Pabaiga	
A	Išmeskite panaudotą užpildytą švirkštiklį ir oranžinį adatos dangtelį.
Išmeskite panaudotą užpildytą švirkštiklį ir oranžinį adatos dangtelį į aštrių atliekų konteinerį. Kaip tinkamai išmesti vaistus, klauskite sveikatos priežiūros specialisto. Gali būti vietinių reikalavimų atliekų tvarkymui. Laikykite panaudotą švirkštiklį ir aštrių atliekų konteinerį vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje. • Negalima panaudoto švirkštiklio naudoti dar kartą. • Negalima pakartotinai uždėti dangtelį ant užpildyto švirkšto arba pirštais liesti geltoną apsauginį gaubtelį. • Negalima švirkštiklio arba aštrių atliekų konteinerio rūšiuoti perdirbimui arba išmesti juos su buitinėmis atliekomis.	

B	Apžiūrėkite injekcijos vietą.
Jei yra kraujas, prie injekcijos vietos prispauskite medvilninį tamponą arba marlinį tvarstį. Negalima trinti injekcijos vietos. Jei reikia, užklijuokite pleistrą.	

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Repatha 420 mg injekcinis tirpalas užtaise evolokumabas (*evolocumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Įspėjimai ir instrukcijos šiame dokumente yra skirti vaistą vartojančiam asmeniui. Jeigu esate vienas iš tėvų ar prižiūrintis asmuo, atsakingas už tai, kad kitas asmuo, pvz., vaikas, vartotų vaistą, turite taikyti šią informaciją atitinkamai.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Repatha ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Repatha
3. Kaip vartoti Repatha
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Repatha
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Repatha ir kam jis vartojamas

Kas yra Repatha ir kaip jis veikia

Repatha yra vaistas, kuris mažina „blogą“ cholesterolio, tam tikro riebalų, koncentraciją kraujyje.

Repatha sudėtyje yra veikliosios medžiagos evolokumabo, monokloninio antikūno (specialios rūšies baltymo, kuris jungiasi prie tikslinės medžiagos organizme). Evolokumabas jungiasi prie medžiagos, vadinamos PCSK9, kuri veikia kepenų gebėjimą paimti cholesterolį. Prisijungdamas prie PCSK9 ir jį neutralizuodamas, vaistas padidina į kepenis patenkančio cholesterolio kiekį ir taip mažina cholesterolio koncentraciją kraujyje.

Kam vartojamas Repatha

Repatha vartojamas papildomai kartu su cholesterolį mažinančia dieta, jei:

- esate suaugęs ir Jūsų kraujyje yra padidėjusi cholesterolio koncentracija (pirminė hipercholesterolemija (heterozigotinė šeiminė ir nešeiminė) arba mišri dislipidemija). Jis vartojamas:
 - kartu su statiniais arba kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, jei vartojamos didžiausios statinų dozės nepakankamai sumažina cholesterolio koncentraciją;
 - vienas arba derinyje su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, kai gydymas statiniais neveiksmingas arba statinų vartoti negalima.
- esate 10 metų vaikas arba vyresnis asmuo, kuriam cholesterolio koncentracija kraujyje yra padidėjusi dėl paveldimų priežasčių (heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, arba HeŠH). Vartojamas atskirai arba kartu su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais;

- skiriamas suaugusiems arba 10 metų ir vyresniems vaikams, kuriems cholesterolio koncentracija kraujyje yra padidėjusi dėl paveldimų priežasčių (homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, arba HoSH). Vartojamas kartu su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais;
- esate suaugęs ir Jūsų kraujyje yra padidėjusi cholesterolio koncentracija, ir jau sergate ateroskleroze širdies ir kraujagyslių liga arba yra didelė rizika patirti kardiovaskulinį reiškinį. Jis vartojamas:
 - kartu su statinais arba kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, jei vartojamos didžiausios statinų dozės nepakankamai sumažina cholesterolio koncentraciją;
 - vienas arba derinyje su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, kai gydymas statinais neveiksmingas arba statinų vartoti negalima.

Repatha skiriamas pacientams, kuriems vien tik cholesterolį mažinančios dietos nepakanka sureguliuoti cholesterolio koncentraciją. Vartojant šio vaisto reikia laikytis cholesterolį mažinančios dietos. Pacientams, turintiems didelę kardiovaskulinio reiškinio riziką, Repatha gali padėti apsaugant nuo širdies priepuolio, insulto, tam tikrų širdies procedūrų metu, kai siekiama atstatyti sutrikusį kraujo tekėjimą į širdį, atsiradusį dėl riebalinių sancaupų susidarymo Jūsų arterijose (dar vadinama ateroskleroze kardiovaskuline [širdies ir kraujagyslių] liga).

2. Kas žinotina prieš vartojant Repatha

Repatha vartoti negalima jeigu yra alergija evolokumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Repatha, jei sergate kepenų liga.

Siekiant pagerinti šio vaisto atsekamumą, gydytojas arba vaistininkas turi užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį Jūsų paciento byloje (ligos istorijoje). Taip pat galite pasižymėti šią informaciją, jei kas nors prašytų jos ateityje.

Vaikams ir paaugliams

Buvo ištirtas 10 metų ir vyresnių vaikų, gydytų nuo heterozigotinės arba homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos, Repatha vartojimas.

Repatha vartojimas vaikų, jaunesnių nei 10 metų, neištirtas.

Kiti vaistai ir Repatha

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Repatha vartojimas nėščioms moterims netirtas. Nežinoma, ar Repatha pakenktų vaisiui (vaikui iki gimimo).

Nežinoma, ar Repatha patenka į motinos pieną.

Jei žindote arba planuojate žindyti, svarbu apie tai pasakyti gydytojui. Atsižvelgdamas į žindymo naudą kūdikiui ir Repatha vartojimo naudą motinai, gydytojas padės apsispręsti, ar nutraukti žindymą, ar Repatha vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus Repatha neveikia arba poveikis nereikšmingas.

Repatha sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Repatha sudėtyje yra prolino

Kiekviename 140 mg/ml evolokumabo 1,0 ml yra 25 mg prolino. Prolinas gali būti kenksmingas sergantiems hiperprolinemija, reta genetinė liga, kuria sergant prolinas kaupiasi organizme. Jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) nustatyta hiperprolinemija, Jums (ar Jūsų vaikui) šio vaisto vartoti negalima, nebent tai patarė gydytojas.

3. Kaip vartoti Repatha

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė priklauso nuo esamos ligos:

- pirminei hipercholesterolijai ir mišriai dislipidemijai gydyti suaugusiesiems dozė yra 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kartą per mėnesį;
- 10 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems heterozigotine šeimine hipercholesterolijai, dozė yra 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kas mėnesį;
- homozigotinei šeiminei hipercholesterolijai gydyti suaugusiesiems ir 10 metų bei vyresniems vaikams rekomenduojama pradinė dozė yra 420 mg kartą per mėnesį. Po 12 savaičių gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 420 mg kas dvi savaites. Jeigu Jums taikoma aferezė, į dializę panaši procedūra, kai iš kraujo pašalinami cholesterolis ir kiti riebalai, siekiant suderinti gydymą su aferezės grafiku, gydytojas gali nuspręsti pradėti gydymą 420 mg doze, skiriama kas dvi savaites.
- suaugusiesiems, sergantiems ateroskleroze širdies ir kraujagyslių liga arba turintiems didelę riziką patirti kardiovaskulinį reiškinį, dozė yra 140 mg kas dvi savaites arba 420 mg kartą per mėnesį.

Repatha leidžiamas po oda (poodinės injekcijos).

Jeigu gydytojas nuspręs, kad Repatha injekciją su automatinio mini dozatoriumi galite atlikti pats arba tai gali atlikti Jūsų slaugytojas, Jūs arba Jūsų slaugytojas būsite apmokyti kaip teisingai paruošti ir susileisti Repatha. Nebandykite patys naudoti automatinio mini dozatoriaus, kol gydytojas ar slaugytojas neparodė, kaip tą padaryti. Rekomenduojama, kad 10–13 metų asmenį, naudojantį automatinį mini dozatorių, prižiūrėtų suaugusysis.

Detalesnę informaciją apie teisingą Repatha su automatinio mini dozatoriumi laikymą, paruošimą ir vartojimą rasite šio pakuotės lapelio pabaigoje esančiame skyriuje „Naudojimo instrukcija“.

Prieš pradėdant vartoti Repatha, turite pradėti laikytis cholesterolio koncentraciją mažinančios dietos. Jūs turite laikytis šios cholesterolį mažinančios dietos kol vartojate Repatha.

Jei gydytojas paskyrė Repatha vartoti su kitais cholesterolio koncentraciją mažinančiais vaistais, laikykitės gydytojo nurodymų, kaip juos vartoti kartu. Tokiu atveju taip pat perskaitykite konkretaus vaisto pakuotės lapelyje esančias instrukcijas.

Ką daryti pavartojus per didelę Repatha dozę?

Nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Repatha

Praleidus dozę, suleiskite ją iškart kai tik galėsite. Tada kreipkitės gydytoją ir jis pasakys, kada leisti kitą dozę. Tiksliai laikykitės gydytojo nustatyto naujo grafiko.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Gripo simptomai (aukšta temperatūra, gerklės skausmas, sloga, kosulys ir šaltkrėtis)
- Peršalimo simptomai, tokie kaip sloga, gerklės skausmas, sinusų infekcijos (nazofaringitas arba viršutinių kvėpavimo takų infekcijos)
- Šleikštulys (pykinimas)
- Nugaros skausmas
- Sąnarių skausmas (artralgija)
- Raumenų skausmas
- Injekcijos vietos reakcijos, tokios kaip kraujosruvos, paraudimas, kraujavimas, skausmas arba patinimas
- Alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimą
- Galvos skausmas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Dilgėlinė, raudoni niežtintys odos mazgeliai (urtikarija)
- Gripo pobūdžio simptomai

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Veido, burnos, liežuvio ar ryklės tinimas (angioneurozinė edema)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Repatha

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Prieš injekciją vaistą (užtaisą ir automatinį mini dozatorių) galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C). Dėl to injekcija bus malonesnė. Išėmus iš šaldytuvo, Repatha galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) gamintojo pakuotėje ir suvartoti per 1 mėnesį.

Pastebėjus, kad pasikeitusi tirpalo spalva, jame yra gabalėlių ar dribsnių pavidalo nuosėdų, ar spalvotų dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis.

Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Repatha sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra evolokumabas. Kiekviename užtaise 3,5 ml tirpalo yra 420 mg evolokumabo (120 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra prolinas, ledinė acto rūgštis, polisorbato 80, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Repatha išvaizda ir kiekis pakuotėje

Repatha yra skaidrus ar opalescencinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, praktiškai be dalelių.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas vienkartinis užtaisas kartu su vienu vienkartinio automatiniu mini dozatoriumi.

Registruotojas ir gamintojas

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

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Gamintojas

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +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 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

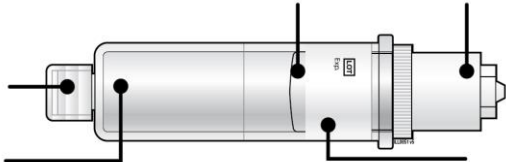
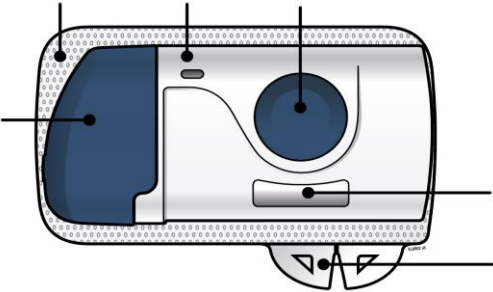
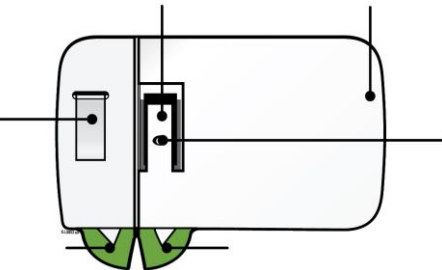
Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Naudojimo instrukcija:
 Repatha vienkartinio naudojimo automatinis mini dozatorius ir užtaisas

Dalių aprašymas		
Užtaisas		
Užtaiso apačia Vaistas	 Baltas stūmoklis Užtaiso viršūnė (Nesukti) Užtaiso etiketė	
Automatinis mini dozatorius		
Priekinis vaizdas Užtaiso durelės (neuždaryti, jei nėra užtaiso)	 Prie odos klijuojama dalis Būsenos lemputė Pradžios mygtukas (Nespausti, kol nesate pasiruošęs atlikti injekciją) Vaisto langelis Nuplėšiami lapeliai	
Užpakalinis vaizdas Baterijos juostelė Kairysis nuplėšiamasis lapelis Svarbu: Adata yra viduje.	 Adatos dangtelis Adhezinis popierius Adata viduje (po dangteliu) Dešinysis nuplėšiamasis lapelis	

Svarbu

Prieš vartojant Repatha su automatiniu mini dozatoriumi ir užtaisu, perskaitykite šią svarbią informaciją.

Automatinio mini dozatoriaus ir užtaiso laikymas

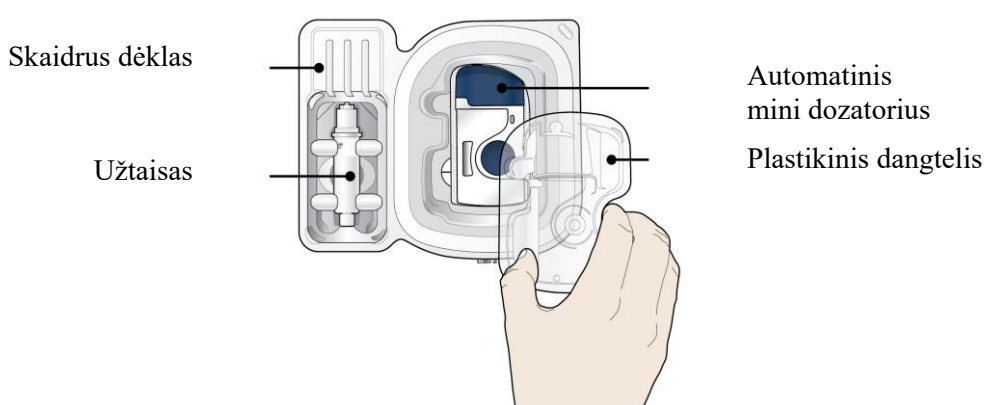
- Automatinį mini dozatorių ir užtaisą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- **Nelaikyti** automatinio mini dozatoriaus ir užtaiso dideliame karštyje arba šaltyje. Pavyzdžiui, venkite laikyti automobilio daiktadėžėje arba bagažinėje. **Negalima** užšaldyti.

Jūsų automatinio mini dozatoriaus ir užtaiso naudojimas

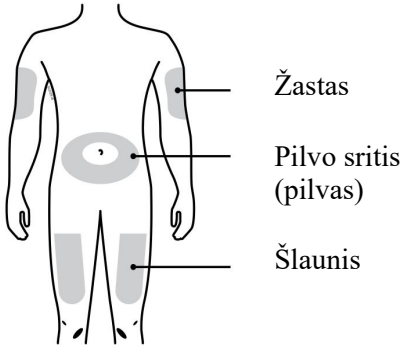
- **Negalima** kratyti automatinio mini dozatoriaus arba užtaiso.
- **Negalima** išimti automatinio mini dozatoriaus ir užtaiso iš dėžutės arba skaidraus dėklo, kol nebūssite pasiruošęs atlikti injekciją.
- **Negalima** liesti pradžios mygtuko, kol ant odos nebūssite užsidėjęs užtaisyto automatinio mini dozatoriaus ir užtaiso ir nebūssite pasiruošęs atlikti injekciją.
- Rekomenduojama, kad 13 metų ir jaunesnį paauglį, naudojantį automatinį mini dozatorių ir užtaisą, prižiūrėtų suaugusysis.
- Pradžios mygtuką galite nuspausti tik vieną kartą. Jei įvyksta klaida, automatinio mini dozatoriaus naudoti negalima.
- **Nenaudokite** automatinio mini dozatoriaus ir užtaiso, jei kuris nors iš jų buvo numestas ant kieto paviršiaus. Automatinio mini dozatoriaus ir užtaiso dalis gali lūžti, net jei lūžio vietos nesimato. Naudokite naują automatinį mini dozatorių ir užtaisą.
- **Nenaudokite** automatinio mini dozatoriaus ir užtaiso pakartotinai. Automatinis mini dozatorius ir užtaisas skirti tik vienkartiniam naudojimui.
- **Neleiskite** automatiniam mini dozatoriui sušlapti nuo vandens ar kitų skysčių. Jo sudėtyje yra elektroninių dalių, kurių negalima šlapinti.
- Vienkartinis poodinei injekcijai naudojamas automatinis mini dozatorius yra skirtas naudoti tik su užtaisu.

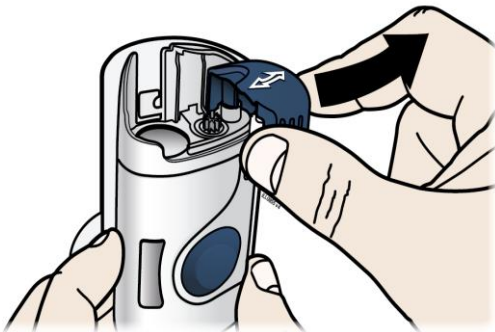
Visais šiais atvejais naudokite naują automatinį mini dozatorių ir užtaisą. Sveikatos priežiūros specialistas, turintis žinių apie Repatha, turėtų atsakyti į visus Jūsų klausimus.

1 etapas: Paruošimas	
A	Išimti automatinio mini dozatoriaus ir užtaiso dėžutę iš šaldytuvo. Palaukti 45 minutes.
Svarbu: prieš injekciją palaukite mažiausiai 45 minutes, kol automatinis mini dozatorius ir užtaisas dėžutėje natūraliai pasieks kambario temperatūrą. • Negalima bandyti sušildyti užtaiso naudojant šilumos šaltinį, pavyzdžiui, karštu vandeniu arba mikrobangų krosnelėje. • Negalima kratyti automatinio mini dozatoriaus ir užtaiso. • Negalima naudoti, jei yra įtrūkusios arba lūžusios bet kokios užtaiso dalys. • Negalima naudoti, jei baigėsi ant dėžutės nurodytas tinkamumo laikas. Visais šiais atvejais naudokite naują automatinį mini dozatorių ir užtaisą.	

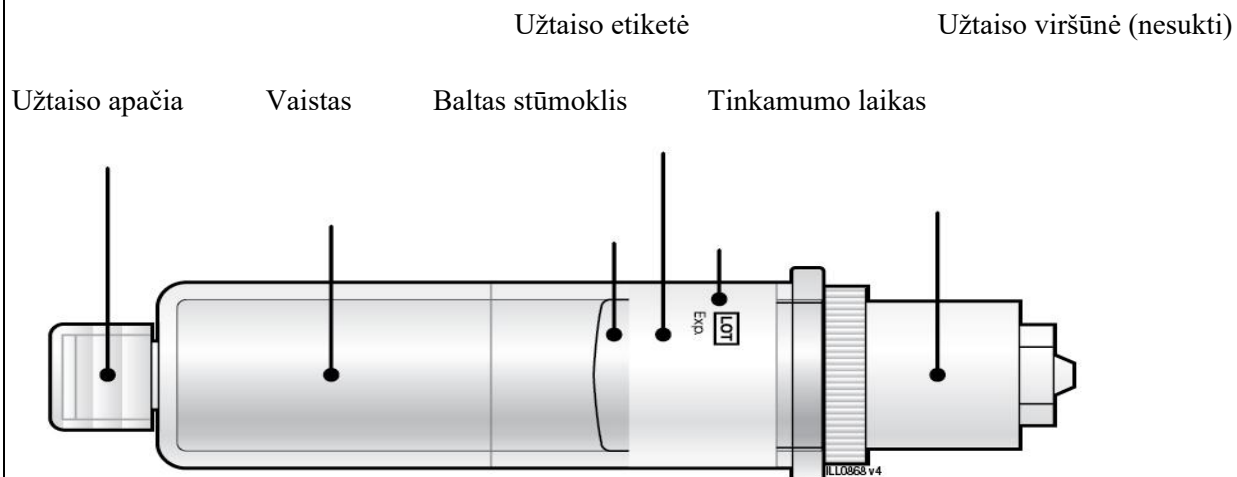
B	Atidarykite dėžutę ir nuplėškite baltą popierinį dangtelį. Nuimkite dangtelį nuo automatinio mini dozatoriaus skaidraus dėklo.
	
Laikykite automatinį mini dozatorių ir užtaisą skaidriame dėkle iki tol, kol būsite pasiruošę atlikti injekciją. • Negalima liesti pradžios mygtuko, kol nebūsime ant odos užsidėjęs automatinio mini dozatoriaus ir nebūsime pasiruošę atlikti injekciją. • Negalima naudoti, jei nėra baltos popierinio dangtelio arba jis suplyšęs.	

C	Surinkite visas injekcijai reikalingas priemones, tada muilu ir vandeniu kruopščiai nusiplaunkite rankas.
Ant švaraus, patogaus, plokščio darbinio paviršiaus pasidėkite: • skaidrų dėklą, kuriame yra automatinis mini dozatorius ir užtaisas; • spiritines servetėles; • medvilninį tamponą arba marlinį tvarstį; • pleistrą; • aštrių atliekų konteinerį.	
	

D	Pasirinkite automatinio mini dozatoriaus uždėjimo vietą. Jeigu injekciją atlieka kitas asmuo, pasirinkite žastą.
Galite rinktis: • šlaunį; • pilvo sritį (pilvą), išskyrus 5 cm sritį apie bambą; • išorinę žasto sritį (tik tuomet, jeigu injekciją Jums atlieka kitas asmuo).	
	
Spiritine servetėle nuvalykite injekcijos vietą. Leiskite odai nudžiūti. • Negalima vėl liestis prie šios vietos prieš injekciją. • Negalima leisti į tas sritis, kur oda yra jautri, yra kraujosruvų, oda paraudusi arba sukietėjusi. Venkite atlikti injekcijas į sritis, kuriose yra raukšlių, odos klosčių, randų, strijų, apgamų arba padidėjęs plaukuotumas. Jei ketinate leisti injekciją į tą pačią sritį, įsitikinkite, kad tai ne ta pati vieta, į kurią leidotės praeitą kartą.	
Svarbu: Norint saugiai uždėti automatinį mini dozatorių, svarbu pasirinkti tvirtą ir plokščią odos paviršių.	

2 etapas: Pasiruoškite	
E	Atidarykite automatinį mini dozatorių pasukant užtaiso dureles į dešinę. Dureles palikite atidarytas.
Negalima spausti pradžios mygtuko, kol nesate pasiruošęs atlikti injekciją. 	

F Apžiūrėkite užtaisą.

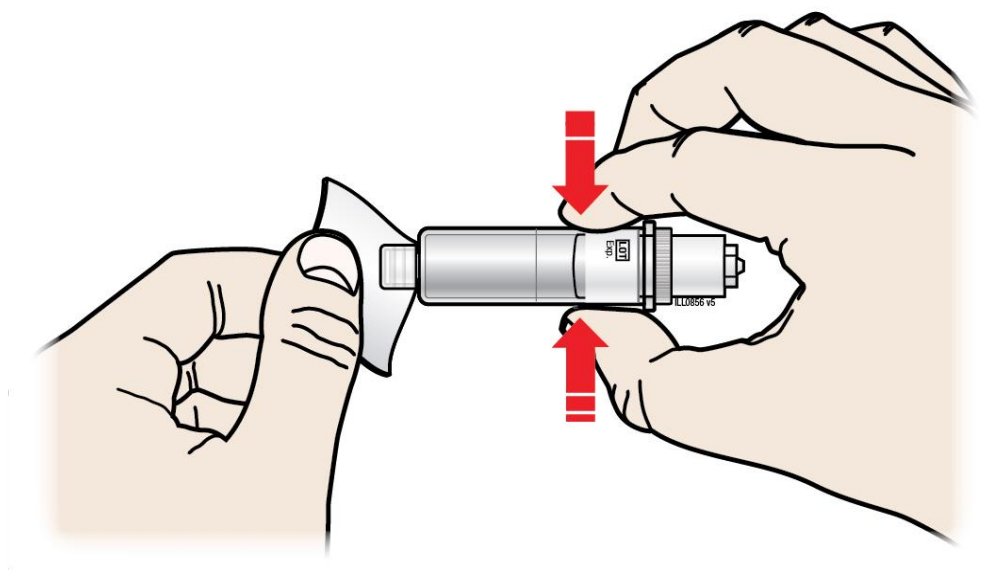


Įsitikinkite, kad vaistas užtaise yra skaidrus, bespalvis arba gelsvos spalvos.

- **Negalima** naudoti, jei vaistas yra drumstas, pasikeitusi jo spalva, jame yra gabalėlių arba dalelių.
- **Negalima** naudoti, jei yra įtrūkusios arba lūžusios bet kokios užtaiso dalys.
- **Negalima** naudoti, jei trūksta užtaiso dalių arba jos nesaugiai uždėtos.
- **Negalima** naudoti, jei baigėsi užtaiso tinkamumo laikas.

Visais šiais atvejais naudokite naują automatinį mini dozatorių ir užtaisą.

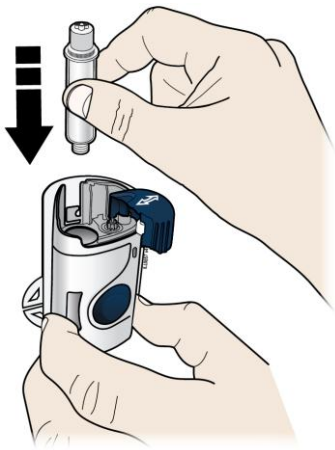
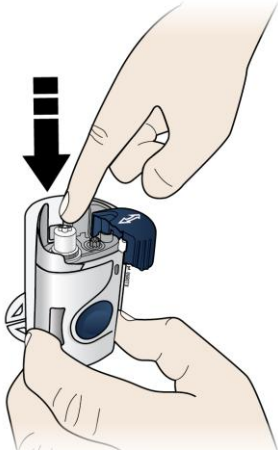
G Nuvalykite užtaiso apačią.

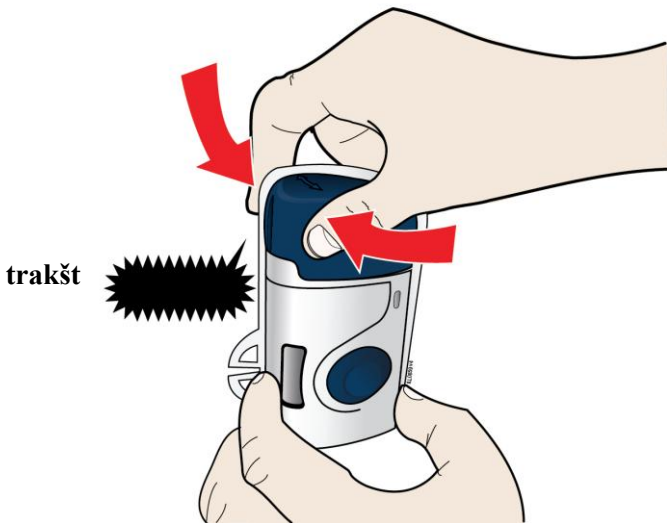


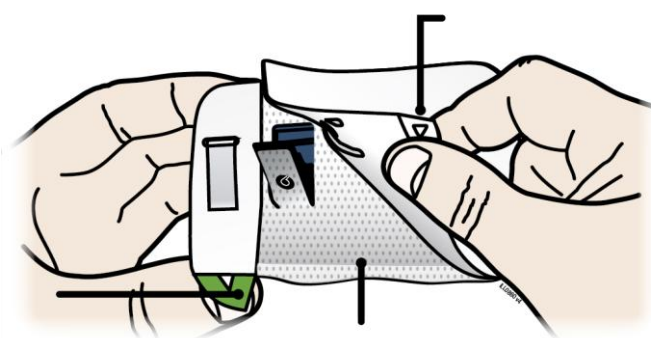
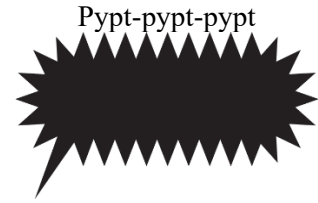
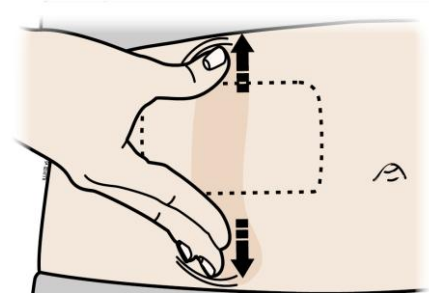
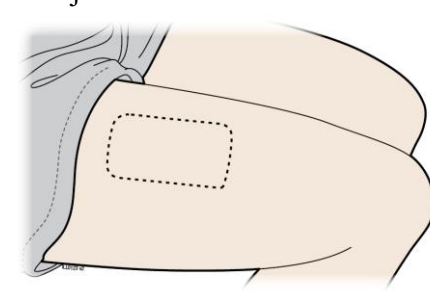
Suimti čia

Viena ranka laikykite užtaiso korpusą ir spiritine servetėle nuvalykite užtaiso apačią.

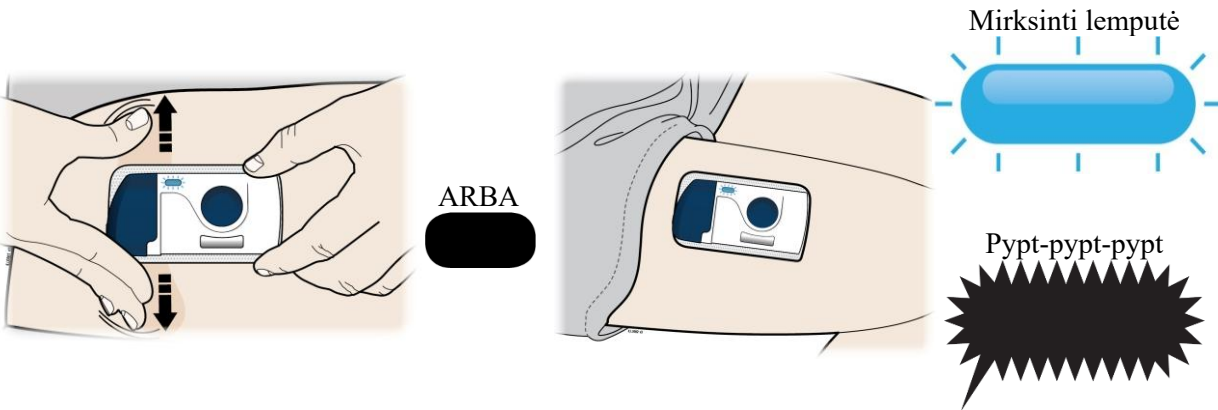
- **Negalima** liesti užtaiso dugno po nuvalymo spiritine servetėle.
- **Negalima** nuimti arba sukti užtaiso viršūnės arba apačios.

H	Įdėkite nuvalytą užtaisą į automatinį mini dozatorių ir stipriai spauskite viršūnę, kol jis įsitvirtins.
 Įdėkite užtaisą tiesiai  Stipriai paspauskite žemyn Pirmiausia įstatykite užtaiso apačią. • Nedėkite užtaiso likus daugiau nei 5 minutėms iki injekcijos. Vaistas gali išdžiūti. • Negalima liesti pradžios mygtuko, kol nebūssite ant odos užsidėjęs užtaisyto automatinio mini dozatoriaus.	

I	Pasukite dureles į kairę. Tada tvirtai suspauskite, kol uždoris trakštels.
Tvirtai suspausti  trakšt Prieš uždarant dureles, įsitikinkite, kad užtaisas saugiai įsistatęs į automatinį mini dozatorių. • Negalima uždaryti durelių, jei nėra užtaiso arba jis ne visiškai įsistatęs. • Negalima liesti pradžios mygtuko, kol nebūssite ant odos užsidėjęs užtaisyto automatinio mini dozatoriaus. Svarbu: užpildžius automatinį mini dozatorių, nedelsiant pereikite prie kito etapo.	

3 etapas: Atlikite injekciją	
J	Nulupkite abu žalius nuplėšiamuosius lapelius, pasirodys prie odos klijuojama dalis. Automatinis mini dozatorius yra įjungtas, jei mirksi mėlyna būsenos lemputė.
Dešinysis nuplėšiamasis lapelis  Kairysis nuplėšiamasis lapelis Prie odos klijuojama dalis Mirksinti lemputė  Pypt-pypt-pypt  Norint įjungti užtaisytą automatinį mini dozatorių, nulupkite abu nuplėšiamuosius lapelius. Išgirsite pypsėjimą ir pamatysite mirksinčią mėlyną būsenos lemputę. • Negalima liesti prie odos klijuojamos dalies. • Negalima liesti pradžios mygtuko, kol nebūsate ant odos užsidėjęs užtaisyto automatinio mini dozatoriaus. • Negalima liesti ar užteršti adatos dangtelio ploto. • Negalima dėti užtaisyto automatinio mini dozatoriaus ant kūno, jei raudona būsenos lemputė mirksi ilgiau nei 5 sekundes. • Negalima nuo automatinio mini dozatoriaus nugarėlės nulupti prie odos klijuojamos dalies • Negalima perlenkti prie odos klijuojamos dalies.	
K	Norint saugiai uždėti automatinį mini dozatorių, paruoškite ir nuvalykite injekcijos vietą, kurioje yra mažiau kūno plaukų arba plaukus toje vietoje galite nukirpti. Pasirinkite tvirtą ir plokščią odos paviršių.
Uždėjimo vieta ant pilvo srities  ARBA  Uždėjimo vieta ant šlaunies Tempimo metodas pilvo sričiai Negalima naudoti tempimo šlaunies sričiai Svarbu: Pasirinkite tokią kūno laikyseną, kad nesusidarytų odos raukšlės ir oda nesideformuotų.	

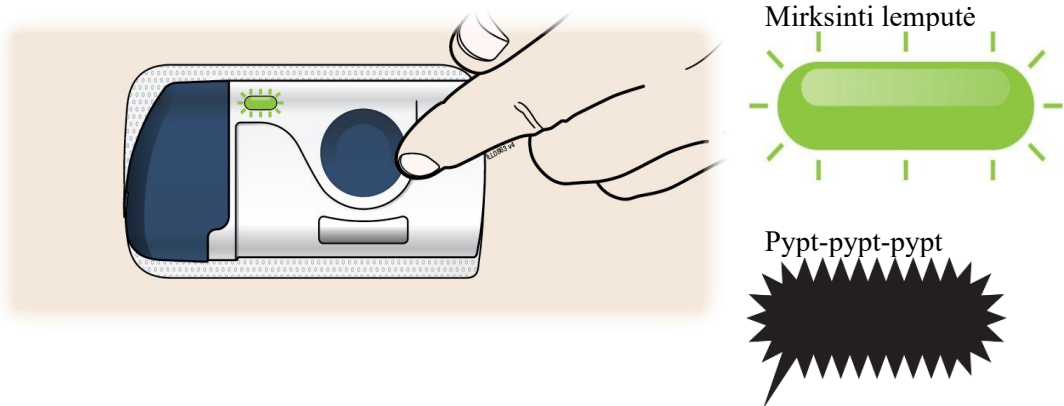
L	Kai mirksi mėlyna lemputė, automatinis mini dozatorius yra paruoštas. Laikykite odą ištemptą (taikyti tik pilvo sričiai). Paimkite užtaisytą automatinį mini dozatorių taip, kad matytumėte mėlyną lemputę ir uždėkite jį ant odos. Galite girdėti pypsėjimą.
----------	--



Užtaisytas automatinis mini dozatorius guli lygiai ant Jūsų kūno. Įsitinkite, kad visa prie odos klijuojama dalis yra prilipusi prie odos. Pirštais apeikite aplink, kad priliptų kraštai. Įsitinkite, kad po automatinio mini dozatoriumi nepapuolet drabužių ir Jūs visą laiką matote mėlyną lemputę.

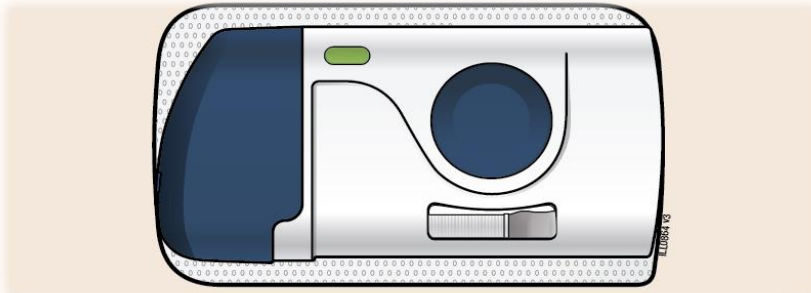
- **Negalima** bandyti perdėti užtaisyto automatinio mini dozatoriaus po to, kai jis buvo uždėtas ant odos.

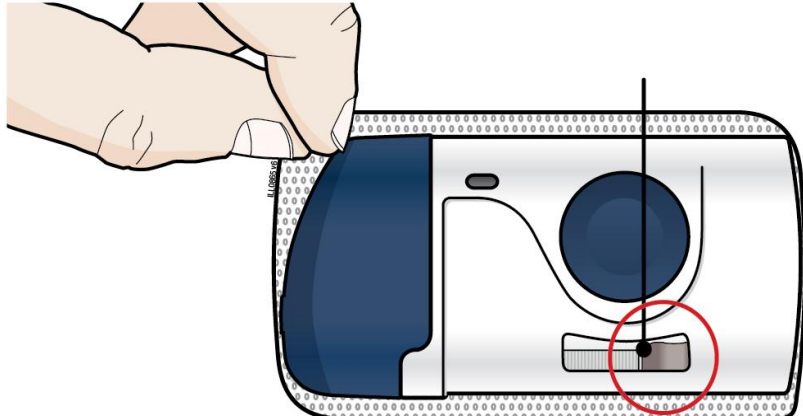
M	Stipriai nuspauskite ir atleiskite pradžios mygtuką. Mirksinti žalia lemputė ir spragtelėjimo garsas rodo, kad injekcija prasidėjo.
----------	--



- Galite girdėti pumpavimo garsą.
- Galite pajusti adatos dūrį.
- Įsitinkintike, kad matote mirksinčią žalią būsenos lemputę.
- Galite girdėti pypsėjimus, kurie rodo, kad injekcija prasidėjo.

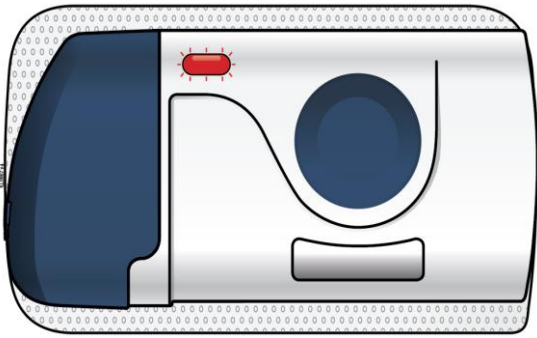
Svarbu: Jei vaistas iš užtaisyto automatinio mini dozatoriaus išteka, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

N	Injekcija trunka apie 5 minutes. Kai injekcija baigiasi, žalia būsenos lemputė nemirksi ir prietaisas pypsi.
 Girdėti pumpavimo garsą nuo injekcijos pradžios iki pabaigos yra normalu. - Injekcijos procedūros metu galima užsiimti vidutinio sunkumo fizine veikla, tokia kaip vaikščiojimas, siekimas, lankstymasis. Injekcija yra baigta, kai: - Būsenos lemputė pasikeičia į nemirksinčią žalią. - Jūs girdite keletą pypsėjimų.	
Mirksinti lemputė  5 min  Nemirksinti lemputė  Pypt-pypt-pypt 	

4 etapas: Pabaiga	
O	Kai injekcija baigiasi, suimkite už odos klijuojamos vietos krašto ir atsargiai nulupkite automatinį mini dozatorių nuo odos. Nuėmus, patikrinkite vaisto langelį. Žalia lemputė turi būti užgesusi.
Panaudotas stūmoklis 	
Užgesusi lemputė  Pypt-pypt-pypt 	
Patikrinkite, ar panaudotas stūmoklis visiškai užpildęs vaisto langelį ir nemirksinti žalia lemputė yra užgesusi. Tai rodo, kad buvo suleistas visas vaisto kiekis. Jei stūmoklis ne visiškai užpildęs langelį, kreipkitės į gydytoją. - Panaudotas automatinis mini dozatorius pypsės ir nuimtas nuo odos. - Po panaudoto automatinio mini dozatoriaus nuėmimo, pamatyti keletą lašų skysčio ant odos yra normalu.	

P	Išmeskite panaudotą automatinį mini dozatorių į aštrių atliekų konteinerį.
• Automatinio mini dozatoriaus sudėtyje yra baterijų, elektroninių dalių ir adata. • Panaudotą automatinį mini dozatorių į aštrių atliekų konteinerį išmeskite iš karto po panaudojimo. Negalima automatinio mini dozatoriaus mesti (išmesti) su buitinėmis atliekomis. • Kaip tinkamai išmesti vaistus, klauskite sveikatos priežiūros specialisto. Gali būti vietinių reikalavimų atliekų tvarkymui. • Negalima išimti panaudoto užtaiso iš automatinio mini dozatoriaus. • Negalima pakartotinai naudoti automatinio mini dozatoriaus. • Negalima atiduoti perdirbti automatinio mini dozatoriaus, arba aštrių atliekų konteinerio, arba išmesti jų su buitinėmis atliekomis. Svarbu: Aštrių atliekų konteinerį visada laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.	

Q	Apžiūrėkite injekcijos vietą.
Jei yra kraujo, prie injekcijos vietos prispauskite medvilninį tamponą arba marlinį tvarstį. Negalima trinti injekcijos vietos. Jei reikia, užklijuokite pleistrą.	

Problemų sprendimas	
Ką daryti, jei pastoviai mirksi raudona užtaisyto automatinio mini dozatoriaus būsenos lemputė ir girdite pypsėjimą.	
	Mirksinti įspėjamoji lemputė  Pypt-pypt-pypt-pypt-pypt 
Nenaudokite užtaisyto automatinio mini dozatoriaus. Jei automatinis mini dozatorius yra uždėtas ant kūno, atsargiai jį nuimkite.	

Papildomos aplinkos sąlygos
Santykinis drėgnumas svyruoja nuo 15 % iki 85 %. Aukštis svyruoja nuo -300 metrų iki 3 500 metrų (-984 pėdos iki 11 483 pėdų). Injekcijos metu, automatinį mini dozatorių laikykite mažiausiai 30 cm (12 colių) atstumu nuo kitų elektronikos prietaisų, tokių kaip mobilusis telefonas. Įspėjimas: Nedarykite priemonės pakeitimų. Automatinis mini dozatorius veikia esant temperatūrai nuo 15 °C iki 40 °C. www.devicepatents.com

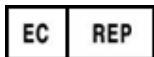
SIMBOLIŲ LENTELĖ					
					
Nenaudokite, jei pažeista pakuotė	Laikyti sausoje vietoje	Žiūrėti vartojimo instrukcijas	BF tipas Priedamos dalys	Vienkartinio vartojimo	Sterilizuota naudojant etileno oksidą



0344



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



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