

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Repatha 420 mg šķīdums injekcijām kārtidžā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra pilnšļircē satur 140 mg evolokumaba (*evolocumab*) / 1 ml šķīduma.

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 140 mg evolokumaba (*evolocumab*) / 1 ml šķīduma.

Repatha 420 mg šķīdums injekcijām kārtidžā

Katrs kārtidžs satur 420 mg evolokumaba (*evolocumab*) / 3,5 ml šķīduma (120 mg/ml).

Repatha ir cilvēka IgG2 monoklonāla antivielā, kas iegūta Ķīnas kāmjā olnīcu (CHO) šūnās ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē (SureClick).

Šķīdums injekcijām (injekcija) (automātisks mini-dozators).

Šķīdums ir dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai dzeltenīgs un praktiski bez daļiņām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmija un jaukta dislipidēmija

Repatha ir indicēta kā papildlīdzeklis diētai pieaugušajiem ar primāru hiperholesterinēmiju (heterozigotu pārmantotu un nepārmantotu) vai jauktu dislipidēmiju un pediatriem pacientiem vecumā no 10 gadiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju:

- kombinācijā ar statīnu vai statīnu ar citām lipīdu līmeni pazeminošām terapijām pacientiem, kas nav spējuši sasniegt ZBL-H mērķi ar maksimālo panesamo statīna devu, vai
- vienu pašu vai kombinācijā ar citām lipīdu līmeni pazeminošām terapijām pacientiem, kuri nepanes statīnus vai kuriem statīni ir kontrindicēti.

Homozigota pārmantota hiperholesterinēmija

Repatha ir indicēta pieaugušajiem un pediatriem pacientiem vecumā no 10 gadiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju kombinācijā ar citām lipīdu līmeni pazeminošām zālēm.

Aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība

Repatha ir indicēta pieaugušajiem, kam noteikta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība vai pastāv augsts tās risks, lai pazeminātu kardiovaskulāro risku, pazeminot ZBL-H līmeni, kā papildinājumu citu riska faktoru korekcijai:

- kombinācijā ar maksimālo panesamo statīna devu ar vai bez citām lipīdu līmeni pazeminošām terapijām vai
- vienu pašu vai kombinācijā ar citām lipīdu līmeni pazeminošām terapijām pacientiem, kuri nepanes statīnus vai kuriem statīni ir kontrindicēti.

Pētījuma rezultātus par ietekmi uz ZBL-H, kardiovaskulāriem (KV) notikumiem un pētītajām populācijām skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pirms uzsākt evolokumaba lietošanu, jāizslēdz hiperlipidēmijas vai jauktas dislipidēmijas sekundārie cēloņi (piemēram: nefrotiskais sindroms, hipotireoze).

Devas

Primāra hiperholesterinēmija un jaukta dislipidēmija (ieskaitot heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju)

Pieaugušie un pediatriķi (vecumā no 10 gadiem)

Evolokumaba ieteicamā deva ir vai nu 140 mg reizi divās nedēļās, vai 420 mg reizi mēnesī; abas devas ir klīniski ekvivalentas.

Homozigota pārmantota hiperholesterinēmija pieaugušajiem un pediatriķiem (vecumā no 10 gadiem)

Ieteicamā sākumdeva ir 420 mg reizi mēnesī. Pēc 12 nedēļu ārstēšanas devas lietošanas biežumu var palielināt līdz 420 mg reizi 2 nedēļās, ja nav sasniegta klīniski nozīmīga atbildes reakcija. Pacientiem, kuriem tiek veikta aferēze, ārstēšanu var uzsākt ar 420 mg reizi divās nedēļās atbilstoši viņu aferēzes shēmai.

Aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība pieaugušajiem

Evolokumaba ieteicamā deva ir vai nu 140 mg reizi divās nedēļās, vai 420 mg reizi mēnesī; abas devas ir klīniski ekvivalentas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (vecums ≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, skatīt 4.4. apakšpunktu par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem.

Pediatriķu populācija

Repatha drošums un efektivitāte pediatriķiem (vecumā līdz 10 gadiem) ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju (HePH) vai homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju (HoPH) vai pediatriķiem ar citiem hiperlipidēmijas veidiem nav noteikti.

Lietošanas veids

Subkutāna lietošana.

Evolokumabs ir paredzēts subkutānai injicēšanai vēderā, augšstilbā vai augšdelmā. Injekcijas vietas jāmaina, un injekciju nedrīkst veikt vietās, kur āda ir plāna, nobrāzta, apsārtusi vai sacietējusi.

Evolokumabu nedrīkst ievadīt intravenozi vai intramuskulāri.

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

140 mg deva jāinjicē, izmantojot vienu pilnšļirci.

420 mg deva jāinjicē, izmantojot trīs pilnšļirces, ievadot secīgi 30 minūšu laikā.

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

140 mg deva jāinjicē, izmantojot vienu pildspalvveida pilnšļirci.

420 mg jāinjicē, izmantojot trīs pildspalvveida pilnšļirces, ievadot secīgi 30 minūšu laikā.

Repatha 420 mg šķīdums injekcijām kārtidžā

420 mg deva jāinjicē, izmantojot vienu kārtidžu ar automātisku mini-dozatoru.

Repatha ir paredzēta, lai pacients pēc atbilstošas apmācības to ievadītu sev pats. Evolokumaba ievadīšanu var veikt arī persona, kas apmācīta ievadīt zāles.

Tikai vienreizējai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja kopējās evolokumaba iedarbības samazināšanos, kas var izraisīt ZBL-H samazināšanās ietekmes pavājināšanos. Tādēļ šiem pacientiem var būt nepieciešama stingra uzraudzība.

Pētījumi par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C* kategorija) nav veikti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem evolokumabs jālieto piesardzīgi.

Sausa dabīgā gumija

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Stikla pilnšļirces adatas apvalks ir izgatavots no sausas dabīgās gumijas (lateksa atvasinājuma), kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Statīnu un evolokumaba farmakokinētiskā mijiedarbība tika novērtēta klīniskajos pētījumos. Pacienti, kuri vienlaikus lietoja statīnus, tika novērota evolokumaba klīrensa palielināšanās apmēram par 20%. Šī klīrensa palielināšanās daļēji notiek ar statīnu starpniecību, palielinot 9. tipa proproteīna konvertāzes subtilizīna/keksīna (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 – (PCSK9)*) koncentrāciju, kas nevēlami neietekmēja evolokumaba farmakodinamisko ietekmi uz lipīdiem. Statīna devas pielāgošana, lietojot to kombinācijā ar evolokumabu, nav nepieciešama.

Farmakokinētiskās un farmakodinamiskās mijiedarbības pētījumi starp evolokumabu un lipīdu līmeni pazeminošām zālēm, kas nav statīni un ezetimībs, nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Repatha lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Repatha grūtniecības laikā, nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar evolokumabu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai evolokumabs izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Repatha jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par evolokumaba ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta jebkāda ietekme uz fertilitātes mērķa kritērijiem koncentrācijas-laika zemlīknes laukuma (AUC) ekspozīcijas līmeņos, kas būtu daudz augstāki nekā pacientiem, kuri saņēma 420 mg evolokumaba reizi mēnesī (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Repatha neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības, lietojot ieteicamās devas, ir nazofaringīts (7,4%), augšējo elpceļu infekcija (4,6%), muguras sāpes (4,4%), artralģija (3,9%), gripa (3,2%) un reakcijas injekcijas vietā (2,2%). Drošuma profils homozigotas pārmantotas hiperholesterinēmijas populācijā atbilda primāras hiperholesterinēmijas un jauktas dislipidēmijas populācijā konstatētajam.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, par kurām tika ziņots galvenajos kontrolētajos klīniskajos pētījumos, kā arī spontāni iesniegtos ziņojumos, norādītas zemāk 1. tabulā atbilstoši šādai orgānu sistēmu klasifikācijai un definīcijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$).

1. tabula. Blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Gripa	Bieži
	Nazofaringīts	Bieži
	Augšējo elpceļu infekcija	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Bieži
	Izsitumi	Bieži
	Nātrene	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Angioedēma	Reti
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	Bieži
	Artralģija	Bieži
	Mialģija	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā ¹	Bieži
	Gripai līdzīga saslimšana	Retāk

¹ Skatīt apakšpunktu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

Drošuma profils bija līdzīgs pētāmajām personām, kuru pēc-sākmstāvokļa ZBL-H bija $< 0,65$ mmol/l (25 mg/dl) vai $< 1,03$ mmol/l (40 mg/dl), salīdzinot ar pētāmajām personām ar augstāku pēc-sākmstāvokļa ZBL-H ($\geq 1,03$ mmol/l [40 mg/dl]), ar Repatha iedarbības mediānu (Q1, Q3) 84,2 (78,1; 89,8) mēneši pētāmajām personām, kas turpināja lietot Repatha, un 59,8 (52,8; 60,3) mēneši pētāmajām personām, kas lietoja placebo un pārgāja uz Repatha atklātā pagarinājuma pētījumā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Visbiežākās reakcijas injekcijas vietā bija zilumu veidošanās injekcijas vietā, apsārtums, asiņošana, sāpes injekcijas vietā un pietūkums.

Pediatriiskā populācija

Repatha drošums un efektivitāte tika noteikti pediatriiskiem pacientiem ar heterozigotu un homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju. Lai novērtētu Repatha iedarbību, tika veikts klīniskais pētījums, kurā piedalījās 158 pediatriiskie pacienti vecumā no ≥ 10 līdz < 18 gadiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju. Šajā pediatriiskajā populācijā netika atklāti jauni drošuma ierobežojumi, un drošuma dati šajā pediatriiskajā populācijā atbilda zināmajam šo zāļu drošuma profilam pieaugušajiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju. Klīniskajos pētījumos divdesmit seši pediatriiskie pacienti ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju vecumā no ≥ 10 līdz < 18 gadiem tika ārstēti ar Repatha. Attiecībā uz drošumu netika novērota atšķirība starp pediatriiskiem un pieaugušiem pacientiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju.

Gados vecāki pacienti

No 24 671 pacienta, kuru ārstēja ar evolokumabu dubultmaskētos klīniskajos pētījumos, 11 126 (45,1%) bija ≥ 65 gadus veci un 2 132 (8,6%) bija ≥ 75 gadus veci. Salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem, šiem pacientiem nenovēroja vispārējas atšķirības attiecībā uz drošumu vai efektivitāti.

Imūngenitāte

Klīniskajos pētījumos 0,3% pacientu (48 no 17 992 pacientiem), kurus ārstēja ar vismaz vienu evolokumaba devu, uzrādīja pozitīvu saistošo antivielu veidošanos. Pacientiem, kuru serumā konstatēja saistošās antivielas, pēc tam noteica neitralizējošās antivielas, un nevienam no pacientiem neitralizējošās antivielas netika atklātas. Saistošo antivielu pret evolokumabu klātbūtne neietekmēja evolokumaba farmakokinētikas profilu, klīnisko atbildes reakciju vai drošumu.

Klīniskajos pētījumos pediatriem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Repatha, netika atklāta antivielu pret evolokumabu klātbūtne.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pētījumos ar dzīvniekiem netika novērota nevēlama ietekme, ekspozīcijai līdz 300 reizēm pārsniedzot ekspozīciju pacientiem, kurus ārstēja ar 420 mg evolokumaba reizi mēnesī.

Evolokumaba pārdozēšanai nav specifiskas ārstēšanas. Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski un pēc vajadzības jāveic uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: lipīdus modificējoši līdzekļi, citi lipīdus modificējoši līdzekļi. ATK kods: C10AX13

Darbības mehānisms

Evolokumabs selektīvi saistās pie PCSK9 un novērš cirkulējošo PCSK9 saistīšanos pie zema blīvuma lipoproteīnu receptoriem (ZBLR) uz aknu šūnu virsmas, tādējādi novēršot PCSK9-mediēto ZBLR degradāciju. Aknu ZBLR līmeņa paaugstināšanās izraisa saistītu ZBL holesterīna (ZBL-H) daudzuma samazināšanos serumā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos pētījumos evolokumabs pazemināja nesaistītās PCSK9, ZBL-H, KH, ApoB, ne-ABL-H, KH/ABL-H, ApoB/ApoA1, Lp(a), TG, Lp(a) līmeni un paaugstināja ABL-H un ApoA1 līmeni pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju un jauktu dislipidēmiju.

140 mg vai 420 mg evolokumaba vienreizēja subkutāna ievadīšana izraisīja cirkulējošās nesaistītās PCSK9 maksimālo nomākumu 4 stundās, kam sekoja ZBL-H samazināšanās, kā atbildes reakciju sasniedzot viszemāko vidējo līmeni attiecīgi 14. un 21. dienā. Nesaistītās PCSK9 un seruma lipoproteīnu izmaiņas bija atgriezeniskas, pārtraucot evolokumaba lietošanu. Evolokumaba izvadīšanas laikā nenovēroja nesaistītās PCSK9 vai ZBL-H palielināšanos virs sākotnējā līmeņa, kas liecina par kompensācijas mehānismiem PCSK9 producēšanas palielināšanai, un ZBL-H ārstēšanas laikā neradās.

Subkutānas ievadīšanas shēmas pa 140 mg reizi 2 nedēļās un 420 mg reizi mēnesī bija ekvivalentas vidējā ZBL-H līmeņa pazemināšanā (vidēji 10. un 12. nedēļā), un rezultāts bija -72% līdz -57% no sākotnējā līmeņa salīdzinājumā ar placebo. Ārstēšana ar evolokumabu izraisīja līdzīgu ZBL-H līmeņa pazemināšanos, lietojot to vienu pašu vai kombinācijā ar citām lipīdu līmeni pazeminošām terapijām.

Klīniskā efektivitāte primāras hiperholesterinēmijas un jauktas dislipidēmijas gadījumā

ZBL-H samazināšanās par apmēram 55% līdz 75% ar evolokumabu tika sasniegta jau 1. nedēļā un saglabājās ilgstošas terapijas laikā. Maksimālā atbildes reakcija parasti tika sasniegta 1 līdz 2 nedēļu laikā pēc devas pa 140 mg reizi 2 nedēļās un 420 mg reizi mēnesī. Evolokumabs bija efektīvs visās apakšgrupās salīdzinājumā ar placebo un ezetimibu, un nenovēroja nozīmīgas atšķirības starp apakšgrupām, tādām kā vecuma, rases, dzimuma, reģiona, ķermeņa masas indeksa, nacionālās holesterīna izglītības programmas riska, pašreizējā smēķēšanas statusa, sākotnējo koronārās sirds slimības (KSS) riska faktoru, priekšlaicīgas KSS ģimenes anamnēzē, glikozes tolerances statusa (t.i., 2. tipa cukura diabēts, metaboliskais sindroms vai neviens no tiem), hipertensijas, statīna devas un intensitātes, nesaistītās PCSK9 sākotnējā līmeņa, sākotnējā ZBL-H un sākotnējā TG līmeņa.

80-85% visu primārās hiperlipidēmijas pacientu, kas tika ārstēti ar kādu no devām, evolokumabs uzrādīja $\geq 50\%$ ZBL-H līmeņa pazemināšanos vidēji 10. un 12. nedēļā. Līdz 99% pacientu, kas tika ārstēti kādu no evolokumaba devām, sasniedza ZBL-H $< 2,6$ mmol/l, un līdz 95% sasniedza ZBL-H $< 1,8$ mmol/l vidēji 10. un 12. nedēļā.

Kombinācija ar statīnu un statīnu ar citām lipīdu līmeni pazeminošām zālēm

LAPLACE-2 bija starptautisks, daudzcentru, dubultmaskēts, randomizēts 12 nedēļu ilgs pētījums ar 1 896 pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju, kurus randomizēja, lai saņemtu evolokumabu kombinācijā ar statīniem (rosuvastatīnu, simvastatīnu vai atorvastatīnu). Evolokumabs tika salīdzināts ar placebo attiecībā uz rosuvastatīna un simvastatīna grupām un salīdzināta ar placebo un ezetimibu attiecībā uz atorvastatīna grupu.

Repatha ievērojami pazemināja ZBL-H līmeni no sākumstāvokļa vidēji 10 un 12 nedēļu laikā, salīdzinot ar placebo attiecībā uz rosuvastatīna un simvastatīna grupām un salīdzinot ar placebo un ezetimibu attiecībā uz atorvastatīna grupu ($p < 0,001$). Repatha ievērojami pazemināja KH, ApoB, ne-ABL-H, KH/ABL-H, ApoB/ApoA1, Lp(a) līmeni un paaugstināja ABL-H līmeni no sākumstāvokļa vidēji 10 un 12 nedēļu laikā, salīdzinot ar placebo attiecībā uz rosuvastatīna un simvastatīna grupām ($p < 0,05$), un ievērojami pazemināja KH, ApoB, ne-ABL-H, KH/ABL-H, ApoB/ApoA1 un Lp(a) līmeni, salīdzinot ar placebo un ezetimibu attiecībā uz atorvastatīna grupu ($p < 0,001$) (skatīt 2. un 3. tabulu).

RUTHERFORD-2 bija starptautisks, daudzcentru, dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts, 12 nedēļu ilgs pētījums ar 329 pacientiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju, kuri saņēma lipīdu līmeni pazeminošas zāles. Repatha ievērojami pazemināja ZBL-H līmeni no sākumstāvokļa vidēji 10 un 12 nedēļu laikā, salīdzinot ar placebo ($p < 0,001$). Repatha ievērojami pazemināja KH, ApoB, ne-ABL-H, KH/ABL-H, ApoB/ApoA1, Lp(a) līmeni un paaugstināja ABL-H un ApoA1 no sākumstāvokļa vidēji 10 un 12 nedēļu laikā, salīdzinot ar placebo ($p < 0,05$) (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Ārstēšanas ar evolokumabu iedarbība, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju un jauktu dislipidēmiju – vidējās procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz vidēji 10. un 12. nedēļai (% , 95% TI)

Pētījums	Devu shēma	ZBL-H (%)	Ne-ABL-H (%)	ApoB (%)	KH (%)	Lp(a) (%)	LZBL-H (%)	ABL-H (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	KH/ABL-H attiecība %	ApoB/ApoA1 attiecība %
LAPLACE-2 (HJD) (kombinētas rosuvastatīna, simvastatīna un atorvastatīna grupas)	140 mg R2N (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 RM (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 (HePH)	140 mg R2N (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 ^b (-58, -48)
	420 mg RM (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)

Saīsinājumi: R2N = reizi 2 nedēļās, RM = reizi mēnesī, HJD = primāra hiperholesterinēmija un jaukta dislipidēmija, HePH = heterozigota pārmantota hiperholesterinēmija, ^a p vērtība < 0,05 salīdzinājumā ar placebo, ^b p vērtība < 0,001 salīdzinājumā ar placebo.

Pacienti ar statīnu nepanesību

GAUSS-2 bija starptautisks, daudzcentru, dubultmaskēts, randomizēts, ezetimiba kontrolēts, 12 nedēļu ilgs pētījums ar 307 pacientiem, kuri nepanesa statīnus vai nespēja panest efektīvu statīnu devu. Repatha ievērojami pazemināja ZBL-H līmeni, salīdzinot ar ezetimibu ($p < 0,001$). Repatha ievērojami pazemināja KH, ApoB, ne-ABL-H, KH/ABL-H, ApoB/ApoA1 un Lp(a) līmeni no sākumstāvokļa vidēji 10 un 12 nedēļu laikā, salīdzinot ar ezetimibu ($p < 0,001$) (skatīt 3. tabulu).

Ārstēšana bez statīniem

MENDEL-2 bija starptautisks, daudzcentru, dubultmaskēts, randomizēts, placebo un ezetimiba kontrolēts, 12 nedēļu ilgs Repatha pētījums ar 614 pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju un jauktu dislipidēmiju. Repatha ievērojami pazemināja ZBL-H līmeni no sākumstāvokļa vidēji 10 un 12 nedēļu laikā, salīdzinot gan ar placebo, gan ezetimibu ($p < 0,001$). Repatha ievērojami pazemināja KH, ApoB, ne-ABL-H, KH/ABL-H, ApoB/ApoA1 un Lp(a) līmeni no sākumstāvokļa vidēji 10 un 12 nedēļu laikā, salīdzinot gan ar placebo, gan ezetimibu ($p < 0,001$) (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Ārstēšanas ar evolokumabu iedarbība, salīdzinot ar ezetimibu, pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju un jauktu dislipidēmiju – vidējās procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz vidēji 10. un 12. nedēļai (% , 95% TI)

Pētījums	Devu shēma	ZBL-H (%)	Ne-ABL-H (%)	ApoB (%)	KH (%)	Lp(a) (%)	ŁZBL-H (%)	ABL-H (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	KH/ABL-H attiecība %	ApoB/ApoA1 attiecība %
LAPLACE-2 (HJD) (kombinētas atorvastatīna grupas)	140 mg R2N (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 RM (N = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (statīnu nepanesība)	140 mg R2N (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 RM (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 (ārstēšana bez statīna)	140 mg R2N (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 RM (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)

Saīsinājumi: R2N = reizi 2 nedēļās, RM = reizi mēnesī, HJD = primāra hiperholesterinēmija un jaukta dislipidēmija, ^a p vērtība < 0,05 salīdzinājumā ar ezetimibu, ^b p vērtība < 0,001 salīdzinājumā ar ezetimibu, ^c nominālā p vērtība < 0,001 salīdzinājumā ar ezetimibu.

Ilgstoša efektivitāte primāras hiperholesterinēmijas un jauktas dislipidēmijas gadījumā

DESCARTES bija starptautisks, daudzcentru, dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts, 52 nedēļu ilgs pētījums ar 901 pacientu ar hiperlipidēmiju, kas saņēma tikai diētu, atorvastatīnu vai atorvastatīna un ezetimiba kombināciju. Repatha pa 420 mg reizi mēnesī ievērojami pazemināja ZBL-H līmeni no sākumstāvokļa līdz 52. nedēļai, salīdzinot ar placebo (p < 0,001). Ārstēšanas efekts saglabājās 1 gadu, ko pierādīja ZBL-H līmeņa pazemināšanās no 12. līdz 52. nedēļai. ZBL-H līmeņa pazemināšanās no sākumstāvokļa līdz 52. nedēļai, salīdzinot ar placebo, bija pastāvīga uz lipīdu līmeni pazeminošu zāļu fona, kas optimizēja ZBL-H un kardiovaskulāro risku.

Repatha ievērojami pazemināja KH, ApoB, ne-ABL-H, KH/ABL-H, ApoB/ApoA1, ŁZBL-H, TG un Lp(a) līmeni un paaugstināja ABL-H un ApoA1 līmeni 52. nedēļā, salīdzinot ar placebo (p < 0,001) (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Ārstēšanas ar evolokumabu iedarbība, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju un jauktu dislipidēmiju – vidējās procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 52. nedēļai (% , 95% TI)

Pētījums	Devu shēma	ZBL-H (%)	Ne-ABL-H (%)	ApoB (%)	KH (%)	Lp(a) (%)	ŁZBL-H (%)	ABL-H (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	KH/ABL-H attiecība %	ApoB/ApoA1 attiecība %
DESCARTES	420 mg RM (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)

Saīsinājumi: RM = reizi mēnesī, ^a nominālā p vērtība < 0,001 salīdzinājumā ar placebo, ^b p vērtība < 0,001 salīdzinājumā ar placebo.

OSLER un OSLER-2 bija divi randomizēti, kontrolēti, atklāti, pagarināti pētījumi, lai novērtētu Repatha ilgtermiņa drošumu un efektivitāti pacientiem, kuri pabeidza ārstēšanos „mātes” pētījumā. Pētījuma pirmajā gadā katrā pagarinātajā pētījumā pacienti tika randomizēti 2:1, lai saņemtu vai nu Repatha plus standarta ārstēšanu (evolokumaba grupa) vai standarta ārstēšanu vienu pašu (kontroles grupa). Pirmā gada beigās (52. nedēļā OSLER pētījumā un 48. nedēļā OSLER-2 pētījumā) pacientus iekļāva visā Repatha periodā, kurā visi pacienti saņēma Repatha atklātā pētījumā vēl papildu 4 gadus (OSLER) vai 2 gadus (OSLER-2).

Pavisam 1 324 pacienti tika iekļauti OSLER pētījumā. Repatha 420 mg reizi mēnesī ievērojami pazemināja ZBL-H līmeni no sākumstāvokļa līdz 12. un 52. nedēļai, salīdzinot ar kontroles grupu (nominālā $p < 0,001$). Ārstēšanas iedarbība saglabājās 272 nedēļas, ko pierādīja ZBL-H līmeņa pazemināšanās „mātes” pētījumā no 12. līdz 260. nedēļai atklātajā pagarinājuma pētījumā. Pavisam 3 681 pacients tika iekļauts OSLER-2 pētījumā. Repatha ievērojami pazemināja ZBL-H līmeni no sākumstāvokļa līdz 12. un 48. nedēļai, salīdzinot ar kontroles grupu (nominālā $p < 0,001$). Ārstēšanas iedarbība saglabājās, ko pierādīja ZBL-H līmeņa pazemināšanās no 12. līdz 104. nedēļai atklātajā pagarinājuma pētījumā. Repatha ievērojami pazemināja KH, ApoB, ne-ABL-H, KH/ABL-H, ApoB/ApoA1, Lp(a), TG un Lp(a) līmeni un paaugstināja ABL-H un ApoA1 līmeni no sākumstāvokļa līdz 52. nedēļai OSLER pētījumā un līdz 48. nedēļai OSLER-2 pētījumā, salīdzinot ar kontroles grupu (nominālā $p < 0,001$). ZBL-H un citi lipīdu raksturlielumi atgriezās sākotnējā līmenī 12 nedēļu laikā pēc Repatha lietošanas pārtraukšanas OSLER vai OSLER-2 sākumā bez pierādījumiem par atsītienu efektu.

TAUSSIG bija daudzcentru, atklāts, 5 gadus ilgs, pagarināts pētījums, lai novērtētu Repatha ilgtermiņa drošumu un efektivitāti, lietojot to kā papildinājumu citām lipīdu līmeni pazeminošām zālēm pacientiem ar smagu pārmantotu hiperholesterinēmiju (PH), ieskaitot homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju. TAUSSIG pētījumā tika iekļauti pavisam 194 pacienti ar smagu pārmantotu hiperholesterinēmiju (ne-HoPH) un 106 pacienti ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju. Visi pacienti pētījumā sākumā tika ārstēti ar Repatha 420 mg reizi mēnesī, izņemot tos, kuri iekļaušanas brīdī saņēma lipīdu aferēzi – viņi sāka ar Repatha 420 mg vienu reizi 2 nedēļās. Devas ievadīšanas biežumu pacientiem bez aferēzes varēja palielināt līdz 420 mg vienu reizi 2 nedēļās, pamatojoties uz ZBL-H atbildes reakciju un PCSK9 līmeni. Repatha ilgtermiņa lietošana pierādīja ilgstošu ārstēšanas efektu, ko apliecināja ZBL-H līmeņa pazemināšanās pacientiem ar smagu pārmantotu hiperholesterinēmiju (ne-HoPH) (skatīt 5. tabulu).

Citu lipīdu raksturlielumu (KH, ApoB, ne-ABL-H, KH/ABL-H un ApoB/ApoA1) izmaiņas arī pierādīja Repatha ilgtermiņa lietošanas ilgstošu efektu pacientiem ar smagu pārmantotu hiperholesterinēmiju (ne-HoPH).

5. tabula. Evolokumaba ietekme uz ZBL-H līmeni pacientiem ar smagu pārmantotu hiperholesterinēmiju (ne-HoPH) – vidējās procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz PAP 216. nedēļai (un saistītais 95% TI)

Pacientu populācija (N)	PAP 12. nedēļa (n = 191)	PAP 24. nedēļa (n = 191)	PAP 36. nedēļa (n = 187)	PAP 48. nedēļa (n = 187)	PAP 96. nedēļa (n = 180)	PAP 144. nedēļa (n = 180)	PAP 192. nedēļa (n = 147)	PAP 216. nedēļa (n = 96)
Smaga PH (ne-HoPH) (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)

Saīsinājumi: PAP = pētījuma atklātais pagarinājums, N (n) = novērtējamo pacientu skaits (N) un pacienti ar novērotām ZBL-H vērtībām specifiski iekļāvē vizītē (n) smagas pārmantotas hiperholesterinēmijas (ne-HoPH) galīgās analīzes grupā.

Heterozigotas pārmantotas hiperholesterinēmijas ārstēšana pediatriem pacientiem

HAUSER-RCT bija randomizēts, daudzcentru, ar placebo kontrolēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu 24 nedēļu pētījums ar 158 pediatriem pacientiem vecumā no 10 līdz < 18 gadiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju. Pacienti bija jāievēro diēta ar zemu tauku saturu un jāsaņem

optimizēta pamata lipīdu līmeni pazeminoša terapija (statīni optimālā devā, nav nepieciešama devas palielināšana). Pētījumā iekļautie pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai 24 nedēļu laikā reizi mēnesī subkutāni saņemtu 420 mg Repatha vai placebo.

Primārais efektivitātes rādītājs šajā pētījumā bija ZBL-H procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai. ZBL-H vidējā procentuālā atšķirība starp Repatha un placebo grupu no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija 38% (95% TI: 45%, 31%; $p < 0,0001$). Mazāko kvadrātu ZBL-H līmeņa vidējā (*standartklūda*, SE) pazemināšanās ($p < 0,0001$), salīdzinot ar sākumstāvokli, 24. nedēļā bija 44% (2%) Repatha grupā un 6% (3%) placebo grupā. Vidējās absolūtās ZBL-H vērtības 24. nedēļā bija 2,69 mmol/l (104 mg/dl) Repatha grupā un 4,45 mmol/l (172 mg/dl) placebo grupā. ZBL-H līmeņa pazemināšanās tika novērota jau 12. nedēļā, pirmajā vērtēšanā pēc sākumstāvokļa konstatēšanas, un saglabājās visa pētījuma laikā.

Sekundārais rādītājs šajā pētījumā bija ZBL-H līmeņa vidējās procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 22. un 24. nedēļai, kur 22. nedēļa atspoguļo pīķa un 24. nedēļa atspoguļo plato vērtības, subkutāni lietojot vienu reizi mēnesī, un sniedz informāciju par Repatha vidējo iedarbības efektu visā dozēšanas intervālā. Mazāko kvadrātu vidējā terapijas atšķirība starp Repatha un placebo grupu pēc ZBL-H līmeņa vidējām procentuālajām izmaiņām no sākumstāvokļa līdz 22. un 24. nedēļai bija 42% (95% TI: 48%, 36%; $p < 0,0001$). Papildu rezultātu datus skatīt 6. tabulā.

6. tabula. Ārstēšanas ar Repatha iedarbība, salīdzinot ar placebo, pediatriem pacientiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju – vidējās procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (% , 95% TI)

Pētījums	Devu shēma	ZBL-H (%)	Ne-ABL-H (%)	ApoB (%)	KH/ ABL-H attiecība (%)	ApoB/ ApoA1 attiecība (%)
HAUSER-RCT (HePH pediatriem pacientiem)	420 mg QM (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)

QM = katru mēnesi (subkutāni), TI = ticamības intervāls, ZBL-H = zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ABL-H = augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ApoB = apolipoproteīns B, ApoA1 = apolipoproteīns A1, KH = kopējais holesterīns

Visas pielāgotās p vērtības $< 0,0001$

N = randomizēto pacientu un devu saņēmušo pacientu skaits galīgās analīzes grupā

HAUSER-OLE bija atklāts, vienas grupas, daudzcentru, 80 nedēļu pētījums ar Repatha, kurā piedalījās 150 pediatriki pacienti vecumā no 10 līdz 17 gadiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju, kuri iepriekš piedalījās pētījumā HAUSER-RCT, un 13 pediatriki pacienti ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju, kuri tika iekļauti no jauna. Pacientiem bija jāievēro diēta ar zemu tauku saturu un jāsaņem pamata lipīdu līmeni pazeminoša terapija. Visi pacienti ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju šajā pētījumā saņēma 420 mg Repatha subkutāni reizi mēnesī (lietošanas ilguma mediāna: 18,4 mēneši). ZBL-H vidējā (SE) procentuālā atšķirība, salīdzinot ar sākumstāvokli, 12. nedēļā bija -44,4% (1,7%), 48. nedēļā bija -41,0% (2,1%) un 80. nedēļā bija -35,2% (2,5%).

Pārējo lipīdu rādītāju vidējā (SE) procentuālā atšķirība no sākumstāvokļa līdz 80. nedēļai bija: -32,1% (2,3%) ne-ABL-H, -25,1% (2,3%) ApoB, -28,5% (2,0%) KH/ABL-C attiecība, -30,3% (2,2%) ApoB/ApoA1 attiecība un -24,9% (1,9%) KH.

Homozigotas pārmantotas hiperholesterinēmijas ārstēšana

TESLA bija starptautisks, daudzcentru, dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts, 12 nedēļu ilgs pētījums ar 49 homozigotas pārmantotas hiperholesterinēmijas pacientiem vecumā no 12 līdz 65 gadiem. Repatha 420 mg reizi mēnesī, lietojot kā papildinājumu citām lipīdu līmeni pazeminošām zālēm (piemēram, statīniem, žultsskābes sekvestrantiem), ievērojami pazemināja ZBL-H un ApoB līmeni 12. nedēļā, salīdzinot ar placebo ($p < 0,001$) (skatīt 7. tabulu). Citu lipīdu raksturlielumu (KH,

ne-ABL-H, KH/ABL-H un ApoB/ApoA1) izmaiņas arī pierādīja ārstēšanas ar Repatha efektu, lietojot pacientiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju.

7. tabula. Ārstēšanas ar evolokumabu iedarbība, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju – vidējās procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 12. nedēļai (% , 95% TI)

Pētījums	Devu shēma	ZBL-H (%)	Ne-ABL-H (%)	ApoB (%)	KH (%)	Lp(a) (%)	ĻZBL-H (%)	ABL-H (%)	TG (%)	KH/ABL-H attiecība %	ApoB/ApoA1 attiecība %
TESLA (HoPH)	420 mg RM (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)

Saīsinājumi: HoPH = homozigota pārmantota hiperholesterinēmija, RM = reizi mēnesī, ^a nominālā p vērtība < 0,001 salīdzinājumā ar placebo, ^b p vērtība < 0,001 salīdzinājumā ar placebo.

Ilgtermiņa efektivitāte homozigotas pārmantotas hiperholesterinēmijas gadījumā

TAUSSIG pētījumā Repatha ilgtermiņa lietošana pierādīja ilgstošu ārstēšanas efektu, ko apliecināja ZBL-H līmeņa pazemināšanās par apmēram 20% līdz 30% pacientiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju, kuri nesaņēma aferēzi, un par apmēram 10% līdz 30% pacientiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju, kuri saņēma aferēzi (skatīt 8. tabulu). Citu lipīdu raksturlielumu (KH, ApoB, ne-ABL-H, KH/ABL-H un ApoB/ApoA1) izmaiņas arī pierādīja Repatha ilgstošas lietošanas ilgtermiņa efektivitāti pacientiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju. ZBL-H līmeņa pazemināšanās un citu lipīdu raksturlielumu izmaiņas 14 pusaudžiem (vecums ≥ 12 līdz < 18 gadi) ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju ir salīdzināmas ar tām, ko novēroja kopējā pacientu populācijā ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju.

8. tabula. Evolokumaba ietekme uz ZBL-H līmeni pacientiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju – vidējās procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz PAP 216. nedēļai (un saistītais 95% TI)

Pacientu populācija (N)	PAP 12. nedēļā	PAP 24. nedēļā	PAP 36. nedēļā	PAP 48. nedēļā	PAP 96. nedēļā	PAP 144. nedēļā a	PAP 192. nedēļā a	PAP 216. nedēļā a
HoPH (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)
Bez aferēzes (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)
Ar aferēzi (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)

Saīsinājumi: PAP = pētījuma atklātais pagarinājums, N (n) = novērtējamo pacientu skaits (N) un pacienti ar novērotām ZBL vērtībām specifiski iekļānotā vizītē (n) HoPH galīgās analīzes grupā.

HAUSER-OLE bija atklāts, vienas grupas, daudzcentru, 80 nedēļu pētījums ar 12 pētījuma dalībniekiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju, kurā tika vērtēts Repatha drošums, panesamība un efektivitāte ZBL-H līmeņa pazemināšanai pediatriem pacientiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju vecumā no ≥ 10 līdz < 18 gadiem. Pacientiem bija jāievēro diēta ar zemu tauku saturu un jāsaņem pamata lipīdu līmeni pazeminoša terapija. Visi pētījumā iesaistītie pacienti saņēma 420 mg Repatha subkutāni reizi mēnesī. ZBL-H mediāna (Q1, Q3) sākumstāvoklī bija 10,29 mmol/l (8,87; 12,28 mmol/l), (398 mg/dl (343, 475 mg/dl)). ZBL-H mediānas (Q1, Q3) procentuālā atšķirība no sākumstāvokļa līdz 80. nedēļai bija -14% (-41, 4). ZBL-H līmeņa

pazemināšanās tika novērota jau 12. nedēļā pirmajā vērtējumā un saglabājās visa pētījuma laikā un ZBL-H līmeņa pazemināšanās mediānas (Q1, Q3) diapazons bija no 12% (-3, 32) līdz 15% (-4, 39). Papildu rezultātu datus skatīt 9. tabulā.

9. tabula. Ārstēšanas ar evolokumabu iedarbība, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju – mediānas (Q1, Q3) procentuālā atšķirība no sākumstāvokļa līdz 80. nedēļai

Pētījums	Devu shēma	ZBL-H (%)	Ne-ABL-H (%)	ApoB (%)	KH/ ABL-H attiecība (%)	ApoB/ ApoA1 attiecība (%)
HAUSER-OLE (HoPH pediatrikiem pacientiem)	420 mg QM (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)

QM = katru mēnesi (subkutāni); ZBL-H = zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns; ABL-H = augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns; ApoB = apolipoproteīns B; ApoA1 = apolipoproteīns A1; KH = kopējais holesterīns
N = randomizēto pacientu un devu saņēmēju pacientu skaits starpposma analīzes grupā.

Ietekme uz aterosklerotiskās slimības slodzi

Repatha 420 mg reizi mēnesī iedarbība uz aterosklerotiskas slimības smagumu, ko mēra ar intravaskulāru ultraskaņu (IVUS), tika novērtēta 78 nedēļu dubultmaskētā, randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā ar 968 pacientiem ar koronāro artēriju slimību, kam veica stabilu optimālu statīna terapiju. Salīdzinājumā ar placebo Repatha samazināja gan procentuālo ateromas tilpumu (PAT; 1,01% [95% TI 0,64; 1,38], $p < 0,0001$), gan kopējo ateromas tilpumu (KAV; 4,89 mm³ [95% TI 2,53; 7,25], $p < 0,0001$). Mērot PAT, aterosklerotisku regresiju novēroja 64,3% pacientu (95% TI 59,6; 68,7) un 47,3% (95% TI 42,6; 52,0) pacientu, kuri attiecīgi saņēma Repatha vai placebo. Mērot KAV, aterosklerotisku regresiju novēroja attiecīgi 61,5% (95% TI 56,7; 66,0) un 48,9% (95% TI 44,2; 53,7) pacientiem, kuri saņēma Repatha vai placebo. Pētījumā netika pētīta korelācija starp aterosklerotiskas slimības regresiju un kardiovaskulāriem notikumiem.

Ietekme uz koronāro asinsvadu aterosklerotisko pangu morfoloģiju

Repatha 420 mg reizi mēnesī lietošanas ietekme uz koronāro asinsvadu aterosklerotiskajām pangām tika novērtēta ar optiskās koherences tomogrāfiju (OKT) 52 nedēļas ilgā dubultmaskētā, randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuriem terapija ar Repatha tika uzsākta 7 dienu laikā pēc akūta koronārā sindroma bez ST segmenta elevācijas (AKS BSTE) un kas saņēma maksimāli panesamo statīnu terapiju. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija absolūtas izmaiņas minimālajā fibrozās kapsulas biezumā (*fibrous cap thickness, FCB*) izvēlētajā artērijas segmentā, salīdzinot ar sākumstāvokli. Mazāko kvadrantu (*least squares, LS*) vidējais rādītājs (95% TI), salīdzinot ar sākumstāvokli, palielinājās par 42,7 μm (32,4; 53,1) Repatha grupā un par 21,5 μm (10,9; 32,1) placebo grupā, t.i. papildus par 21,2 μm (4,7; 37,7), salīdzinot ar placebo ($p = 0,015$; 38% atšķirība ($p = 0,041$)). Ziņotās sekundārās atrades norāda uz ārstēšanas atšķirībām, ieskaitot vidējā minimālā FCB izmaiņas (palielinājums par 32,5 μm (12,7; 52,4); $p = 0,016$) un maksimālā lipīdu loka absolūtās izmaiņas (-26° (-49,6; -2,4); $p = 0,041$).

Kardiovaskulāra riska pazemināšana pieaugušajiem ar noteiktu aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību

Repatha rezultātu pētījums (FOURIER) bija randomizēts, ar notikumiem saistīts dubultmaskēts pētījums ar 27 564 subjektiem vecumā no 40 līdz 86 gadiem (vidējais vecums 62,5 gadi) ar noteiktu aterosklerotisku KV slimību; 81% bija iepriekšējs miokarda infarkta (MI) notikums, 19% bija iepriekšējs insulta notikums un 13% bija perifēro artēriju slimība. Vairāk nekā 99% pacientu bija jālieto vidējas vai ļoti lielas statīnu devas un vismaz viena no citām kardiovaskulārajām zālēm, tādām kā antitrombotiskie līdzekļi, bēta blokatori, angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori vai angiotenzīna receptoru blokatori; ZBL-H (Q1, Q3) sākotnējā stāvokļa mediāna bija 2,4 mmol/l (2,1;

2,8). Absolūtais KV risks starp ārstēšanas grupām bija izlīdzsvarots, bez tam notikumu indekss visiem pacientiem bija vismaz 1 galvenais vai 2 mazsvarīgāki KV riska faktori; 80% bija hipertensija, 36% bija cukura diabēts un 28% bija ikdienas smēķētāji. Pacientus randomizēja 1:1 vai nu Repatha (140 mg reizi divās nedēļās vai 420 mg vienu reizi mēnesī) vai atbilstoši placebo lietošanai; vidējais pacientu kontroles ilgums bija 26 mēneši.

Visā pētījumā tika novērota ievērojama ZBL-H samazināšanās, katrā vērtējumā sasniedzot ZBL-H līmeņa mediānu 0,8 līdz 0,9 mmol/l; 25% pacientu sasniedza mazāku ZBL-H koncentrāciju nekā 0,5 mmol/l. Neskatoties uz sasniegto ļoti zemu ZBL-H līmeni, netika novēroti jauni drošuma jautājumi (skatīt 4.8. apakšpunktu); no jauna radušamies diabēta un kognitīvo notikumu biežums bija līdzīgs kā pacientiem, kuri bija sasnieguši ZBL-H līmeni < 0,65 mmol/l un tiem, kuriem bija paaugstināts ZBL-H līmenis.

Repatha ievērojami pazemināja kardiovaskulāro notikumu risku, kas definēts kā salikums no laika līdz pirmajam KV nāves gadījumam, MI, insultam, koronārai revaskularizācijai vai hospitalizācijai nestabilas stenokardijas gadījumā (skatīt 10. tabulu); *Kaplan-Meiera* līknē primārie un galvenie sekundārie saliktie mērķa kritēriji atdalīti ar apmēram 5 mēnešiem (skatīt 1. attēlā galvenos nevēlamos kardīālos notikumus (GNKN, *major adverse cardiac events* – *MACE*) trīs gadu *Kaplan-Meier* līknē). Relatīvais GNKN salikuma (KV nāve, MI vai insults) risks tika ievērojami samazināts par 20%. Ārstēšanas ietekme bija līdzīga visās apakšgrupās (ieskaitot vecumu, slimības veidu, sākotnējo ZBL-H, sākotnējo statīnu intensitāti, ezetimība lietošanu un diabētu), un to noteica miokarda infarkta, insulta un koronārās revaskularizācijas riska pazemināšana; būtiskas atšķirības attiecībā uz kardiovaskulāro vai visu cēloņu mirstību netika novērotas, lai gan pētījumā nebija paredzēta šādu atšķirību noteikšana.

10. tabula. Evolokumaba ietekme uz galvenajiem kardiovaskulārajiem notikumiem

	Placebo (N = 13 780) n (%)	Evolokumabs (N = 13 784) n (%)	Riska attiecība ^a (95% TI)	p-vērtība ^b
GNKN+ (saliktie GNKN, koronāra revaskularizācija vai hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ)	1 563 (11,34)	1 344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
GNKN (salikums no KV nāves gadījuma, MI vai insulta)	1 013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Kardiovaskulārs nāves gadījums	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Visu cēloņu mirstība	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
Miokarda infarkts (letāls/ne-letāls)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001 ^c
Insults (letāls/ne-letāls) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101 ^c
Koronāra revaskularizācija	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001 ^c
Hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

^a Pamatojoties uz IVRS (*Interactive Voice Response System* - interaktīvā balss atbilžu sistēma) savāktu pēc randomizācijas stratifikācijas faktoriem stratificēto *Cox* modeli.

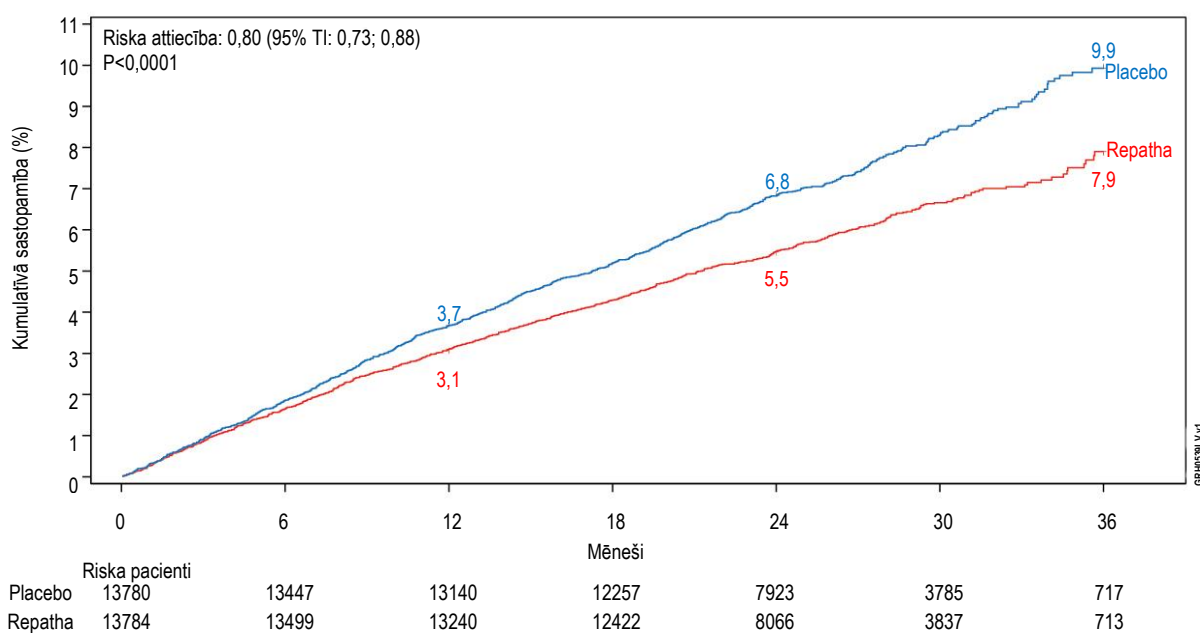
^b Pēc *IVRS* savāktu randomizācijas stratifikācijas faktoru divpusējā *log-rank* testa.

^c Nomināla nozīme.

^d Ārstēšanas ietekmi uz insultu noteica išēmiska insulta riska mazināšana; uz hemorāģisku vai nenoteiktu insultu ietekmes nebija.

^e *Ad-hoc* vērtētais laiks līdz hospitalizācijai nestabilas stenokardijas dēļ.

1. attēls. Laiks līdz GNKN notikumam (salikums no KV nāves gadījuma, MI vai insulta); 3-gadu Kaplan-Meier līkne



Pētījums FOURIER-OLE (1. pētījums un 2. pētījums) sastāvēja no diviem atklātiem, vienas grupas, daudzcentru, pagarinātiem pētījumiem, lai izvērtētu Repatha ilgtermiņa drošumu, panesamību un efektivitāti pacientiem ar apstiprinātu kardiovaskulāro slimību, kuri pabeidza pētījumu FOURIER. Iesaistītie pacienti saņēma Repatha 140 mg ik pēc 2 nedēļām vai 420 mg vienu reizi mēnesī apmēram 5 gadus un turpināja vidējās (22,2%) vai augstas intensitātes (74,8%) fona statīna terapiju. No 5031 pacienta, kas saņēma vismaz vienu Repatha devu 1. pētījumā, pētījumā FOURIER 2499 pacienti saņēma Repatha un 2532 pacienti saņēma placebo. No 1599 pacientiem, kas saņēma vismaz vienu Repatha devu 2. pētījumā, pētījumā FOURIER 854 pacienti saņēma Repatha un 745 pacienti saņēma placebo. Pēc 1. un 2. pētījuma beigām pacientiem, kuri pētījumā FOURIER randomizētā veidā saņēma Repatha, kopējā Repatha iedarbība bija attiecīgi līdz 8,4 gadiem (mediāna: 85,4 mēneši) un 8,0 gadiem (mediāna: 80,2 mēneši), un pacientiem, kuri randomizētā veidā saņēma placebo, kopējā Repatha iedarbība bija attiecīgi līdz 5,25 gadiem (mediāna: 60,0 mēneši) un 4,9 gadiem (mediāna: 55,1 mēnesis).

1. un 2. pētījumā kopā 72,4% (n = 4 802) pacientu sasniedza zemāko pēc-sākumstāvokļa ZBL-H < 0,65 mmol/l (25 mg/dl), 87,0% (n = 5 765) pacientu sasniedza ZBL-H < 1,03 mmol/l (40 mg/dl) un 11,9% (n = 792) pacientu bija kopējais pēc-sākumstāvokļa ZBL-H ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl). No pacientiem, kuri sasniedza pēc-sākumstāvokļa zemu ZBL-H (< 0,65 mmol/l [25 mg/dl] vai < 1,03 mmol/l [40 mg/dl]), kopējā ar ārstēšanos saistītu blakusparādību sastopamība starp pētāmajām personām bija 80,0% pacientu, kuri sasniedza ZBL-H < 0,65 mmol/l [25 mg/dl], un 82,7% pacientu, kuri sasniedza ZBL-H < 1,03 mmol/l (40 mg/dl), salīdzinot ar 85,0% pacientu ar ZBL-H ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl). Kopējā ar ārstēšanos saistītu nopietnu blakusparādību sastopamība bija 37,7% pacientu, kuri sasniedza ZBL-H < 0,65 mmol/l (25 mg/dl), un 40,0% pacientu, kuri sasniedza ZBL-H < 1,03 mmol/l (40 mg/dl), salīdzinot ar 41,5% pacientu ar ZBL-H ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl).

Vidējais procentuālais ZBL-H samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija stabils pētījuma OLE laikā, un tas bija diapazonā no 53,4% līdz 59,1% 1. pētījumā un no 62,5% līdz 67,2% 2. pētījumā neatkarīgi no pacienta sākotnējās randomizētās ārstēšanas grupas pētījumā FOURIER. Tas šķietami rezultējas skaitliskā ziņā zemākā pacientu notikumu sastopamības rādītājā attiecībā uz saistītajiem KV mērķa kritērijiem, ko veido saliktais mērķa kritērijs KV nāve, MI un insults pacientiem, kuri saņēmuši Repatha gan FOURIER, gan FOURIER-OLE pētījumā, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēmuši placebo FOURIER pētījumā un Repatha FOURIER-OLE pētījumos.

Kopumā šajos pētījumos netika konstatētas jaunas atziņas par drošumu.

Ietekme uz ZBL-H akūtu koronāro sindromu (AKS) akūtās fāzes laikā

EVOPACS bija vienas valsts daudzcentru, dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts 8 nedēļu pētījums ar 308 AKS pacientiem, kuriem evolokumabs tika uzsākts stacionārā 24–72 stundu laikā pēc simptomu izpausmēm.

Ja pacienti pirms atlasē nebija saņēmuši statīnu vai ārstējās ar citu statīnu, kas nav 40 mg atorvastatīns, ārstēšana ar to tika pārtraukta un tika uzsākta 40 mg atorvastatīna lietošana vienu reizi dienā. Randomizācija tika stratificēta pēc pētījuma centra un pēc stabilas statīnu terapijas ≥ 4 nedēļu laikā pirms iekļaušanas pētījumā. Lielākā daļa pētāmo personu (241 [78%]) pirms atlasē ≥ 4 nedēļas netika ārstēti ar pastāvīgām statīna devām, un lielākā daļa (235 [76%]) sākotnēji nesaņēma statīnu. Līdz 4. nedēļai 281 (97%) pētāmā persona saņēma ļoti lielas statīnu devas. Evolokumabs 420 mg reizi mēnesī ievērojami pazemināja ZBL-H līmeni no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai, salīdzinot ar placebo ($p < 0,001$). Aprēķinātā ZBL-H vidējais (SN) samazinājums no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai bija 77,1% (15,8%) evolokumaba grupā un 35,4% (26,6%) placebo grupā ar mazākā kvadrāta (MK) vidējo atšķirību (95% TI) 40,7% (36,2%, 45,2%). Sākumstāvokļa ZBL-H vērtības bija 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) evolokumaba grupā un 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) placebo grupā. ZBL-H samazinājums šajā pētījumā atbilda iepriekšējiem pētījumiem, kur pastāvīgai lipīdu līmeni pazeminošai terapijai pievienoja evolokumabu, ko pierādīja ZBL-H līmenis terapijas laikā līdz šī pētījuma 8. nedēļai (parādot vienmērīgu efektu abās ārstēšanas grupās ar ļoti lielu statīnu devu) attiecīgi 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) un 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) grupās, kur evolokumabs tika lietots kopā ar atorvastatīnu un placebo kopā ar atorvastatīnu.

Evolokumaba ietekme šajā pacientu populācijā atbilda novērojumiem iepriekšējos pētījumos evolokumaba klīniskās izstrādes programmā, un jaunas drošuma problēmas netika konstatētas.

Kardiovaskulārā riska samazināšana pieaugušajiem ar augstu KV notikumu risku bez iepriekšēja miokarda infarkta vai insulta

VESALIUS-CV bija daudzcentru, dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts, paralēlu grupu pētījums par kardiovaskulāriem iznākumiem, lietojot evolokumabu 12 257 pieaugušiem pacientiem (6 129 evolokumaba, 6 128 placebo grupā) ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku, kuriem vēl nav bijis miokarda infarkts vai insults. Piemērotajiem pacientiem bija diagnosticēta aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība (ASKVS), tostarp koronāro, cerebrovaskulāro vai perifēro artēriju slimība, vai, ja sākumstāvoklī nebija zināma diagnosticēta ASKVS, cukura diabēts. Pacientiem bija jābūt ZBL-H līmenim $\geq 2,3$ mmol/l (≥ 90 mg/dl) vai ne-ABL-H līmenim $\geq 3,1$ mmol/l (≥ 120 mg/dl), vai ApoB līmenim $\geq 1,56$ μ mol/l (≥ 80 mg/dl) ar stabilu, lipīdu līmeni pazeminošu pamata terapiju. Pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti grupās attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu subkutānas evolokumaba injekcijas (140 mg ik pēc 2 nedēļām), vai placebo ik pēc 2 nedēļām. Mediānais kontroles ilgums bija 55,1 mēnesis. Kopumā pētījumu pabeidza 97,8% pacientu.

Vidējais (SN) vecums sākumstāvoklī bija 65,4 (6,9) gadi, un 56,0% bija vismaz 65 gadus veci; 42,5% bija sievietes. Attiecībā uz iepriekšējām kardiovaskulāru slimību diagnozēm 45,1% bija nozīmīga koronāro artēriju slimība, 9,9% bija nozīmīga aterosklerotiska cerebrovaskulāra slimība, 17,4% bija nozīmīga perifēro artēriju slimība un 58,1% bija cukura diabēts (1,4% 1. tipa; 56,8% 2. tipa), bet 32,1% bija augsta riska cukura diabēts bez aterosklerotiskas kardiovaskulāras slimības pazīmēm.

Atsevišķi papildu paaugstināta riska faktori sākumstāvoklī bija jebkāds diabēts vai metaboliskais sindroms pacientam ar koronāro, cerebrālo vai perifēro artēriju slimību (30,2%) un ZBL-H $\geq 3,36$ mmol/l (≥ 130 mg/dl), ne-ABL-H $\geq 4,14$ mmol/l (≥ 160 mg/dl) vai ApoB $\geq 2,3$ μ mol/l (≥ 120 mg/dl) (50,8%). Sākumstāvoklī lielākā daļa pacientu lietoja augstas intensitātes lipīdu līmeni pazeminošu shēmu (72,2%), bet 67,9% augstas intensitātes statīnu terapiju. Par jebkāda veida statīnu lietošanu tika ziņots 86,8% pacientu, un par ezetimība lietošanu — 19,9% pacientu. Lielākā daļa pacientu lietoja vismaz vienas citas kardiovaskulāras zāles, tostarp antitrombotiskos līdzekļus (66,8%), antikoagulantus (11,6%), bēta blokatorus (55,1%), angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus, ARNi vai angiotensīna receptoru blokatorus (74,9%), SGLT2 inhibitorus (9,7%) vai

GLP-1 receptoru agonistus (5,6%). ZBL-H mediāna (Q1, Q3) sākumstāvoklī bija 3,2 (2,7; 3,9) mmol/l (122,0 [104,0; 149,0] mg/dl).

Evolokumabs ievērojami samazināja trīskāršā saliktā mērķa kritērija (laiks līdz KV nāvei, miokarda infarktam vai išēmiskam insultam atkarībā no tā, kurš notikums iestājās pirmais) risku. Trīskāršā saliktā mērķa kritērija un citu kardiovaskulāro mērķa kritēriju rezultāti ir parādīti tālāk esošajā 11. tabulā. Kaplāna-Meijera aplēses par trīskāršā saliktā mērķa kritērija kumulatīvo sastopamību ir parādītas 2. attēlā. Trīskāršā saliktā mērķa kritērija riska samazinājums bija konsekvents neatkarīgi no dzimuma, vecuma, iepriekšējas revaskularizācijas, diabēta statusa un pacientiem ar diabētu, bet bez ASKVS sākumstāvoklī.

11. tabula. Ārstēšanas ar evolokumabu ietekme, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar augstu KV notikumu risku bez iepriekšēja miokarda infarkta vai insulta

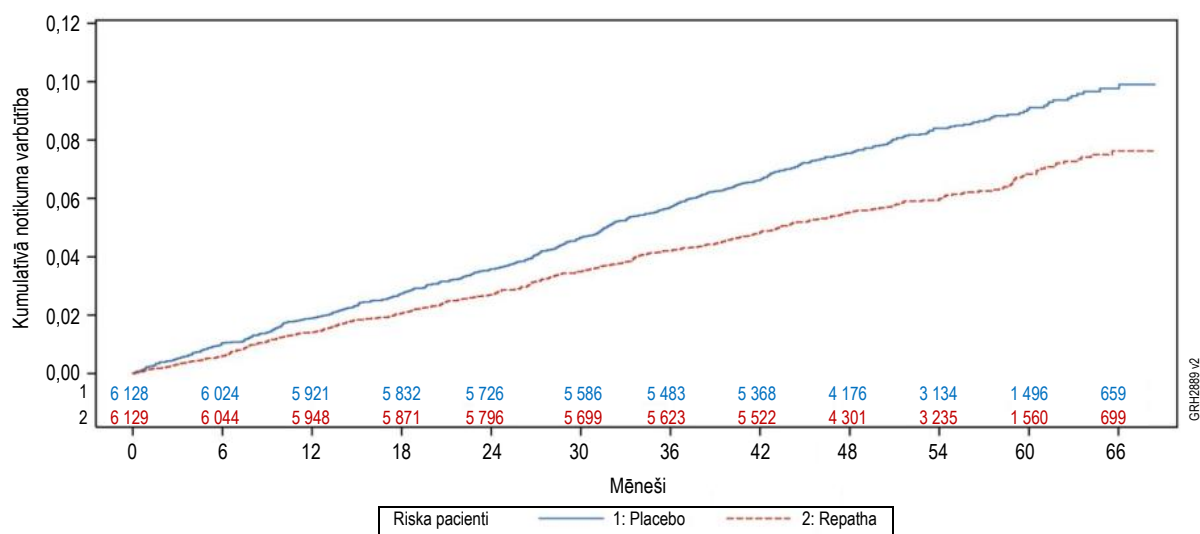
	Placebo (N = 6 128) n (%)	Evolokumabs (N = 6 129) n (%)	Riska attiecība (95% TI)	p vērtība
Trīskāršais saliktais mērķa kritērijs				
Laiks līdz KV nāvei, miokarda infarktam vai išēmiskam insultam atkarībā no tā, kurš notikums iestājās pirmais	503 (8,21)	374 (6,10)	0,73 (0,64; 0,84)	< 0,001 ^a
Citi kardiovaskulārie mērķa kritēriji				
Laiks līdz KSS izraisītai nāvei, miokarda infarktam, išēmiskam insultam vai jebkādam išēmijas izraisītai artēriju revaskularizācijai atkarībā no tā, kurš notikums iestājās pirmais	907 (14,80)	747 (12,19)	0,81 (0,73; 0,89)	< 0,001 ^a
Laiks līdz KSS izraisītai nāvei, miokarda infarktam vai išēmiskam insultam atkarībā no tā, kurš notikums iestājās pirmais	443 (7,23)	336 (5,48)	0,75 (0,65; 0,86)	< 0,001 ^a
Laiks līdz MI, išēmiskam insultam vai jebkādam išēmijas izraisītai artēriju revaskularizācijai	834 (13,61)	674 (11,00)	0,79 (0,72; 0,88)	< 0,001 ^a
Laiks līdz KSS izraisītai nāvei, MI vai jebkādam išēmijas izraisītai artēriju revaskularizācijai	819 (13,36)	664 (10,83)	0,79 (0,72; 0,88)	< 0,001 ^a
Laiks līdz KSS izraisītai nāvei vai MI	313 (5,11)	232 (3,79)	0,73 (0,62; 0,87)	< 0,001 ^a
Laiks līdz MI	229 (3,74)	149 (2,43)	0,64 (0,52; 0,79)	< 0,001 ^a
Laiks līdz jebkādam išēmijas izraisītai artēriju revaskularizācijai	699 (11,41)	561 (9,15)	0,79 (0,70; 0,88)	< 0,001 ^a
Laiks līdz KSS izraisītai nāvei	117 (1,91)	105 (1,71)	0,89 (0,68; 1,16)	0,39
Laiks līdz kardiovaskulārai nāvei	195 (3,18)	156 (2,55)	0,79 (0,64; 0,98)	0,031
Laiks līdz jebkāda iemesla nāvei	539 (8,80)	434 (7,08)	0,80 (0,70; 0,91)	< 0,001
Laiks līdz išēmiskam insultam	144 (2,35)	115 (1,88)	0,79 (0,62; 1,01)	0,062

MI = miokarda infarkts;

KSS = koronārā sirds slimība

^a Statistiski nozīmīgs.

2. attēls. Laiks līdz GNKN notikumam (saliktais KV nāve, miokarda infarkts vai išēmiskais insults); 5,5 gadu Kaplāna-Meijera līkne



Lipīdu paneļu sērijveida novērtējums tika veikts pacientu apakšgrupai ($n = 2\,014$) no nejauši izvēlētiem pētījuma centriem un pacientiem. Atšķirība starp evolokumabu un placebo vidējās ZBL-H procentuālās izmaiņās no sākumstāvokļa līdz 48. nedēļai bija 55,3% (95% TI: 51,9%, 58,8%) un no sākumstāvokļa līdz 96. nedēļai bija 50,9% (95% TI: 47,1%, 54,7%). Iegūtās ZBL-H vērtības, kas sasniegtas 48. nedēļā, bija mediānas (Q1, Q3) 1,2 (0,7, 1,9) mmol/l (44,5 [26,0, 73,0] mg/dl) un 2,8 (2,2, 3,7) mmol/l (109,0 [86,0, 144,0] mg/dl) attiecīgi evolokumaba un placebo grupās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc vienas 140 mg vai 420 mg evolokumaba subkutānas devas ievadīšanas veseliem pieaugušajiem mediānā maksimālā koncentrācija serumā tika sasniegta 3-4 dienās. Pēc vienas 140 mg subkutānas devas ievadīšanas C_{max} vidējais lielums (SN) bija 13,0 (10,4) $\mu\text{g/ml}$ un AUC_{last} vidējais lielums (SN) bija 96,5 (78,7) diena $\cdot\mu\text{g/ml}$. Pēc vienas 420 mg subkutānas devas ievadīšanas C_{max} vidējais lielums (SN) bija 46,0 (17,2) $\mu\text{g/ml}$, un AUC_{last} vidējais lielums (SN) bija 842 (333) diena $\cdot\mu\text{g/ml}$. Trīs subkutānas 140 mg devas bija bioekvivalentas vienai subkutānai 420 mg devai. Absolūtā biopieejamība pēc s.c. devas bija 72% no farmakokinētikas modeļiem.

Pēc vienas 420 mg evolokumaba intravenozas devas aprēķinātais līdzsvara koncentrācijas izkļedes tilpuma vidējais lielums (SN) bija 3,3 (0,5) l, kas liecina, ka evolokumaba izkļiede audos ir ierobežota.

Biotransformācija

Kā dabisks imūnglobulīns evolokumabs sastāv tikai no aminoskābēm un ogļhidrātiem, un maz ticams, ka tas tiktu eliminēts ar aknu metabolisma mehānismu palīdzību. Sagaidāms, ka tā metabolisms un eliminācija notiks imūnglobulīna klīrensa ceļā, sadaloties mazos peptīdos un atsevišķās aminoskābēs.

Eliminācija

Evolokumaba aprēķinātais eliminācijas pusperiods bija 11-17 dienas.

Pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju, lietojot lielu statīna devu, evolokumaba sistēmiskā iedarbība bija nedaudz mazāka nekā cilvēkiem, kas lietoja mazu vai vidēju statīna devu (AUC_{last} indekss 0,74 [90% TI 0,29; 1,9]). Apmēram 20% klīrensa palielināšanās daļēji ir statīnu mediāta, palielinot PCSK9 koncentrāciju, kam nebija nevēlamas ietekmes uz evolokumaba farmakodinamisko iedarbību uz lipīdiem. Populāciju farmakokinētikas analīze neliecināja par

evolokumaba koncentrācijas novērtējamām atšķirībām serumā hiperholesterinēmijas (nepārmantotas hiperholesterinēmijas vai pārmantotas hiperholesterinēmijas) pacientiem, kuri vienlaikus lietoja statīnus.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc vienas 420 mg intravenozas devas sistēmiskā klīrensa aprēķinātais vidējais lielums (SN) bija 12 (2) ml/h. Klīniskajos pētījumos ar atkārtotām subkutānām devām 12 nedēļu laikā tika novērota devai proporcionāla iedarbības palielināšanās, lietojot devu shēmas pa 140 mg un vairāk. Seruma minimālās koncentrācijās ($C_{\min}$ (SN) 7,21 (6,6)) pēc 140 mg devas reizi 2 nedēļās vai pēc 420 mg devas ievadīšanas reizi mēnesī ($C_{\min}$ (SN) 11,2 (10,8)) tika novērota apmēram divkārtīga līdz trīskārtīga uzkrāšanās, un minimālās koncentrācijas serumā līdzsvara koncentrāciju sasniedza pēc 12 nedēļu lietošanas.

No laika atkarīgas koncentrācijas izmaiņas serumā 124 nedēļu ilgā laikā netika novērotas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Dati no evolokumaba klīniskajiem pētījumiem neuzrāda evolokumaba farmakokinētikas atšķirības pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem bez nieru darbības traucējumiem.

Klīniskā pētījumā ar 18 pacientiem, kuru skaitā bija pacienti ar normālu nieru darbību (aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums [aGFĀ] ≥ 90 ml/min/1,73 m², n = 6), pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 15 līdz 29 ml/min/1,73 m², n = 6), kā arī pacienti ar terminālu nieru mazspēju (TNM), kuri saņem hemodialīzi (n = 6), nesaistītā evolokumaba iedarbība, novērtējot $C_{\max}$ pēc vienreizējas 140 mg subkutānas devas saņemšanas, par 30% samazinājās pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un par 45% — visiem pacientiem ar TNM, kuri saņem hemodialīzi. Novērtējot AUC_{last}, iedarbība samazinājās par aptuveni 24% pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un par aptuveni 45% — visiem pacientiem ar TNM, kuri saņem hemodialīzi. Precīzs FK atšķirību rašanās mehānisms nav zināms; tomēr atšķirīga ķermeņa masa neizskaidro šīs atšķirības. Interpretējot rezultātus, jāņem vērā vairāki faktori, tostarp mazs parauga lielums un augsta starppacientu mainība. Evolokumaba farmakodinamika un drošums pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un ar TNM bija līdzīgi kā pacientiem ar normālu nieru darbību, un klīniski nozīmīgas ZBL-H pazemināšanās atšķirības netika novērotas. Tāpēc pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar TNM, kuri saņem hemodialīzi, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. (*Child-Pugh* A kategorija). Evolokumaba vienreizējas 140 mg subkutānas devas tika pētītas 8 pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, 8 pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un 8 veselīgiem cilvēkiem. Tika konstatēts, ka evolokumaba iedarbība ir apmēram par 40-50% mazāka salīdzinājumā ar veselīgiem cilvēkiem. Tomēr sākotnējais PCSK9 līmenis un PCSK9 neitralizācijas pakāpe un laiks pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un veselīgiem brīvprātīgajiem bija līdzīgs. Tā rezultātā bija līdzīgs laika ilgums un absolūtā ZBL-H pazemināšanās apjoms. Evolokumabs nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C kategorija) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa

Ķermeņa masa bija nozīmīgs mainīgais lielums populācijas FK analīzē, kas ietekmēja evolokumaba minimālo koncentrāciju, taču nebija nekādas ietekmes uz ZBL-H samazināšanu. Pēc atkārtotas 140 mg subkutānas ievadīšanas ik pēc 2 nedēļām 12. nedēļā minimālā koncentrācija bija par 147% lielāka un attiecīgi par 70% mazāka pacientiem ar 69 kg un 93 kg ķermeņa masu nekā pacientiem ar tipisku

81 kg ķermeņa masu. Mazāka ķermeņa masas ietekme bija vērojama pie atkārtotām evolokumaba 420 mg subkutānām ikmēneša devām.

Citas īpašas populācijas

Populāciju farmakokinētikas analīze liecina, ka nav nepieciešama devas pielāgošana atkarībā no vecuma, rases vai dzimuma. Evolokumaba farmakokinētiku ietekmēja ķermeņa masa bez ievērojamas ietekmes uz ZBL-H līmeņa pazemināšanos. Tādēļ devas pielāgošana atkarībā no ķermeņa masas nav nepieciešama.

Repatha farmakokinētika tika novērtēta 103 pediatriem pacientiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju vecumā no ≥ 10 līdz < 18 gadiem (HAUSER-RCT). Pēc 420 mg Repatha devas subkutānas ievadīšanas reizi mēnesī vidējā (SN) plato koncentrācija serumā bija 22,4 (14,7) $\mu\text{g/ml}$, 64,9 (34,4) $\mu\text{g/ml}$ un 25,8 (19,2) $\mu\text{g/ml}$ attiecīgi 12., 22. un 24. nedēļā. Repatha farmakokinētika tika novērtēta 12 pediatriem pacientiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju vecumā no ≥ 10 līdz < 18 gadiem (HAUSER-OLE). Pēc 420 mg Repatha devas subkutānas ievadīšanas reizi mēnesī vidējā (SN) plato koncentrācija serumā bija 20,3 (14,6) $\mu\text{g/ml}$ un 17,6 (28,6) $\mu\text{g/ml}$ attiecīgi 12. un 80. nedēļā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Evolokumabs kāmjām nebija kancerogēns devās, kas bija daudz lielākas nekā pacientu saņemtās evolokumaba devas pa 420 mg reizi mēnesī. Evolokumaba mutagēnais potenciāls nav vērtēts.

Kāmjām un makaka sugas pērtiķiem dodot devas, kas bija daudz lielākas nekā pacientu saņemtās evolokumaba devas pa 420 mg reizi mēnesī, netika novērota ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti.

Makaka sugas pērtiķiem dodot devas, kas bija daudz lielākas nekā pacientu saņemtās evolokumaba devas pa 420 mg reizi mēnesī, netika novērota ietekme uz embriofetālo vai postnatālo attīstību (līdz 6 mēnešu vecumam).

Neatkarīgi no samazinātas T-šūnu atkarīgās antivielu atbildes reakcijas ar jūras moluska hemociānīnu (*keyhole limpet hemocyanine, KLH*) imunizētiem makaka sugas pērtiķiem pēc 3 mēnešu ārstēšanas ar evolokumabu, netika novērota nevēlama ietekme kāmjām (līdz 3 mēnešu vecumam) un makaka sugas pērtiķiem (līdz 6 mēnešu vecumam), dodot devas, kas bija daudz lielākas nekā pacientu saņemtās evolokumaba devas pa 420 mg reizi mēnesī. Paredzētā farmakoloģiskā iedarbība attiecībā uz ZBL-H līmeni serumā un kopējo holesterīnu šajos pētījumos tika novērota un pēc ārstēšanas pārtraukšanas bija atgriezeniska.

Kombinācijā ar rosuvastatīnu 3 mēnešus netika novērota nevēlama ietekme uz makaka sugas pērtiķiem, dodot devas, kas bija daudz lielākas nekā pacientu saņemtās evolokumaba devas pa 420 mg reizi mēnesī. Seruma ZBL-H un kopējā holesterīna līmeņa pazemināšanās bija izteiktāka nekā iepriekš novērotā, lietojot evolokumabu vienu pašu, un pēc ārstēšanas pārtraukšanas bija atgriezeniska.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Prolīns

Ledus etiķskābe

Polisorbāts 80

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

3 gadi.

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

3 gadi.

Repatha 420 mg šķīdums injekcijām kārtidzā

2 gadi.

Pēc izņemšanas no ledusskapja Repatha drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) oriģinālā iepakojumā un tā jāizlieto 1 mēneša laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Repatha 420 mg šķīdums injekcijām kārtidzā

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Viens ml šķīduma vienreizējas lietošanas pilnšļircē, kas izgatavota no I klases stikla, ar 27. izmēra nerūsējošā tērauda adatu.

Pilnšļirces adatas apvalks izgatavots no sausas dabīgās gumijas (lateksa atvasinājums, skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iepakojumi pa vienai pilnšļircei.

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Viens ml šķīduma vienreizējas lietošanas pildspalvveida pilnšļircē, kas izgatavota no I klases stikla, ar 27. izmēra nerūsējošā tērauda adatu.

Iepakojumi pa vienai, divām, trim pildspalvveida pilnšļircēm vai vairāku kastīšu iepakojums ar 6 (3 iepakojumi pa 2) pildspalvveida pilnšļircēm.

Repatha 420 mg šķīdums injekcijām kārtidžā

3,5 ml šķīdums vienreizējas lietošanas kārtidžā, kas izgatavots no cikliska olefīna polimēra ar elastomēra starpsienu un virzuli (materiāli, ar kuriem zāles saskaras) un gumijas vāciņa. Uzpildītajam kārtidžam ir pievienota teleskopiska skrūves ierīces sastāvdaļa. Kārtidža ierīce ir iepakota kopā ar ievadīšanas ierīci. Šķidrums tiek ievadīšanas ierīcē ir izgatavots no nerūsējošā tērauda un DEHF [di-(2-etilheksil)ftalāts; *DEHP*] nesaturoša polivinilhlorīda ar nerūsējošā tērauda 29. izmēra adatu. Ievadīšanas ierīce satur sudraba oksīda- cinka baterijas un ietver lipīgu plāksteri, kas izgatavots no poliestera lentes ar akrilāta līmi. Ievadīšanas ierīce ir paredzēta lietošanai tikai ar pievienoto 3,5 ml uzpildīto kārtidža ierīci.

Iepakojumi pa vienam kārtidžam/automatizētam mini-dozatoram vai vairāku kastīšu iepakojums ar trim (3×1) kārtidžiem/automatizētiem mini-dozatoriem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas šķīdums jāpārbauda. Šķīdumu nedrīkst injicēt, ja tas satur daļiņas vai ir duļķains, vai mainījis krāsu. Lai novērstu diskomforta sajūtu ievadīšanas vietā, zālēm pirms injicēšanas jāļauj sasniegt istabas temperatūru (līdz 25°C). Jāinjicē viss saturs.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

EU/1/15/1016/001 - 1 pilnšļirce

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

EU/1/15/1016/002 – 1 pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/15/1016/003 – 2 pildspalvveida pilnšļircēs

EU/1/15/1016/004 – 3 pildspalvveida pilnšļircēs

EU/1/15/1016/005 – 6 (3×2) pildspalvveida pilnšļircēs (vairāku kastīšu iepakojums)

Repatha 420 mg šķīdums injekcijām kārtidžā

EU/1/15/1016/006 – 1 kārtidžs ar kopā iepakotu automatizētu mini-dozatoru

EU/1/15/1016/007 – 3 (3×1) kārtidži ar kopā iepakotiem automatizētiem mini-dozatoriem (vairāku kastīšu iepakojums)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 17. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 14. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Amgen Manufacturing Limited LLC
Road 31 km 24.6
Juncos
Puertoriko, 00777
Amerikas Savienotās Valstis

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĪRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē
evolocumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšīrce satur 140 mg evolokumaba / 1 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Prolīns, ledus etiķskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.
1 pilnšīrce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Satur lateksu, pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1016/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Repatha 140 mg šļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PILNŠĻIRCES BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām
evolocumab

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Amgen Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Repatha 140 mg injekcija
evolocumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
evolocumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pildspalvveida pilnšīrce satur 140 mg evolokumaba / 1 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Prolīns, ledus etiķskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

1 SureClick pildspalvveida pilnšīrce.

2 SureClick pildspalvveida pilnšīrces.

3 SureClick pildspalvveida pilnšīrces.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Repatha 140 mg pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTEVAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (ar blue box)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
evolocumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 140 mg evolokumaba / 1 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Prolīns, ledus etiķskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

Vairāku kastīšu iepakojums: 6 (3 iepakojumi pa 2) SureClick pildspalvveida pilnšļircēs.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1016/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Repatha 140 mg pildspalvveida pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TIEŠĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (bez blue box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
evolocumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 140 mg evolokumaba / 1 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Prolīns, ledus etiķskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

2 SureClick pildspalvveida pilnšļircēs. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1016/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Repatha 140 mg pildspalvveida pilnšļirce

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCEI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Repatha 140 mg injekcija
evolocumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

AUTOMATIZĒTĀ MINI-DOZATORA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repatha 420 mg šķīdums injekcijām kārtidžā
evolocumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs kārtidžs satur 420 mg evolokumaba / 3,5 ml šķīduma (120 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Prolīns, ledus etiķskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

1 kārtidžs un automatizēts mini-dozators.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1016/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Repatha 420 mg kārtidz

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (ar blue box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Repatha 420 mg šķīdums injekcijām kārtidžā
evolocumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs kārtidžs satur 420 mg evolokumaba / 3,5 ml šķīduma (120 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Prolīns, ledus etiķskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

Vairāku kastīšu iepakojums: 3 (3 iepakojumi pa 1) kārtidži un automatizēti mini-dozatori.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1016/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Repatha 420 mg kārtidz

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**TIEŠĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (bez blue box)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Repatha 420 mg šķīdums injekcijām kārtidžā
evolocumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs kārtidžs satur 420 mg evolokumaba / 3,5 ml šķīduma (120 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Prolīns, ledus etiķskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

1 kārtidžs un automatizēts mini-dozators. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1016/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Repatha 420 mg kārtridžs

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIKĒTE KĀRTRIDŽAM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Repatha 420 mg injekcija
evolocumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3,5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē Evolokumabs (*evolocumab*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šajā dokumentā minētie brīdinājumi un norādījumi ir paredzēti personai, kura lieto šīs zāles. Ja Jūs esat vecāks vai aprūpētājs, kurš atbild par šo zāļu došanu kādam citam, piemēram, bērnam, lietojiet šo informāciju atbilstošā veidā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Repatha un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Repatha lietošanas
3. Kā lietot Repatha
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Repatha
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Repatha un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Repatha un kā tas darbojas

Repatha ir zāles, kas pazemina „sliktā” holesterīna, tauku veida, līmeni asinīs.

Repatha satur aktīvo vielu evolokumabu, monoklonālu antivielu (īpašs proteīna veids, kas konstruēts, lai tas pievienotos mērķa vielai organismā). Evolokumabs ir konstruēts, lai tas pievienotos vielai, ko sauc PCSK9, kas ietekmē aknu spēju uzņemt holesterīnu. Piesaistoties un kontrolējot PCSK9, zāles palielina holesterīna daudzumu, kas iekļūst aknās un tādējādi pazemina holesterīna līmeni asinīs.

Kādā nolūkā lieto Repatha

Repatha lieto papildus holesterīnu samazinošai diētai, ja Jūs esat:

- pieaugušais ar augstu holesterīna līmeni asinīs (primāru hiperholesterinēmiju [heterozigotu pārmantotu un nepārmantotu] vai jauktu dislipidēmiju). To lieto:
 - kopā ar statīnu vai citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja maksimālā statīna deva pietiekami nepazemina holesterīna līmeni;
 - vienu pašu vai kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja statīni labi nedarbojas vai tos nevar lietot;
- bērns no 10 gadu vecuma vai pieaugušais ar augstu holesterīna līmeni asinīs Jūsu ģimenei raksturīgas slimības dēļ (heterozigota pārmantota hiperholesterinēmija jeb HePH). To lieto kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm;

- pieaugušais vai bērns no 10 gadu vecuma ar augstu holesterīna līmeni asinīs Jūsu ģimenei raksturīgas slimības dēļ (homozigota pārmantota hiperholesterinēmija jeb HoPH). To lieto kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm;
- pieaugušais ar augstu holesterīna līmeni asinīs, kuram jau ir sirds un asinsvadu (aterosklerotiska kardiovaskulāra) slimība vai augsts kardiovaskulāra notikuma risks. To lieto:
 - kopā ar statīnu vai citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja maksimālā statīna deva pietiekami nepazemina holesterīna līmeni;
 - vienu pašu vai kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja statīni labi nedarbojas vai tos nevar lietot.

Repatha lieto pacientiem, kuri nespēj kontrolēt holesterīna līmeni tikai ar holesterīnu samazinošu diētu vien. Lietojot šīs zāles, Jums jāturpina ievērot holesterīnu samazinošu diētu. Pacientiem ar augstu kardiovaskulāra notikuma risku Repatha var palīdzēt novērst sirdslēkmi, insultu un noteiktas sirds procedūras, lai atjaunotu sirdī asinsplūsmu, kas traucēta sakarā ar taukainu nogulšņu veidošanos artērijās (zināma arī kā aterosklerotiska sirds un asinsvadu slimība).

2. Kas Jums jāzina pirms Repatha lietošanas

Nelietojiet Repatha, ja Jums ir alerģija pret evolokumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Repatha lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir aknu slimība.

Stikla pilnšļirces adatas apvalks ir izgatavots no sausas dabīgās gumijas (lateksa atvasinājuma), kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

Lai uzlabotu šo zāļu izsekojamību, ārstam vai farmaceitam ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs Jūsu medicīniskajā kartē. Arī Jūs varat pierakstīt šo informāciju gadījumam, ja nākotnē Jums to jautās.

Bērni un pusaudži

Repatha lietošana tika pētīta 10 gadus veciem un vecākiem bērniem, kuriem ārstē heterozigotu vai homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju.

Repatha lietošana nav pētīta bērniem vecumā līdz 10 gadiem.

Citas zāles un Repatha

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Repatha lietošana grūtniecēm nav pārbaudīta. Nav zināms, vai Repatha kaitēs Jūsu nedzimušajam bērnam.

Nav zināms, vai Repatha izdalās mātes pienā.

Ir svarīgi informēt ārstu, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti, vai arī pārtraukt Repatha lietošanu, ņemot vērā ieguvumu no krūts barošanas bērnam un ieguvumu no Repatha lietošanas mātei.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Repatha neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Repatha satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

Repatha satur prolīnu

Šīs zāles satur 25 mg prolīna katrā 1,0 ml 140 mg/ml evolokumaba devā. Prolīns var būt kaitīgs pacientiem ar hiperprolinēmiju — retu ģenētisku slimību, kuras gadījumā prolīns uzkrājas organismā. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir hiperprolinēmija, nelietojiet šīs zāles, ja vien tās nav ieteicis ārsts.

3. Kā lietot Repatha

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Ieteicamā deva ir atkarīga no pamatstāvokļa:

- pieaugušajiem ar primāru hiperholesterinēmiju un jauktu dislipidēmiju deva ir vai nu 140 mg reizi divās nedēļās, vai 420 mg reizi mēnesī;
- bērniem vecumā no 10 gadiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju deva ir 140 mg ik pēc divām nedēļām vai 420 mg reizi mēnesī;
- pieaugušajiem un bērniem vecumā no 10 gadiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju ieteicamā sākumdeva ir 420 mg reizi mēnesī. Pēc 12 nedēļām ārsts var izlemt palielināt devu līdz 420 mg reizi divās nedēļās. Ja Jūs saņemat arī aferēzi, procedūru, kas ir līdzīga dialīzei, kurā holesterīns un citi tauki tiek atdalīti no asinīm, ārsts var izlemt sākt Jūsu ārstēšanu ar devu 420 mg reizi divās nedēļās, lai tā atbilstu Jūsu ārstēšanai ar aferēzi;
- pieaugušajiem ar noteiktu aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību vai augstu kardiovaskulāra notikuma risku deva ir vai nu 140 mg reizi divās nedēļās, vai 420 mg reizi mēnesī.

Repatha tiek injicēta zem ādas (subkutāni).

Ja ārsts paraksta 420 mg devu, Jums jālieto trīs pilnšļirces, jo katra pilnšļirce satur tikai 140 mg zāļu. Pēc istabas temperatūras sasniegšanas visas injekcijas jāievada 30 minūšu laikā.

Ja ārsts izlems, ka Jūs vai Jūsu aprūpētājs var injicēt Repatha, Jums vai Jūsu aprūpētājam jāsaņem apmācība, kā pareizi pagatavot un injicēt Repatha. Nemēģiniet injicēt Repatha, kamēr ārsts vai medmāsa nav parādījuši, kā tas darāms.

Sīkākus norādījumus par to, kā uzglabāt, pagatavot un ievadīt Repatha injekcijas mājās, skatīt „Norādījumi par lietošanu” šīs instrukcijas beigās.

Pirms uzsākt Repatha lietošanu, Jums jāievēro holesterīnu samazinoša diēta. Repatha lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot holesterīnu samazinošu diētu.

Ja ārsts Jums ir parakstījis Repatha kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ievērojiet ārsta norādījumus par to, kā lietot šīs zāles vienlaicīgi. Šajā gadījumā, lūdzu, izlasiet arī attiecīgo zāļu lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus par devām.

Ja esat lietojis Repatha vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Repatha

Lietojiet Repatha pēc iespējas drīzāk pēc izlaistās devas. Pēc tam sazinieties ar ārstu, kurš pateiks, kad Jums ir ielānota nākamā deva, un precīzi ievērojiet ārsta norādīto jauno shēmu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Gripa (augsta temperatūra, sāpes kaklā, iesnas, klepus un drebuļi)
- Parastā saaukstēšanās, tāda kā iesnas, sāpes kaklā vai deguna blakusdobumu infekcijas (nazofaringīts vai augšējo elpceļu infekcijas)
- Slikta dūša
- Muguras sāpes
- Locītavu sāpes (artralģija)
- Muskuļu sāpes
- Reakcijas injekcijas vietā, tādas kā zilumu veidošanās, apsārtums, asiņošana, sāpes vai pietūkums
- Alerģiskas reakcijas, tostarp izsitumi
- Galvassāpes

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Nātrene, sarkani, niezoši, piepacelti izsitumi uz ādas (urtikārija)
- Gripai līdzīgi simptomi

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Sejas, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Repatha

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „EXP/Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms injekcijas pilnšļirci drīkst izņemt no ledusskapja, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C). Tas padarīs injekciju patīkamāku. Pēc izņemšanas no ledusskapja Repatha drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) oriģinālā iepakojumā, un tā jāizlieto 1 mēneša laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja ievērojat, ka tās ir mainījušas krāsu vai satur lielus gabalus, pārslas vai krāsainas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos.

Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Repatha satur

- Aktīvā viela ir evolokumabs. Katra pilnšļirce satur 140 mg evolokumaba / 1 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir prolīns, ledus etiķskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

Repatha ārējais izskats un iepakojums

Repatha ir dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai dzeltenīgs šķīdums, praktiski bez daļiņām.

Katrs iepakojums satur vienu vienreizējas lietošanas pilnšļirci.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Ražotājs

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
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

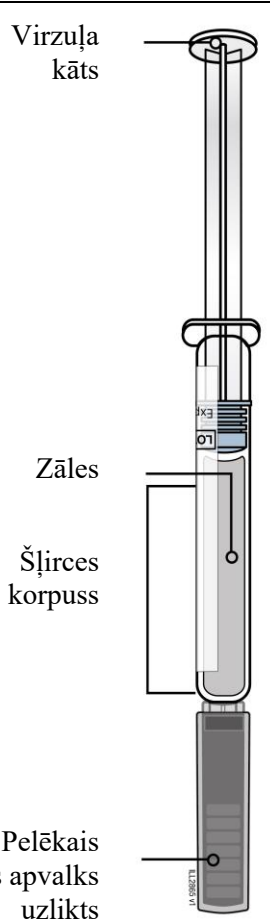
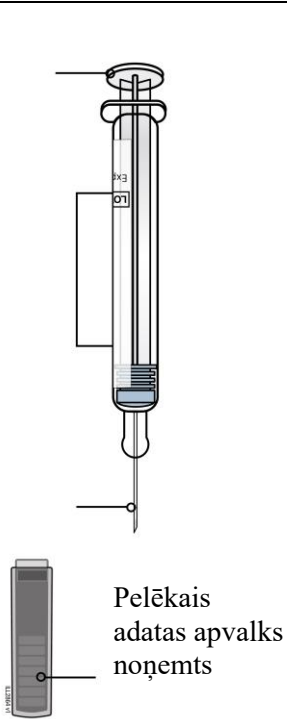
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par lietošanu:
 Repatha vienreizējas lietošanas pilnšļirce

Norādījumi par sastāvdaļām	
Pirms lietošanas	Pēc lietošanas
Virzuļa kāts  Zāles Šļirces korpuss Pelēkais adatas apvalks uzlikts	Izlietots virzulis  Izlietots šļirces korpuss Izlietota adata Pelēkais adatas apvalks noņemts
	Adata ir iekšpusē.

Svarīgi

Pirms lietojat vienreizējas lietošanas Repatha pilnšļirci, izlasiet šo svarīgo informāciju:

- **Nemēģiniet** veikt injekciju, kamēr neesat pilnībā izlasījis un izpratis šos lietošanas norādījumus.
- **Nedrīkst** sasaldēt Repatha pilnšļirci vai lietot, ja tā ir bijusi sasalusi.
- **Nedrīkst** lietot Repatha pilnšļirci, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.
- **Nedrīkst** lietot Repatha pilnšļirci, ja tā ir nokritusi uz cietas virsmas. Šļirces sastāvdaļas varētu būt salūzušas, pat ja Jūs neredzat plīsumu. Lietojiet jaunu Repatha pilnšļirci.
- **Nedrīkst** noņemt pelēko adatas apvalku no Repatha pilnšļirces, kamēr vēl neesat gatavs injicēt.

1. solis: sagatavojiet

A	Izņemiet Repatha pilnšļirces kastīti no ledusskapja un pagaidiet 30 minūtes.
----------	---

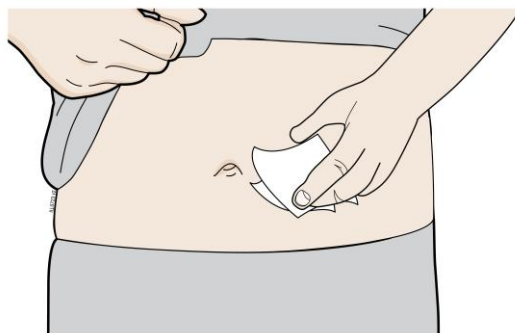
Pagaidiet vismaz 30 minūtes, lai pilnšļirce kastītē pirms injicēšanas dabiski sasniegtu istabas temperatūru.

Pārliecinieties, ka uz kastītes marķējuma ir nosaukums Repatha.

- **Nedrīkst** mēģināt sasildīt Repatha pilnšļirci, izmantojot siltuma avotu, tādu kā karsts ūdens vai mikroviļņu krāsns.
- **Nedrīkst** atstāt Repatha pilnšļirci tiešā saules gaismas iedarbībā.
- **Nedrīkst** kratīt Repatha pilnšļirci.

B	Savāciet visus injekcijai vajadzīgos materiālus.
Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. Uz tīras, labi apgaismotas, gludas virsmas novietojiet: • vienu Repatha pilnšļirci tās aizsargapklātē; • spirta salvetes; • vates tamponu vai marles plāksnīti; • plāksteri; • tvertni asu priekšmetu izmešanai. • Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz Repatha pilnšļirces kastītes.	

C	Izvēlieties injekcijas vietu.
Augšdelms Vēdera apvidus Augšstilbs Jūs varat izmantot: • augšstilbu; • vēdera apvidu, izņemot 5 centimetrus ap nabu; • augšdelma ārējo virsmu (tikai tad, ja injekciju Jums veic kāds cits). • Neizvēlieties vietas, kur āda ir plāna, nobrāzta, apsārtusi vai sacietējusi. Izvairieties no injicēšanas vietās, kur ir rētas vai strijas. ! Veicot sev injekciju, ikreiz izvēlieties citu vietu. Ja Jums tomēr nākas izmantot to pašu injekcijas vietu, pārliecinieties, ka neinjicējat tajā pašā punktā, kur iepriekšējā reizē.	

D **Notīriet injekcijas vietu.**

Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Pirms injekcijas ļaujiet ādai nožūt.

- **Nepieskarties** atkal šai ādas virsmai pirms injekcijas.

E **Izņemiet pilnšļirci no aizsargapvlātes.**

Apgrieziēt otrādi aizsargapvlāti



Saudzīgi uzspiediet

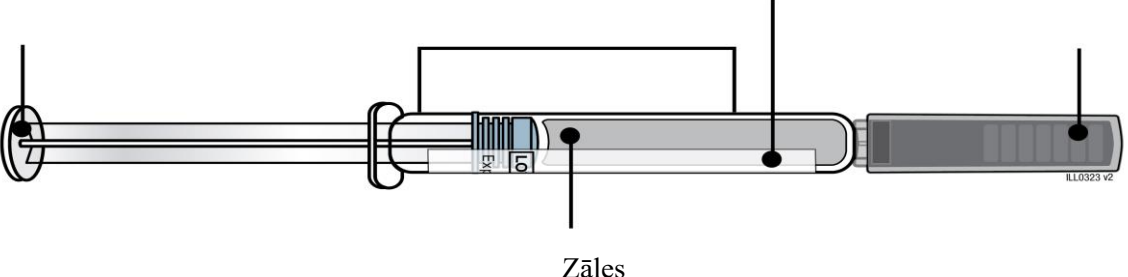


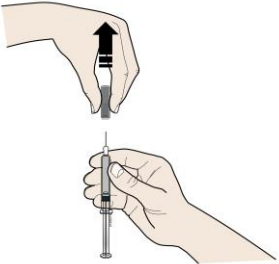
Lai izņemtu:

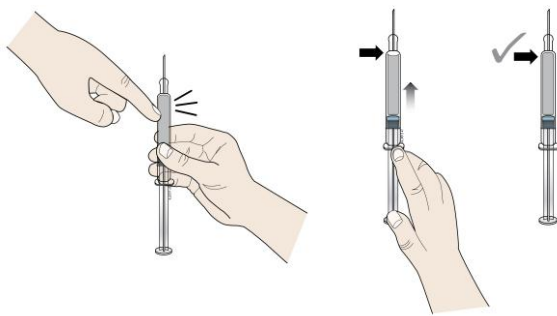
- noplēsiēt papīru no aizsargapvlātes;
- novietojiet aizsargapvlāti uz plaukostas;
- apgrieziēt aizsargapvlāti otrādi un saudzīgi uzspiediēt aizsargapvlātes mugurējās daļas vidū, lai šļirce iekristu Jūsu plaukstā;
- ja pilnšļirce neizkrīt no aizsargapvlātes, saudzīgi uzspiediēt aizsargapvlātes mugurējai daļai.
- **Nedrīkst** izņemt vai izvilkt pilnšļirci aiz virzuļa kāta vai pelēkā adatas apvalka. Tā var sabojāt šļirci.
- **Nedrīkst** noņemt pelēko adatas apvalku no pilnšļirces, kamēr vēl neesat gatavs injicēt.

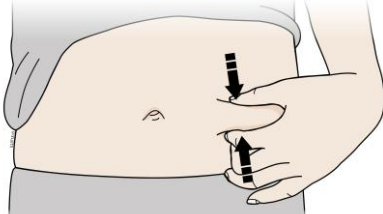


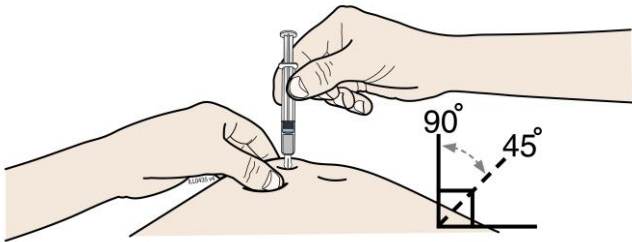
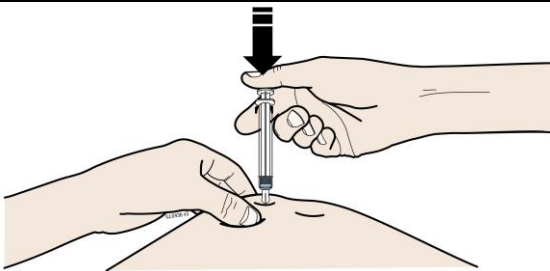
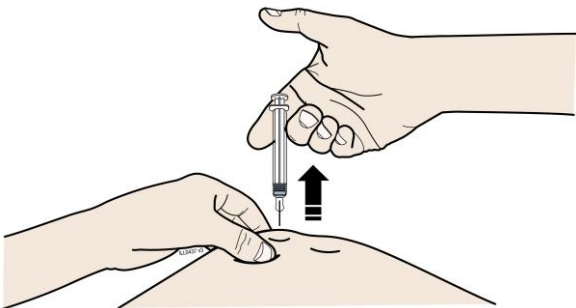
Vienmēr turiet pilnšļirci aiz šļirces korpusa.

F	Aplūkojiet zāles un šļirci.			
Virzuļa kāts		Šļirces korpuss	Šļirces marķējums ar derīguma termiņu	Pelēkais adatas apvalks uzlikts
				
Vienmēr turiet pilnšļirci aiz šļirces korpusa. Pārlicinieties, ka: • uz pilnšļirces marķējuma ir zāļu nosaukums Repatha; • zāles pilnšļircē ir dzidras un bezkrāsainas vai dzeltenīgas. • Nedrīkst lietot pilnšļirci, ja kāda no pilnšļirces sastāvdaļām ir ieplaisājusi vai salūzusi. • Nedrīkst lietot pilnšļirci, ja nav pelēkā adatas apvalka vai tas nav droši piestiprināts. • Nedrīkst lietot pilnšļirci, ja zāles ir mainījušas krāsu vai satur lielus gabalus, pārslas vai krāsainas daļiņas. • Nedrīkst lietot pilnšļirci, ja ir beidzies pilnšļirces derīguma termiņš.				

2. solis: sagatavojieties	
A	Uzmanīgi velciet pelēko adatas apvalku tieši uz āru un prom no sevis. Neatstāriet pelēko adatas apvalku noņemtu ilgāk par 5 minūtēm. Pretējā gadījumā zāles var izžūt.
1.	 Ir normāli, ka adatas galā ir redzams zāļu piliens.
2.	 Tūlīt ielieciet apvalku tvertnē asu priekšmetu izmešanai.
• Nedrīkst griezt vai locīt pelēko adatas apvalku. Tā var sabojāt adatu. • Nedrīkst uzlikt pelēko adatas apvalku atpakaļ uz pilnšļirces.	

B	Likvidējiet gaisa burbuli/spraugu.
Repatha pilnšļircē varētu būt gaisa burbulis/sprauga. Ja Jūs pamanāt gaisa burbuli/spraugu: • turiet pilnšļirci ar adatu uz augšu; • saudzīgi uzsitiet ar pirkstiem pa šļirces korpusu, līdz gaisa burbulis/sprauga pārvietojas šļirces augšpusē; • lēni un saudzīgi bīdiet virzuļa kātu, lai izspiestu gaisu no pilnšļirces. Esiet ļoti uzmanīgs, lai neizspiestu zāles.	
	
• Nedrīkst uzsist pa šļirces adatu.	

C	SASPIEDIET injekcijas vietu, lai izveidotu stingru virsmu.
	
Cieši saspiediet ādu starp īkšķi un pirkstiem, izveidojot apmēram 5 centimetrus platu kroku.	
! Svarīgi ir injicēšanas laikā turēt ādu saspiestu.	

3. solis: injicējiet	
A	Turiet ādu SASPIESTU. Ievadiet adatu ādā 45 līdz 90 grādu leņķī.  Ievadot adatu, nedrīkst novietot pirkstus uz virzuļa kāta.
B	Ar lēnu un pastāvīgu spiedienu SPIEDIET virzuļa kātu uz leju līdz galam, līdz šļirce ir tukša. 
C	Pēc tam ATLAIDIET īkšķi un uzmanīgi izvelciet šļirci no ādas.  Nedrīkst uzlikt pelēko adatas apvalku atpakaļ uz izlietotās šļirces.

4. solis: pabeidziet

A Izlietoto šļirci uzreiz ievietojiet tvertnē asu priekšmetu izmešanai.



Konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu par pareizu iznīcināšanu. Var būt vietējas iznīcināšanas vadlīnijas.

- **Nedrīkst** atkārtoti lietot izmantoto šļirci.
- **Nedrīkst** lietot izmantotajā šļircē atlikušās zāles.
- **Nedrīkst** atkārtoti izmantot šļirci vai tvertni asu priekšmetu izmešanai vai izmest to sadzīves atkritumos.



Uzglabāji izlietoto šļirci un tvertni asu priekšmetu izmešanai bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

B Pārbaudiet injekcijas vietu.

Ja redzamas asinis, piespiediet injekcijas vietai vates tamponu vai marles plāksnīti. Ja nepieciešams, izmantojiet plāksteri.

- **Neberzēt** injekcijas vietu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Repatha 140 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē Evolokumabs (*evolocumab*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šajā dokumentā minētie brīdinājumi un norādījumi ir paredzēti personai, kura lieto šīs zāles. Ja Jūs esat vecāks vai aprūpētājs, kurš atbild par šo zāļu došanu kādam citam, piemēram, bērnam, lietojiet šo informāciju atbilstošā veidā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Repatha un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Repatha lietošanas
3. Kā lietot Repatha
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Repatha
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Repatha un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Repatha un kā tas darbojas

Repatha ir zāles, kas pazemina „sliktā” holesterīna, tauku veida, līmeni asinīs.

Repatha satur aktīvo vielu evolokumabu, monoklonālu antivielu (īpašs proteīna veids, kas konstruēts, lai tas pievienotos mērķa vielai organismā). Evolokumabs ir konstruēts, lai tas pievienotos vielai, ko sauc PCSK9, kas ietekmē aknu spēju uzņemt holesterīnu. Piesaistoties un kontrolējot PCSK9, zāles palielina holesterīna daudzumu, kas iekļūst aknās un tādējādi pazemina holesterīna līmeni asinīs.

Kādā nolūkā lieto Repatha

Repatha lieto papildus holesterīnu samazinošai diētai, ja Jūs esat:

- pieaugušais ar augstu holesterīna līmeni asinīs (primāru hiperholesterinēmiju [heterozigotu pārmantotu un nepārmantotu] vai jauktu dislipidēmiju). To lieto:
 - kopā ar statīnu vai citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja maksimālā statīna deva pietiekami nepazemina holesterīna līmeni;
 - vienu pašu vai kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja statīni labi nedarbojas vai tos nevar lietot;
- bērns no 10 gadu vecuma vai pieaugušais ar augstu holesterīna līmeni asinīs Jūsu ģimenei raksturīgas slimības dēļ (heterozigota pārmantota hiperholesterinēmija jeb HePH). To lieto kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm;

- pieaugušais vai bērns no 10 gadu vecuma ar augstu holesterīna līmeni asinīs Jūsu ģimenei raksturīgas slimības dēļ (homozigota pārmantota hiperholesterinēmija jeb HoPH). To lieto kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm;
- pieaugušais ar augstu holesterīna līmeni asinīs, kuram jau ir sirds un asinsvadu (aterosklerotiska kardiovaskulāra) slimība vai augsts kardiovaskulāra notikuma risks. To lieto:
 - kopā ar statīnu vai citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja maksimālā statīna deva pietiekami nepazemina holesterīna līmeni;
 - vienu pašu vai kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja statīni labi nedarbojas vai tos nevar lietot.

Repatha lieto pacientiem, kuri nespēj kontrolēt holesterīna līmeni tikai ar holesterīnu samazinošu diētu vien. Lietojot šīs zāles, Jums jāturpina ievērot holesterīnu samazinošu diētu. Pacientiem ar augstu kardiovaskulāra notikuma risku Repatha var palīdzēt novērst sirdslēkmi, insultu un noteiktas sirds procedūras, lai atjaunotu sirdī asinsplūsmu, kas traucēta sakarā ar taukainu nogulšņu veidošanos artērijās (zināma arī kā aterosklerotiska sirds un asinsvadu slimība).

2. Kas Jums jāzina pirms Repatha lietošanas

Nelietojiet Repatha, ja Jums ir alerģija pret evolokumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Repatha lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir aknu slimība.

Lai uzlabotu šo zāļu izsekojamību, ārstam vai farmaceitam ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs Jūsu medicīniskajā kartē. Arī Jūs varat pierakstīt šo informāciju gadījumam, ja nākotnē Jums to jautās.

Bērni un pusaudži

Repatha lietošana tika pētīta 10 gadus veciem un vecākiem bērniem, kuriem ārstē heterozigotu vai homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju.

Repatha lietošana nav pētīta bērniem vecumā līdz 10 gadiem.

Citas zāles un Repatha

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Repatha lietošana grūtniecēm nav pārbaudīta. Nav zināms, vai Repatha kaitēs Jūsu nedzimušajam bērnam.

Nav zināms, vai Repatha izdalās mātes pienā.

Ir svarīgi informēt ārstu, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti, vai arī pārtraukt Repatha lietošanu, ņemot vērā ieguvumu no krūts barošanas bērnam un ieguvumu no Repatha lietošanas mātei.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Repatha neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Repatha satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

Repatha satur prolīnu

Šīs zāles satur 25 mg prolīna katrā 1,0 ml 140 mg/ml evolokumaba devā. Prolīns var būt kaitīgs pacientiem ar hiperprolīnēmiju — retu ģenētisku slimību, kuras gadījumā prolīns uzkrājas organismā. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir hiperprolīnēmija, nelietojiet šīs zāles, ja vien tās nav ieteicis ārsts.

3. Kā lietot Repatha

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam.

Ieteicamā deva ir atkarīga no pamatstāvokļa:

- pieaugušajiem ar primāru hiperholesterinēmiju un jauktu dislipidēmiju deva ir vai nu 140 mg reizi divās nedēļās, vai 420 mg reizi mēnesī;
- bērniem vecumā no 10 gadiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju deva ir 140 mg ik pēc divām nedēļām vai 420 mg reizi mēnesī;
- pieaugušajiem un bērniem vecumā no 10 gadiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju ieteicamā sākumdeva ir 420 mg reizi mēnesī. Pēc 12 nedēļām ārsts var izlemt palielināt devu līdz 420 mg reizi divās nedēļās. Ja Jūs saņemat arī aferēzi, procedūru, kas ir līdzīga dialīzei, kurā holesterīns un citi tauki tiek atdalīti no asinīm, ārsts var izlemt sākt Jūsu ārstēšanu ar devu 420 mg reizi divās nedēļās, lai tā atbilstu Jūsu ārstēšanai ar aferēzi;
- pieaugušajiem ar noteiktu aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību vai augstu kardiovaskulāra notikuma risku deva ir vai nu 140 mg reizi divās nedēļās, vai 420 mg reizi mēnesī.

Repatha tiek injicēta zem ādas (subkutāni).

Ja ārsts paraksta 420 mg devu, Jums jālieto trīs pilnšļirces, jo katra pilnšļirce satur tikai 140 mg zāļu. Pēc istabas temperatūras sasniegšanas visas injekcijas jāievada 30 minūšu laikā.

Ja ārsts izlems, ka Jūs vai Jūsu aprūpētājs var injicēt Repatha, Jums vai Jūsu aprūpētājam jāsaņem apmācība, kā pareizi pagatavot un injicēt Repatha. Nemēģiniet injicēt Repatha, kamēr ārsts vai medmāsa nav parādījuši, kā tas darāms.

Sīkākus norādījumus par to, kā uzglabāt, pagatavot un ievadīt Repatha injekcijas mājās, skatīt „Norādījumi par lietošanu” šīs instrukcijas beigās. Ja izmantojat pildspalvveida pilnšļirci, **pirms injekcijas novietojiet šļirces pareizo (dzelteno) galu uz ādas.**

Pirms uzsākt Repatha lietošanu, Jums jāievēro holesterīnu samazinoša diēta. Repatha lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot holesterīnu samazinošu diētu.

Ja ārsts Jums ir parakstījis Repatha kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ievērojiet ārsta norādījumus par to, kā lietot šīs zāles vienlaicīgi. Šajā gadījumā, lūdzu, izlasiet arī attiecīgo zāļu lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus par devām.

Ja esat lietojis Repatha vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Repatha

Lietojiet Repatha pēc iespējas drīzāk pēc izlaistās devas. Pēc tam sazinieties ar ārstu, kurš pateiks, kad Jums ir iepļānota nākamā deva, un precīzi ievērojiet ārsta norādīto jauno shēmu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Gripa (augsta temperatūra, sāpes kaklā, iesnas, klepus un drebuļi)
- Parastā saaukstēšanās, tāda kā iesnas, sāpes kaklā vai deguna blakusdobumu infekcijas (nazofaringīts vai augšējo elpceļu infekcijas)
- Slikta dūša
- Muguras sāpes
- Locītavu sāpes (artralģija)
- Muskuļu sāpes
- Reakcijas injekcijas vietā, tādas kā zilumu veidošanās, apsārtums, asiņošana, sāpes vai pietūkums
- Alerģiskas reakcijas, tostarp izsitumi
- Galvassāpes

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Nātrene, sarkani, niezoši, piepacelti izsitumi uz ādas (urtikārija)
- Gripai līdzīgi simptomi

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Sejas, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Repatha

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „EXP/Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms injekcijas pildspalvveida pilnšļirci drīkst izņemt no ledusskapja, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C). Tas padarīs injekciju patīkamāku. Pēc izņemšanas no ledusskapja Repatha drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) oriģinālā iepakojumā, un tā jāizlieto 1 mēneša laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja ievērojat, ka tās ir mainījušas krāsu vai satur lielus gabalus, pārslas vai krāsainas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos.

Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Repatha satur

- Aktīvā viela ir evolokumabs. Katra SureClick pildspalvveida pilnšļirce satur 140 mg evolokumaba / 1 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir prolīns, ledus etiķskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

Repatha ārējais izskats un iepakojums

Repatha ir dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai dzeltenīgs šķīdums, praktiski bez daļiņām.

Katrs iepakojums satur vienu, divas, trīs vai sešas vienreizējas lietošanas SureClick pildspalvveida pilnšļirces.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Ražotājs

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

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

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

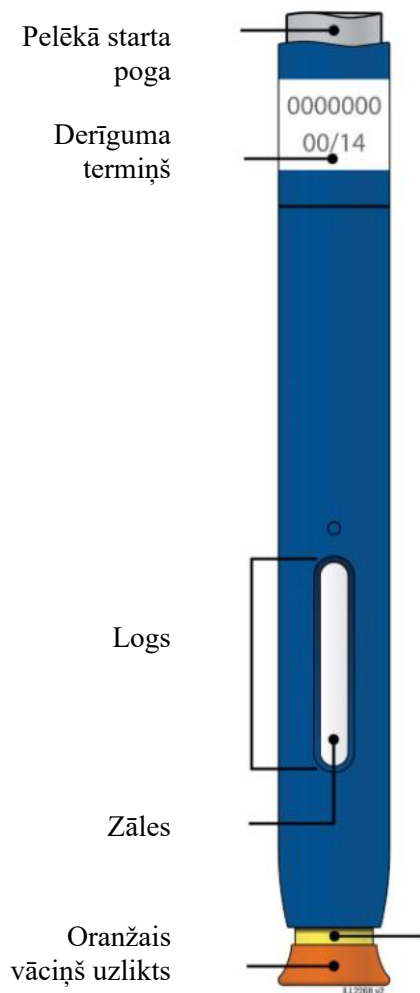
Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par lietošanu:
 Repatha vienreizējas lietošanas SureClick pildspalvveida pilnšļirce

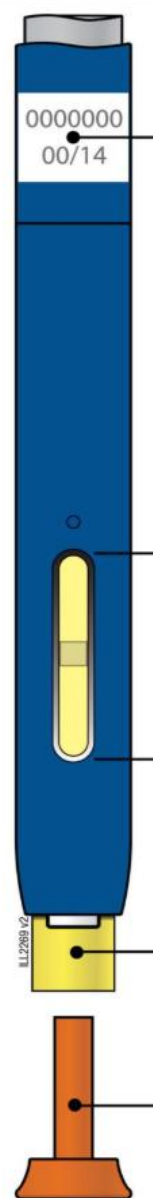
Norādījumi par sastāvdaļām

Pirms lietošanas



Dzeltenais aizsargs (adata iekšpusē)

Pēc lietošanas



Derīguma termiņš

Dzeltenais logs (injekcija pabeigta)

Dzeltenais aizsargs (adata iekšpusē)

Oranžais vāciņš noņemts

Svarīgi: Adata ir dzeltenā aizsarga iekšpusē.

Svarīgi

Pirms lietojat vienreizējas lietošanas Repatha pildspalvveida pilnšļirci, izlasiet šo svarīgo informāciju:

- **Nemēģiniet** veikt injekciju, kamēr neesat pilnībā izlasījis un izpratis šos lietošanas norādījumus.
- **Nedrīkst** sasaldēt Repatha pildspalvveida pilnšļirci vai lietot, ja tā ir bijusi sasalusi.
- **Nedrīkst** noņemt oranžo vāciņu no Repatha pildspalvveida pilnšļirces, kamēr vēl neesat gatavs injicēt.
- **Nedrīkst** lietot Repatha pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir nokritusi uz cietas virsmas. Šļirces sastāvdaļas varētu būt salūzušas, pat ja Jūs neredzat plīsumu.

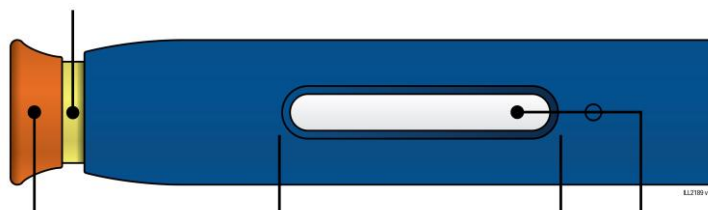
1. solis: sagatavojiet

A Izņemiet Repatha pildspalvveida pilnšļirci no iepakojuma.

1. Uzmanīgi izceliet pildspalvveida pilnšļirci no kastītes, ceļot to taisni uz augšu.
 2. Oriģinālo iepakojumu ar nelielotajām pildspalvveida pilnšļircēm ielieciet atpakaļ ledusskapī.
 3. Pagaidiet vismaz 30 minūtes, lai pildspalvveida pilnšļirce pirms injicēšanas dabiski sasiltu līdz istabas temperatūrai.
- **Nedrīkst** mēģināt sasildīt Repatha pildspalvveida pilnšļirci, izmantojot siltuma avotu, tādu kā karsts ūdens vai mikroviļņu krāsns.
 - **Nedrīkst** atstāt Repatha pildspalvveida pilnšļirci tiešā saules gaismas iedarbībā.
 - **Nedrīkst** kratīt Repatha pildspalvveida pilnšļirci.
 - **Nedrīkst** jau noņemt oranžo vāciņu no Repatha pildspalvveida pilnšļirces.

B Aplūkojiet Repatha pildspalvveida pilnšļirci.

Dzeltenais aizsargs
(adata iekšpusē)



Oranžais vāciņš uzlikts

Logs

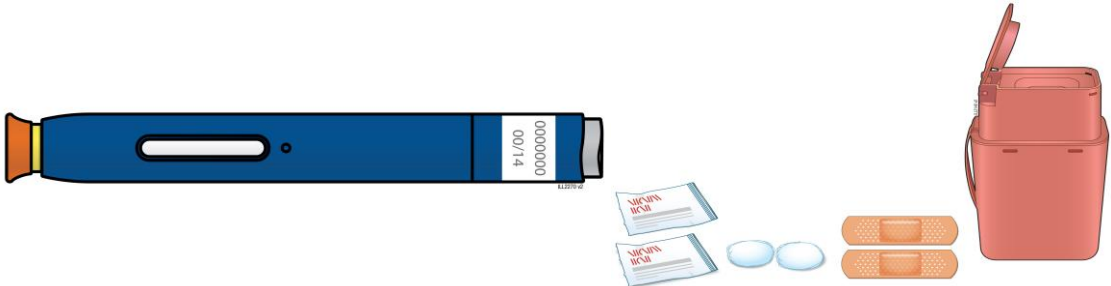
Zāles

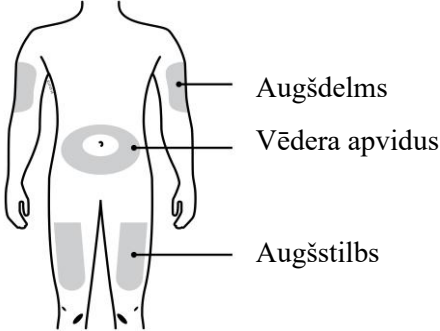
Pārliecinieties, ka zāles lodziņā ir dzidras un bezkrāsainas vai dzeltenīgas.

Pārbaudiet derīguma termiņu.

- **Nelietot** pildspalvveida pilnšļirci, ja zāles ir mainījušas krāsu vai satur lielus gabalus, pārsļas vai krāsainas daļiņas.
- **Nelietot** pildspalvveida pilnšļirci, ja kāda no pilnšļirces sastāvdaļām ir ieplaisājusi vai salūzusi.
- **Nelietot**, ja pildspalvveida pilnšļirce ir bijusi nokritusi.
- **Nelietot** pildspalvveida pilnšļirci, ja nav oranžā vāciņa vai tas nav droši piestiprināts.
- **Nelietot** pildspalvveida pilnšļirci, ja ir beidzies derīguma termiņš.

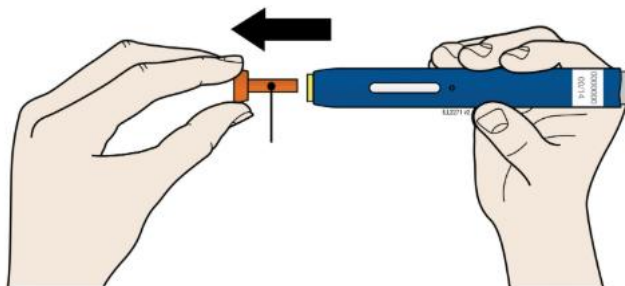
Visos šajos gadījumos lietojiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci.

C	Savāciet visus injekcijai vajadzīgos materiālus.
Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. Uz tīras, labi apgaismotas virsmas novietojiet: • jaunu pildspalvveida pilnšļirci; • spirta salvetes; • vates tamponu vai marles plāksnīti; • plāksteri; • tvertni asu priekšmetu izmešanai.	
	

D	Sagatavojiet un notīriet injekcijas vietu.
	
Izmantojiet tikai šīs injekcijas vietas: • augšstilbu; • vēdera apvidu, izņemot 5 centimetrus ap nabu; • augšdelma ārējo virsmu (tikai tad, ja injekciju Jums veic kāds cits). Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Ļaujiet ādai nožūt. • Nepieskarieties atkal šai ādas virsmai pirms injekcijas. • Veicot sev injekciju, ikreiz izvēlieties citu vietu. Ja Jums tomēr nākas izmantot to pašu injekcijas vietu, pārliecinieties, ka neinjicējat tajā pašā punktā, kur iepriekšējā reizē. • Nedrīkst injicēt vietās, kur āda ir plāna, nobrāzta, apsārtusi vai sacietējusi. Izvairieties no injicēšanas vietās, kur ir rētas vai strijas.	

2. solis: sagatavojieties

- A** Izvelciet oranžo vāciņu tieši uz āru tikai tad, kad esat gatavs veikt injekciju. **Neatstāji**et oranžo vāciņu noņemtu ilgāk par **5 minūtēm**. Pretējā gadījumā zāles var izzūt.



Oranžais vāciņš

Ir normāli, ka adatas galā vai uz dzeltenā aizsarga ir redzams zāļu piliens.

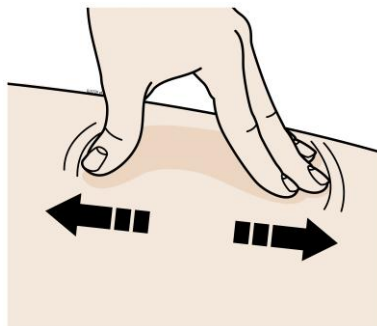
- **Nedrīkst** griezt, locīt vai kustināt oranžo vāciņu.
- **Nedrīkst** uzlikt oranžo vāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.
- **Nedrīkst** bāzt pirkstus dzeltenajā aizsargā.

Svarīgi: Nedrīkst noņemt oranžo vāciņu no pildspalvveida pilnšļirces, ja vēl neesat gatavs veikt injekciju.

Ja Jūs nevarat veikt injekciju, sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu.

B	Izveidojiet stingru virsmu izvēlētajā injekcijas vietā (augšstilbs, vēdera rajons vai augšdelma ārējā virsma), pielietojot izstiepšanas vai saspiešanas metodi.
----------	---

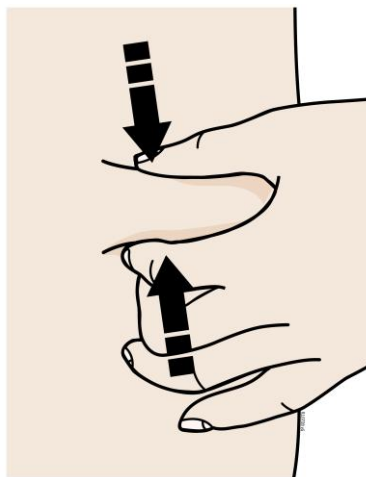
Izstiepšanas metode



Stingri izstiepiet ādu, virzot īkšķi un pārējos pirkstus pretējos virzienos, izveidojot apmēram 5 centimetrus platu virsmu.

VAI

Saspiešanas metode



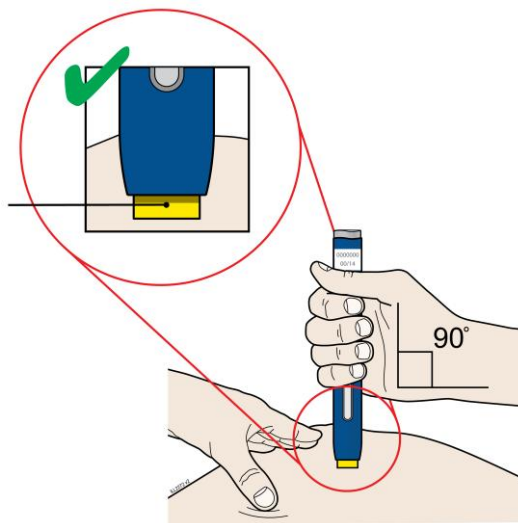
Cieši saspiediet ādu starp īkšķi un pirkstiem, izveidojot apmēram 5 centimetrus platu kroku.

Svarīgi: Svarīgi ir injicēšanas laikā turēt ādu izstieptu vai saspiestu.

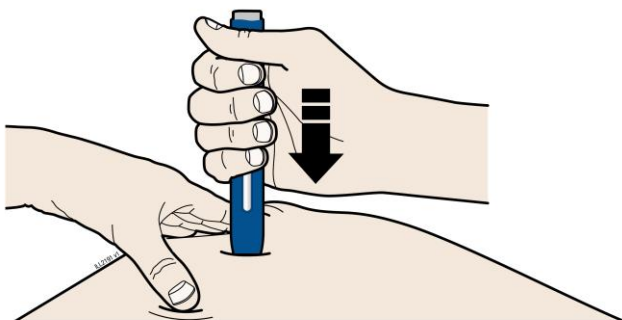
3. solis: injicējiet

- A** Turpiniet turēt ādu izstieptu vai saspiestu. Ar noņemtu oranžo vāciņu **novietojiet** dzelteno aizsargu uz ādas 90 grādu leņķī. **Adata ir dzeltenā aizsarga iekšpusē. Neaiztieciet** pelēko starta pogu.

Dzeltenais aizsargs
(adata iekšpusē)



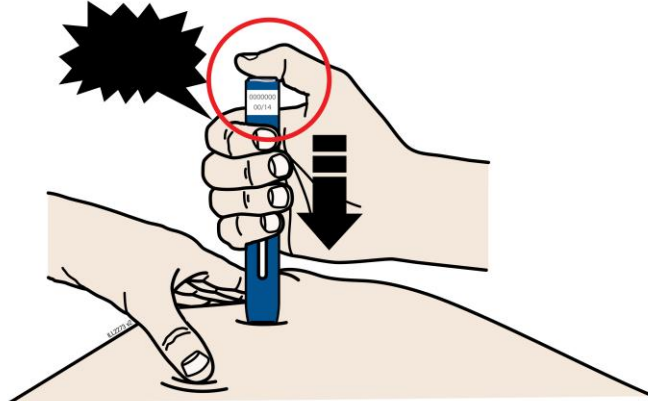
- B** Stingri **spiediet** ādā uz leju pildspalvveida pilnšļirci, līdz tā apstājas.

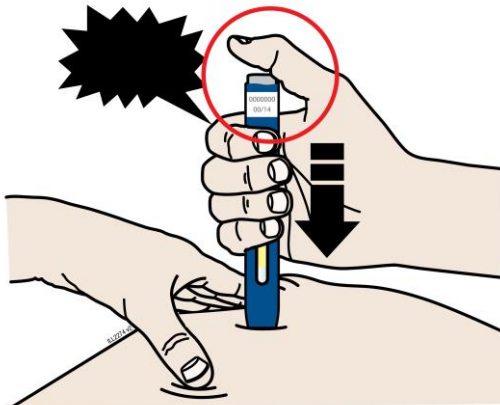
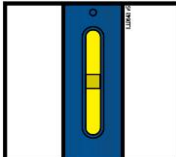
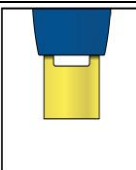


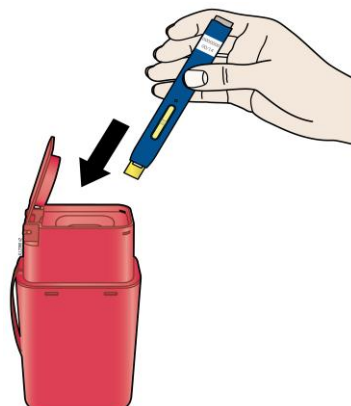
Svarīgi: Jums visu laiku jāspiež uz leju, bet **nedrīkst** aiztikt pelēko starta pogu, kamēr neesat gatavs injicēt.

- C** Kad esat gatavs injicēt, **nospiediet** pelēko starta pogu. Jūs dzirdēsiet **klikšķi**.

„klik”



D	Turpiniet spiest uz leju ādā. Tad atlaidiet īkšķi, turpinot turēt pildspalvveida pilnšļirci uz ādas. Injekcija var ilgt apmēram 15 sekundes.
„klik”   15 sekundes  Logs mainās no caurspīdīga uz dzeltenu, kad injekcija ir pabeigta. Jūs varat sadzirdēt otru klikšķi.	
	PIEZĪME: Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ādas adatas automātiski tiks pārsegta.

4. solis: pabeidziet	
A	Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci un oranžo adatas vāciņu.
 Izmetiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci un oranžo adatas vāciņu tvertnē asu priekšmetu izmešanai. Konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu par pareizu iznīcināšanu. Var būt vietējas iznīcināšanas vadlīnijas. Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci un tvertni asu priekšmetu izmešanai bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. • Nedrīkst atkārtoti lietot pildspalvveida pilnšļirci. • Nedrīkst atkārtoti uzlikt pildspalvveida pilnšļirces vāciņu vai bāzt pirkstus dzeltenajā aizsargā. • Nedrīkst atkārtoti izmantot pildspalvveida pilnšļirci vai tvertni asu priekšmetu izmešanai vai izmest to sadzīves atkritumos.	

B	Pārbaudiet injekcijas vietu.
Ja redzamas asinis, piespiediet injekcijas vietai vates tamponu vai marles plāksnīti. Neberzēt injekcijas vietu. Ja nepieciešams, izmantojiet plāksteri.	

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Repatha 420 mg šķīdums injekcijām kārtlidzā Evolokumabs (*evolocumab*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāšai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāšu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šajā dokumentā minētie brīdinājumi un norādījumi ir paredzēti personai, kura lieto šīs zāles. Ja Jūs esat vecāks vai aprūpētājs, kurš atbild par šo zāļu došanu kādam citam, piemēram, bērnam, lietojiēt šo informāciju atbilstošā veidā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Repatha un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Repatha lietošanas
3. Kā lietot Repatha
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Repatha
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Repatha un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Repatha un kā tas darbojas

Repatha ir zāles, kas pazemina „sliktā” holesterīna, tauku veida, līmeni asinīs.

Repatha satur aktīvo vielu evolokumabu, monoklonālu antivielu (īpašs proteīna veids, kas konstruēts, lai tas pievienotos mērķa vielai organismā). Evolokumabs ir konstruēts, lai tas pievienotos vielai, ko sauc PCSK9, kas ietekmē aknu spēju uzņemt holesterīnu. Piesaistoties un kontrolējot PCSK9, zāles palielina holesterīna daudzumu, kas iekļūst aknās un tādējādi pazemina holesterīna līmeni asinīs.

Kādā nolūkā lieto Repatha

Repatha lieto papildus holesterīnu samazinošai diētai, ja Jūs esat:

- pieaugušais ar augstu holesterīna līmeni asinīs (primāru hiperholesterinēmiju [heterozigotu pārmantotu un nepārmantotu] vai jauktu dislipidēmiju). To lieto:
 - kopā ar statīnu vai citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja maksimālā statīna deva pietiekami nepazemina holesterīna līmeni;
 - vienu pašu vai kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja statīni labi nedarbojas vai tos nevar lietot;
- bērns no 10 gadu vecuma vai pieaugušais ar augstu holesterīna līmeni asinīs Jūsu ģimenei raksturīgas slimības dēļ (heterozigota pārmantota hiperholesterinēmija jeb HePH). To lieto kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm;

- pieaugušais vai bērns no 10 gadu vecuma ar augstu holesterīna līmeni asinīs Jūsu ģimenei raksturīgas slimības dēļ (homozigota pārmantota hiperholesterinēmija jeb HoPH). To lieto kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm;
- pieaugušais ar augstu holesterīna līmeni asinīs, kuram jau ir sirds un asinsvadu (aterosklerotiska kardiovaskulāra) slimība vai augsts kardiovaskulāra notikuma risks. To lieto:
 - kopā ar statīnu vai citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja maksimālā statīna deva pietiekami nepazemina holesterīna līmeni;
 - vienu pašu vai kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja statīni labi nedarbojas vai tos nevar lietot.

Repatha lieto pacientiem, kuri nespēj kontrolēt holesterīna līmeni tikai ar holesterīnu samazinošu diētu vien. Lietojot šīs zāles, Jums jāturpina ievērot holesterīnu samazinošu diētu. Pacientiem ar augstu kardiovaskulāra notikuma risku Repatha var palīdzēt novērst sirdslēkmi, insultu un noteiktas sirds procedūras, lai atjaunotu sirdī asinsplūsmu, kas traucēta sakarā ar taukainu nogulšņu veidošanos artērijās (zināma arī kā aterosklerotiska sirds un asinsvadu slimība).

2. Kas Jums jāzina pirms Repatha lietošanas

Nelietojiet Repatha, ja Jums ir alerģija pret evolokumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Repatha lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir aknu slimība.

Lai uzlabotu šo zāļu izsekojamību, ārstam vai farmaceitam ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs Jūsu medicīniskajā kartē. Arī Jūs varat pierakstīt šo informāciju gadījumam, ja nākotnē Jums to jautās.

Bērni un pusaudži

Repatha lietošana tika pētīta 10 gadus veciem un vecākiem bērniem, kuriem ārstē heterozigotu vai homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju.

Repatha lietošana nav pētīta bērniem vecumā līdz 10 gadiem.

Citas zāles un Repatha

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Repatha lietošana grūtniecēm nav pārbaudīta. Nav zināms, vai Repatha kaitēs Jūsu nedzimušajam bērnam.

Nav zināms, vai Repatha izdalās mātes pienā.

Ir svarīgi informēt ārstu, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt barošanu ar krūti, vai arī pārtraukt Repatha lietošanu, ņemot vērā ieguvumu no krūts barošanas bērnam un ieguvumu no Repatha lietošanas mātei.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Repatha neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Repatha satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

Repatha satur prolīnu

Šīs zāles satur 25 mg prolīna katrā 1,0 ml 140 mg/ml evolokumaba devā. Prolīns var būt kaitīgs pacientiem ar hiperprolinēmiju — retu ģenētisku slimību, kuras gadījumā prolīns uzkrājas organismā. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir hiperprolinēmija, nelietojiet šīs zāles, ja vien tās nav ieteicis ārsts.

3. Kā lietot Repatha

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva ir atkarīga no pamatstāvokļa:

- pieaugušajiem ar primāru hiperholesterinēmiju un jauktu dislipidēmiju deva ir vai nu 140 mg reizi divās nedēļās, vai 420 mg reizi mēnesī;
- bērniem vecumā no 10 gadiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju deva ir 140 mg ik pēc divām nedēļām vai 420 mg reizi mēnesī;
- pieaugušajiem un bērniem vecumā no 10 gadiem ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju ieteicamā sākumdeva ir 420 mg reizi mēnesī. Pēc 12 nedēļām ārsts var izlemt palielināt devu līdz 420 mg reizi divās nedēļās. Ja Jūs saņemat arī aferēzi, procedūru, kas ir līdzīga dialīzei, kurā holesterīns un citi tauki tiek atdalīti no asinīm, ārsts var izlemt sākt Jūsu ārstēšanu ar devu 420 mg reizi divās nedēļās, lai tā atbilstu Jūsu ārstēšanai ar aferēzi;
- pieaugušajiem ar noteiktu aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību vai augstu kardiovaskulāra notikuma risku deva ir vai nu 140 mg reizi divās nedēļās, vai 420 mg reizi mēnesī.

Repatha tiek injicēta zem ādas (subkutāni).

Ja ārsts izlems, ka Jūs vai Jūsu aprūpētājs var injicēt Repatha, izmantojot automatizētu mini-dozatoru, Jums vai Jūsu aprūpētājam jāsaņem apmācība, kā pareizi pagatavot un injicēt Repatha. Nemēģiniet izmantot automatizēto mini-dozatoru, kamēr ārsts vai medmāsa nav parādījuši, kā tas darāms. Pieaugušajam ieteicams uzraudzīt 10 līdz 13 gadus vecus pacientus, kad tie izmanto automatizēto mini-dozatoru.

Sīkākus norādījumus par to, kā uzglabāt, pagatavot un izmantot savu Repatha automatizēto mini-dozatoru mājās, skatīt „Norādījumi par lietošanu” šīs instrukcijas beigās.

Pirms uzsākt Repatha lietošanu, Jums jāievēro holesterīnu samazinoša diēta. Repatha lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot holesterīnu samazinošu diētu.

Ja ārsts Jums ir parakstījis Repatha kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ievērojiet ārsta norādījumus par to, kā lietot šīs zāles vienlaicīgi. Šajā gadījumā, lūdzu, izlasiet arī attiecīgo zāļu lietošanas instrukcijā sniegtos norādījumus par devām.

Ja esat lietojis Repatha vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Repatha

Lietojiet Repatha pēc iespējas drīzāk pēc izlaistās devas. Pēc tam sazinieties ar ārstu, kurš pateiks, kad Jums ir iepļānota nākamā deva, un precīzi ievērojiet ārsta norādīto jauno shēmu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Gripa (augsta temperatūra, sāpes kaklā, iesnas, klepus un drebuļi)
- Parastā saaukstēšanās, tāda kā iesnas, sāpes kaklā vai deguna blakusdobumu infekcijas (nazofaringīts vai augšējo elpceļu infekcijas)
- Slikta dūša
- Muguras sāpes
- Locītavu sāpes (artralģija)
- Muskuļu sāpes
- Reakcijas injekcijas vietā, tādas kā zilumu veidošanās, apsārtums, asiņošana, sāpes vai pietūkums
- Alerģiskas reakcijas, tostarp izsitumi
- Galvassāpes

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Nātrene, sarkani, niezoši, piepacelti izsitumi uz ādas (urtikārija)
- Gripai līdzīgi simptomi

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Sejas, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioedēma)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Repatha

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „EXP/Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Pirms injekcijas zāles (kārtidžu un automatizēto mini-dozatoru) drīkst izņemt no ledusskapja, lai tās sasiltu līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C). Tas padarīs injekciju patīkamāku. Pēc izņemšanas no ledusskapja Repatha drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) oriģinālā iepakojumā, un tā jāizlieto 1 mēneša laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja ievērojat, ka tās ir mainījušas krāsu vai satur lielus gabalus, pārsļas vai krāsainas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos.

Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Repatha satur

- Aktīvā viela ir evolokumabs. Katrs kārtidžs satur 420 mg evolokumaba / 3,5 ml šķīduma (120 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir prolīns, ledus etiķskābe, polisorbāts 80, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

Repatha ārējais izskats un iepakojums

Repatha ir dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai dzeltenīgs šķīdums, praktiski bez daļiņām.

Katrs iepakojums satur vienu vienreizējas lietošanas kārtidžu, kas iepakots kopā ar automatizētu mini-dozatoru.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Ražotājs

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beļģiē/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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

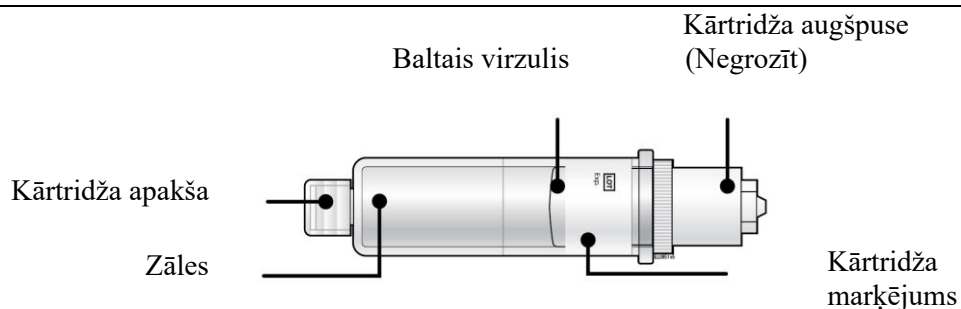
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par lietošanu:

Repatha vienreizējas lietošanas automatizētais mini-dozators un kārtridžs

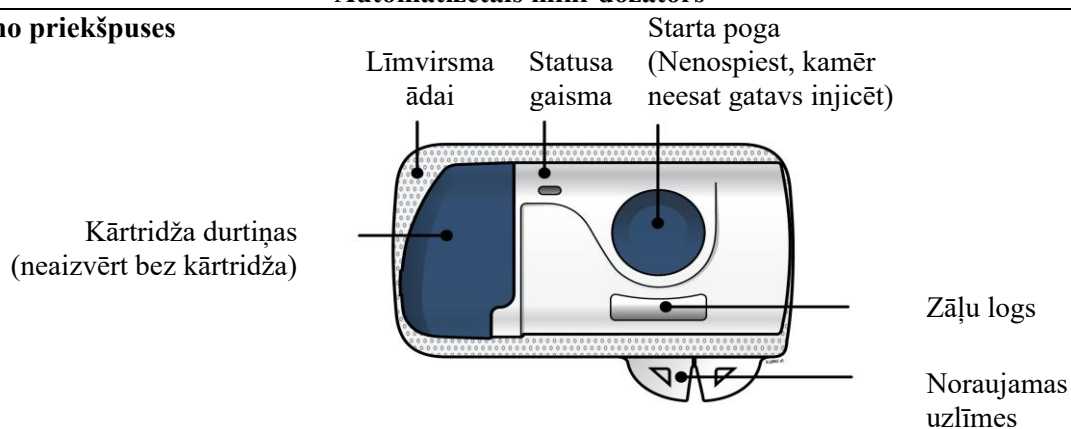
Norādījumi par sastāvdaļām

Kārtridžs

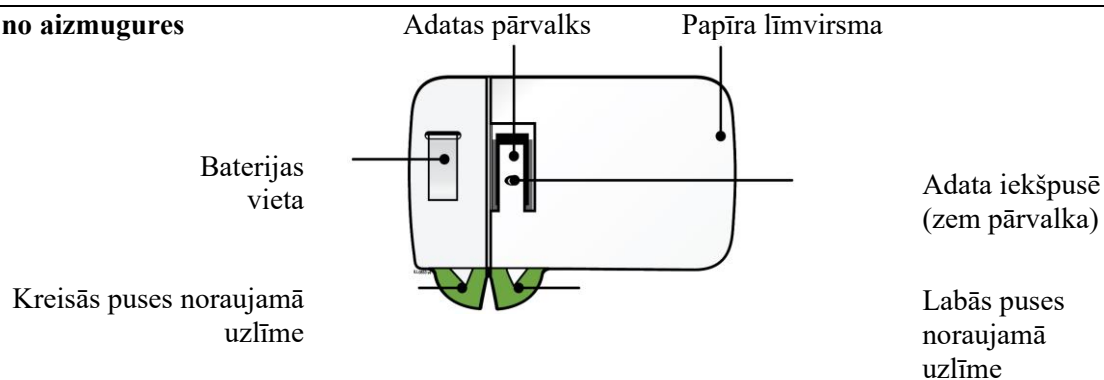


Automatizētais mini-dozators

Skats no priekšpus



Skats no aizmugures



Svarīgi: Adata ir iekšpusē.

Svarīgi

Pirms izmantot automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu Repatha ievadišanai, izlasiet šo svarīgo informāciju:

Automatizētā mini-dozatora un kārtidža uzglabāšana

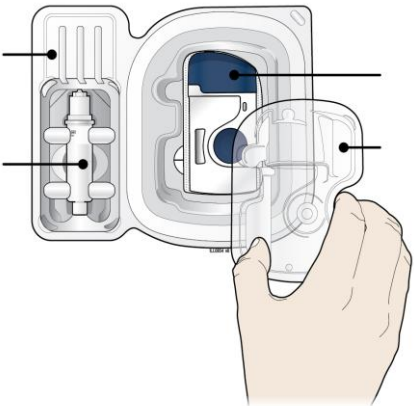
- Uzglabāt automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- **Neuzglabāt** automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu pārmērīgā karstumā vai aukstumā. Piemēram, izvairieties no uzglabāšanas sava transportlīdzekļa cimdu kastē vai bagāžniekā. **Nesasaldēt.**

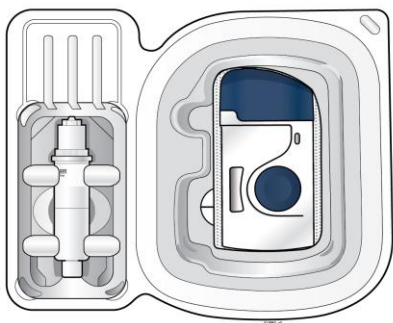
Automatizētā mini-dozatora un kārtidža lietošana

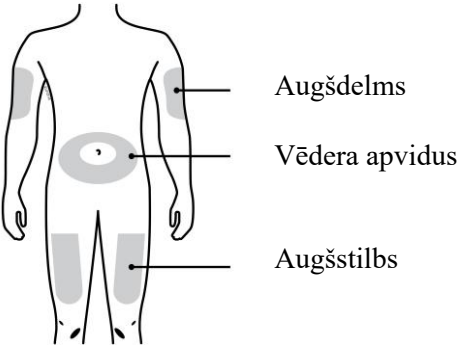
- **Nekratiet** automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu.
- **Neņemiet ārā** automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu no kastītes vai caurspīdīgās paplātes, kamēr vēl neesat gatavs injicēt.
- **Nepieskarieties** starta pogai, kamēr uzpildītais automatizētais mini-dozators un kārtidžs nav novietoti uz ādas un gatavi injicēšanai.
- Bērniem vecumā līdz 13 gadiem automatizētā mini-dozatora un kārtidža lietošanas laikā ieteicama pieaugušā uzraudzība.
- Starta pogu Jūs varat nospiegt tikai vienu reizi. Ja rodas kļūme, automatizēto mini-dozatoru nevar lietot.
- **Nelietojiet** automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu, ja kāds no tiem ir nokritis uz cietas virsmas. Kāda daļa no automatizētā mini-dozatora un kārtidža var būt saplīsumi, pat ja Jūs plīsumu nevarat saredzēt. Izmantojiet jaunu automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu.
- **Nelietojiet** automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu atkārtoti. Automatizētais mini-dozators un kārtidžs ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.
- **Neļaut** automatizētajam mini-dozatoram samirkst ūdenī vai kādā citā šķidrumā. Tas satur elektronisku sastāvdaļu, kas nedrīkst samirkst.
- Vienreiz lietojamais automatizētais mini-dozators subkutānai injekcijai ir paredzēts lietošanai tikai kopā ar kārtidžu.

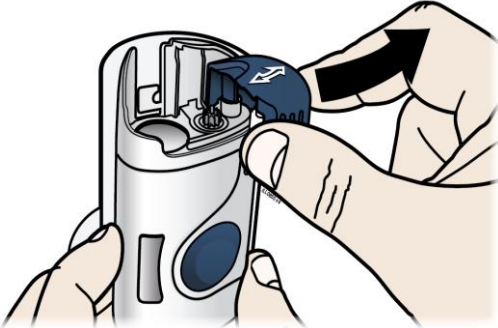
Jebkurā no augstāk minētajiem gadījumiem izmantojiet jaunu automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu. Veselības aprūpes speciālistam, kas iepazinies ar Repatha lietošanu, būtu jāspēj atbildēt uz Jūsu jautājumiem.

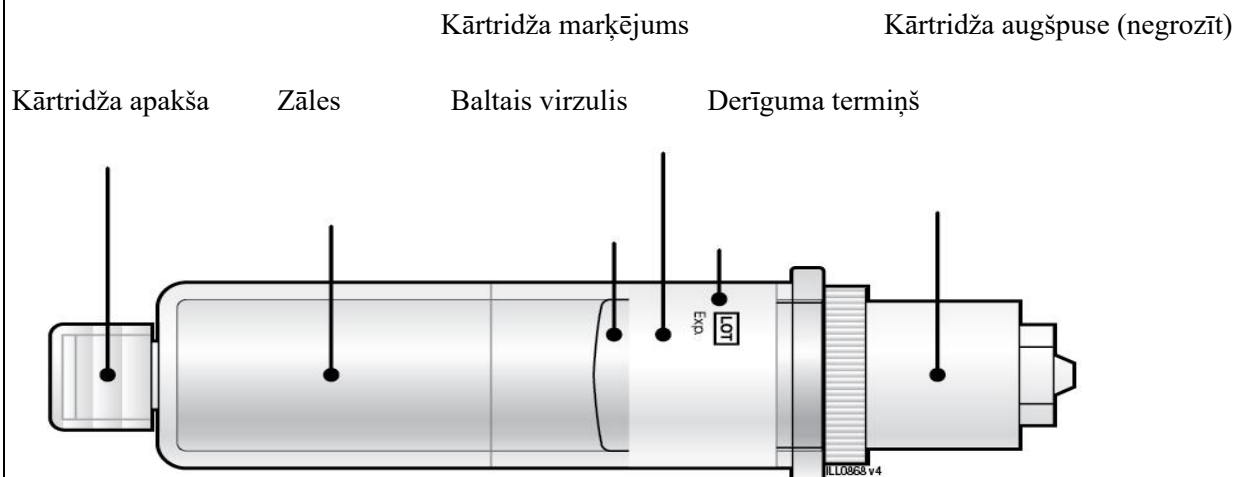
1. solis: sagatavojiet	
A	Izņemiet automatizēto mini-dozatoru un kārtidža kastīti no ledusskapja. Nogaidiet 45 minūtes.
Svarīgi: Pirms injicēšanas nogaidiet vismaz 45 minūtes, lai automatizētais mini-dozators un kārtidžs kastītē dabīgi sasniegtu istabas temperatūru. • Nemēģiniet kārtidžu sasildīt, izmantojot tādus siltuma avotus kā karsts ūdens vai mikroviļņu krāsns. • Nekratiet automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu. • Neizmantojiet, ja kāda kārtidža daļa ir ieplaisājusi vai salauzta. • Nelietojiet, ja pagājis kastītes marķējumā norādītais derīguma termiņš. Jebkurā no augstāk minētajiem gadījumiem izmantojiet jaunu automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu.	

B	Atveriet kastīti un noņemiet balto papīra pārsegu. Noņemiet automatizētā mini-dozatora vāciņu no caurspīdīgās paplātes.
Caurspīdīgā paplāte Kārtidžs  Automatizētais mini-dozators Plastikāta vāciņš	
Atstāijiet automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu uz caurspīdīgās paplātes, kamēr neesat gatavs injicēt. • Nepieskarieties starta pogai, kamēr automatizētais mini-dozators nav uz ādas un Jūs neesat gatavs injicēt. • Nelietojiet, ja nav baltā papīra pārsega vai tas ir bojāts.	

C	Savāciet visus injekcijai vajadzīgos materiālus un tad rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
Uz tīras, labi apgaismotas virsmas novietojiet: • caurspīdīgo paplāti ar automatizēto mini-dozatoru un kārtidžu; • spirta salvetes; • vates tamponu vai marles plāksnīti; • plāksteri; • tvertni asu priekšmetu izmešanai.	
 	

D	Izvēlieties automatizētā mini-dozatora novietojumu. Rokas ārpusi izmantojiet tikai tad, ja injekciju veic kāds cits.
Jūs varat izmantot:	
• augšstilbu • vēdera apvidu, izņemot 5 centimetrus ap nabu • augšdelma ārējo virsmu (tikai tad, ja injekciju Jums veic kāds cits)	
	
Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Ļaujiet ādai nožūt.	
• Nepieskarieties atkal šai ādas virsmai pirms injekcijas. • Neinjicējiet vietās, kur āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi vai sacietējusi. Izvairieties no injicēšanas vietās, kur ir rievās, ādas krokas, rētas, strijas, dzimumzīmes un pārmērīgs apmatojums.	
Ja vēlaties izmantot to pašu injekcijas vietu, pārliecinieties, ka tas nav tas pats punkts injekcijas vietā, kas tika izmantots iepriekšējai injekcijai.	
Svarīgi: Lai droši piestiprinātu automatizēto mini-dozatoru, ir svarīgi izmantot stingru un līdzenu ādas virsmu.	

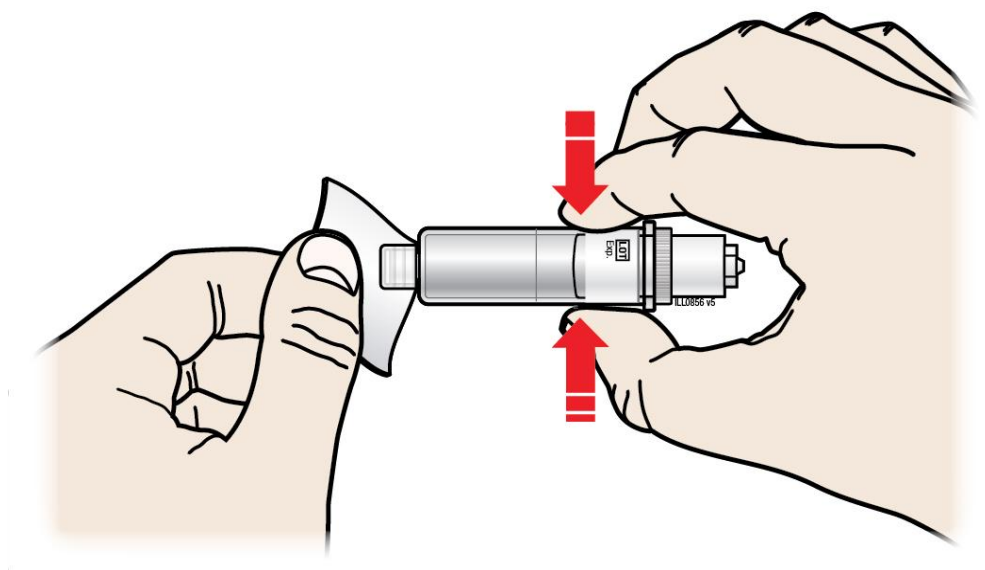
2. solis: sagatavojieties	
E	Atveriet automatizēto mini-dozatoru, paverot kārtīdža durtiņas pa labi. Tad durtiņas atstājiēt atvērtas.
Nenospiediet starta pogu, kamēr neesat gatavs injicēt.	
	

F Apskatiet kātridžu.

Pārļieinieties, ka zāles kātridžā ir dzidras un bezkrāsainas vai iedzeltenas.

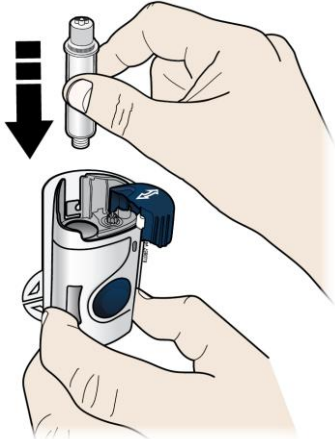
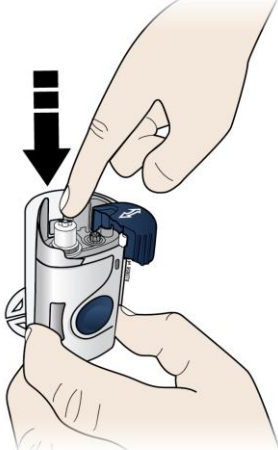
- **Nelietojiet**, ja zāles ir duļķainas vai mainījušas krāsu, vai satur pārsļas vai daļiņas.
- **Neizmantojiet**, ja kāda kātridža daļa ir ieplaisājusi vai salauzta.
- **Nelietojiet**, ja trūkst kādu kātridža daļu vai tās nav droši piestiprinātas.
- **Nelietojiet**, ja pagājis uz kātridža norādītais derīguma termiņš.

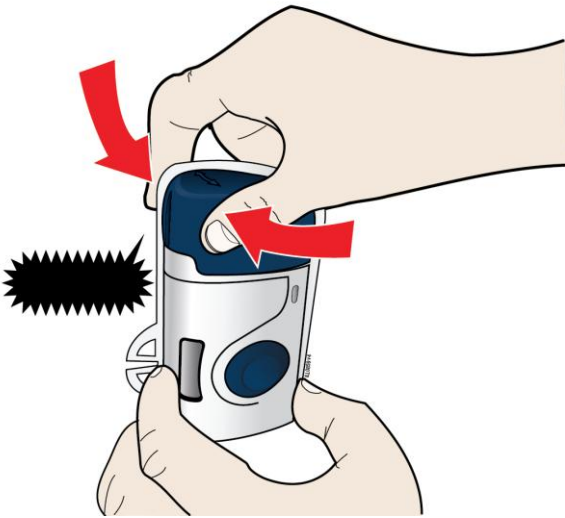
Jebkurā no augstāk minētajiem gadījumiem izmantojiet jaunu automatizēto mini-dozatoru un kātridžu.

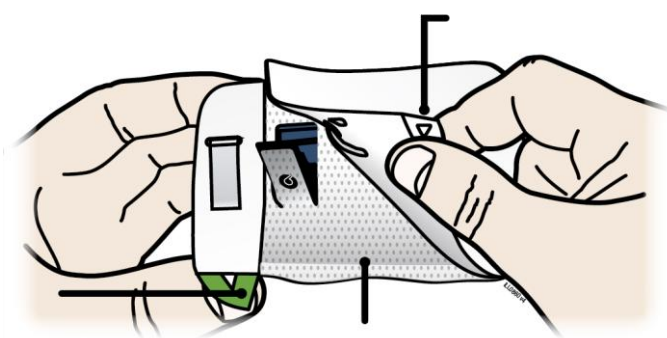
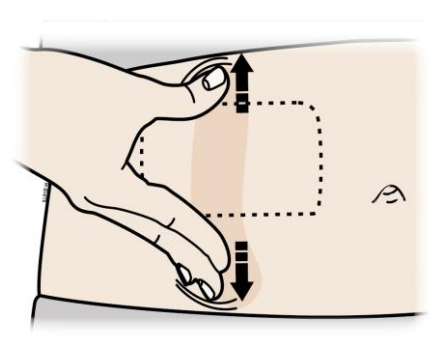
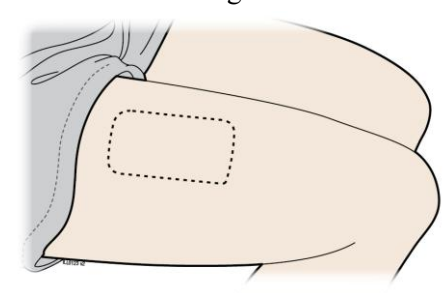
G Notīriet kātridža apakšu.**Satveriet šeit**

Ar vienu roku turiet kātridža cilindru un ar spirta salveti notīriet kātridža apakšu.

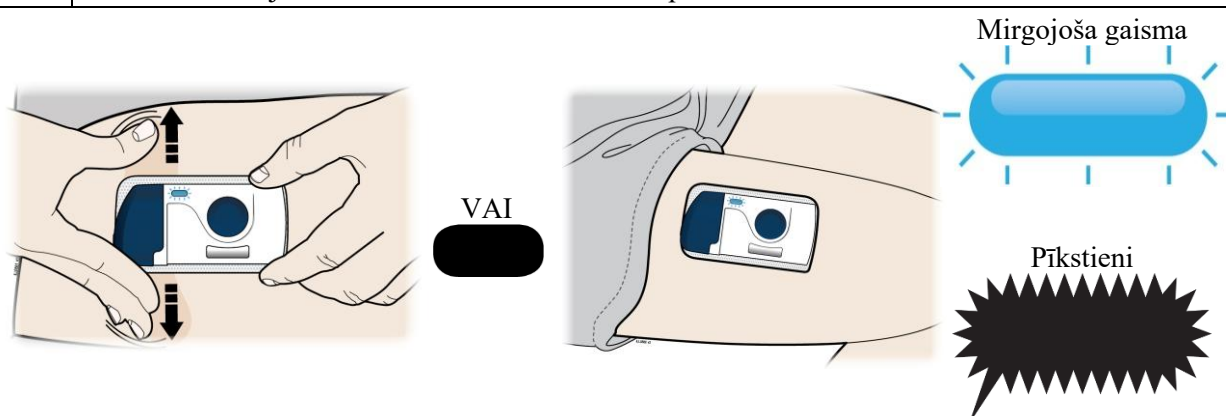
- **Nepieskarieties** kātridža apakšai pēc notīrīšanas ar spirta salveti.
- **Nenoņemiet un negroziet** kātridža augšu vai apakšu.

H	Ievietojiet notīrīto kātridžu automatizētajā mini-dozatorā un stingri uzspiediet uz augšpuses, līdz tas nostiprinās vietā.
 Ievietojiet kātridžu taisni  Stingri spiediet uz leju Vispirms ievietojiet kātridža apakšu. • Neievietojiet kātridžu agrāk par 5 minūtēm pirms injekcijas. Pretējā gadījumā zāles var izžūt. • Nepieskarieties starta pogai, kamēr neesat novietojis uzpildīto automatizēto mini-dozatoru uz ādas.	

I	Aizveriet durtiņas uz kreiso pusi. Tad stingri piespiediet, līdz tās ir cieši noslēgtas.
Cieši saspiediet  aizciršanās Pirms aizverat durtiņas, pārbaudiet, ka kātridžs stingri pieguļ automatizētajam mini-dozatoram. • Neaizveriet durtiņas, ja nav kātridža vai tas nav pilnīgi ievietots. • Nepieskarieties starta pogai, kamēr neesat novietojis uzpildīto automatizēto mini-dozatoru uz ādas. Svarīgi: Pēc tam, kad esat uzpildījis automatizēto mini-dozatoru, nekavējoties pārejiet uz nākamo soli.	

3. solis: injicējiet	
J	Noplēšiet abas zaļās noraujamās uzlīmes, lai parādītos līmvirsma. Automatizētais mini-dozators ir ieslēgts, kad mirgo zilā statusa gaisma. Kreisās puses noraujamā uzlīme  Labās puses noraujamā uzlīme Līmvirsma ādai Mirgojoša gaisma  Pīkstieni  Jums jānorauj abas zaļās uzlīmes, lai ieslēgtu uzpildīto mini-dozatoru. Jūs dzirdēsiet pīkstienus un redzēsiet mirgojošu zilu statusa gaismu. • Nepieskarieties ādas līmvirsmai. • Nepieskarieties starta pogai, kamēr neesat novietojis uzpildīto automatizēto mini-dozatoru uz ādas. • Nepieskarieties vai nepiesārņojiet adatas pārvalka zonu. • Nenovietojiet uzpildīto automatizēto mini-dozatoru uz ķermeņa, ja sarkanā statusa gaisma mirgo ilgāk nekā 5 sekundes. • Nenoraujiet ādas līmvirsmas pamatni no automatizētā mini-dozatora. • Nesalokiet ādas līmvirsmu.
K	Lai droši piestiprinātu automatizēto mini-dozatoru, sagatavojiet un notīriet injekcijas vietu, kurā ir pēc iespējas mazāk ķermeņa apmatojuma vai varat šo zonu noskūt. Izmantojiet stingru un līdzenu ādas virsmu. Novietošana uz vēdera  Nostiepšanas metode vēderam Novietošana uz augšstilba  Nenostiepiet augšstilba ādu Svarīgi: Pielāgojiet ķermeņa stāvokli, lai izvairītos no ādas krokām un izliekumiem.

L	Kad mirgo zilā gaisma, automatizētais mini-dozators ir sagatavots. Saglabājiēt nostiepumu (metode tikai vēderam). Turiet uzlādēto automatizēto mini-dozatoru ar zilo gaismu redzamības laukā un novietojiet to uz ādas. Jūs varat izdzirdēt pīkstienus.
----------	--

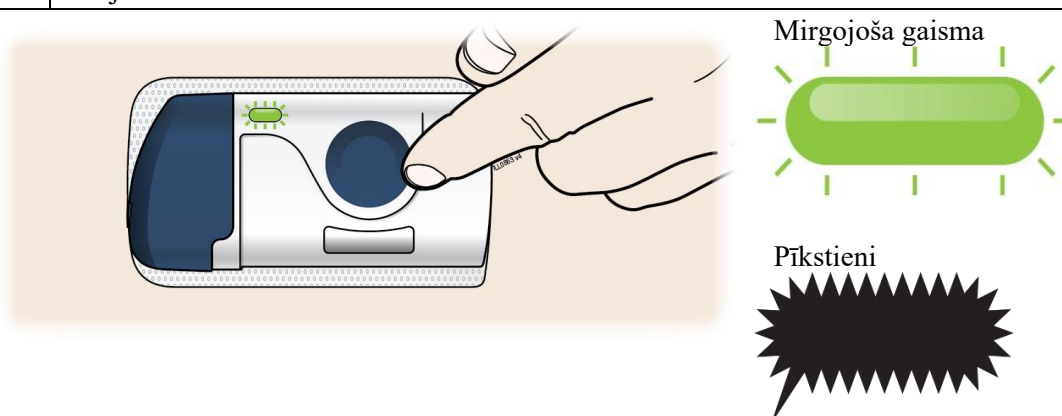


Uzlādētais automatizētais mini-dozators piegulēs cieši Jūsu ķermenim. Pārliecinieties, ka visa līmvirsmas ir piekļāvusies Jūsu ādai. Lai to garantētu, novelciet ar pirkstu gar līmvirsmas malām.

Pārliecinieties, vai apģērbs netraucē uzlādētajam automatizētajam mini-dozatoram un vai visu laiku varat redzēt zilo gaismu.

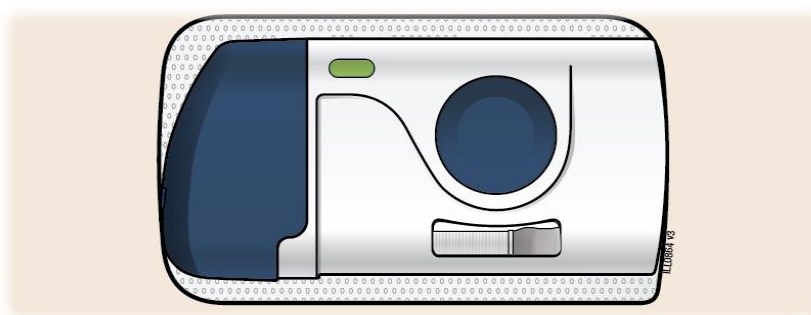
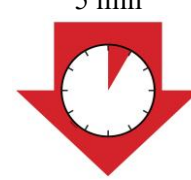
- **Nemēģiniet** pārvietot uzlādēto automatizēto mini-dozatoru pēc tam, kad tas uzlikts uz Jūsu ādas.

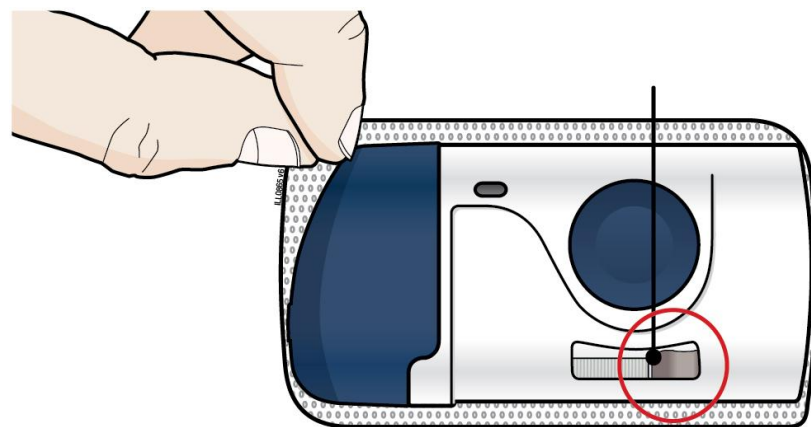
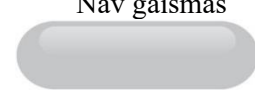
M	Stingri nospiediet un atlaidiet starta pogu. Mirgojoša zaļa gaisma un klikšķis signalizē par to, ka injicēšana sākusies.
----------	---



- Jūs varat sadzirdēt sūkņēšanas skaņu.
- Jūs varat sajūst adataas dūrienu.
- Pārliecinieties, ka redzat zaļu, mirgojošu statusa gaismu.
- Jūs varat dzirdēt pīkstienus, kas norāda, ka injicēšana ir sākusies.

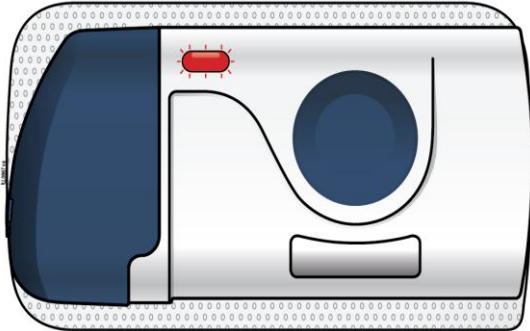
Svarīgi: Ja zāles tek garām uzlādētajam automatizētajam mini-dozatoram, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

N	Injicēšana ilgst apmēram 5 minūtes. Kad tā beigusies, statusa gaismas pāriet nepārtrauktā zaļā gaismā, un ierīce pīkst.
 Ir normāli izdzirdēt sūknēšanas skaņu injicēšanas sākumā un tās izbeigšanos injicēšanas laikā. - Injicēšanas procesa laikā drīkst veikt mērenas fiziskās aktivitātes, tādas kā staigāšana, stiepšanās un noliekšanās. Injicēšana ir pabeigta, kad: - statusa gaismas mainās uz nepārtraukti zaļu; - Jūs dzirdat vairākus pīkstienus.	Mirgojoša gaismas  5 min  Nepārtraukta gaismas  Pīkstieni 

4. solis: pabeidziet	
O	Kad injekcija ir pabeigta, satveriet ādas līmviensmu, lai uzmanīgi atdalītu automatizēto mini-dozatoru no ādas. Pēc noņemšanas pārbaudiet zāļu logu. Zaļajai gaismai tagad būtu jābūt nodzisušai.
Izmantotais virzulis 	Nav gaismas  Pīkstieni  Pārbaudiet, lai redzētu, vai izmantotais virzulis pilnīgi aizsedz zāļu logu un vai nepārtrauktā zaļā gaismas nodzisuši, dodot Jums ziņu, ka visas zāles ir injicētas. Ja virzulis neaizsedz logu, sazinieties ar ārstu. - Izlietotais automatizētais mini-dozators pīkstēs, kad to noņemsiet no ādas. - Ir normāli, ja pēc izlietotā automatizētā mini-dozatora noņemšanas redzēsiet dažus šķidruma pilienus uz ādas.

P	Izmetiet izmantoto automatizēto mini-dozatoru tvertnē asu priekšmetu izmešanai.
• Automatizētais mini-dozators satur baterijas, elektroniku un adatu. • Ielieciet izmantoto automatizēto mini-dozatoru tvertnē asu priekšmetu izmešanai uzreiz pēc izmantošanas. Neizmetiet (neiznīciniet) automatizēto mini-dozatoru sadzīves atkritumos. • Konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu par pareizu iznīcināšanu. Var būt vietējas iznīcināšanas vadlīnijas. • Neizņemiet izlietoto kārtidžu no automatizētā mini-dozatora. • Nelietojiet atkārtoti automatizēto mini-dozatoru. • Nepārstrādājiet automatizēto mini-dozatoru vai tvertni asu priekšmetu izmešanai un neizmetiet tos sadzīves atkritumos.	
Svarīgi: Vienmēr turiet tvertni asu priekšmetu izmešanai bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.	

Q	Pārbaudiet injekcijas vietu.
Ja redzamas asinis, piespiediet injekcijas vietai vates tamponu vai marles plāksnīti. Neberzēt injekcijas vietu. Ja nepieciešams, izmantojiet plāksteri.	

Problēmu novēršana	
Ko darīt, ja uzlādētā automatizētā mini-dozatora statusa gaismā nepārtraukti mirgo sarkanā krāsā un Jūs dzirdat pīkstienus.	
	Mirgojoša brīdinājuma gaismā  Pīkstieni 
Pārtrauciet uzlādētā automatizētā mini-dozatora lietošanu. Ja automatizētais mini-dozators ir piestiprināts Jūsu ķermenim, uzmanīgi to noņemiet.	

Papildu vides apstākļi
Relatīvās mitruma robežas ir 15% līdz 85%. Augstuma diapazons ir -300 metri līdz 3 500 metri. Injicēšanas laikā turēt automatizēto mini-dozatoru vismaz 30 cm attālumā no citām elektroniskām ierīcēm, tādām kā mobilie telefoni. Brīdinājums: Nepārveidojiet ierīci. Automatizētā mini-dozatora darbības temperatūras robežas ir 15°C līdz 40°C. www.devicepatents.com

SIMBOLU TABULA					
					
Nelietot, ja iepakojums ir bojāts	Turēt sausu	Skatīt lietošanas instrukciju	BF tipa pielietojuma daļa	Vienreizējai lietošanai	Sterilizēts, izmantojot etilēna oksīdu



0344



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



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