



معاونت درمان

راهنمای تجویز داروی

اولوکومب

Evolocumab

تابستان ۱۴۰۲

تنظیم و تدوین اولیه:

جناب آقای دکتر استقامتی استاد غدد درون ریز و متابولیسم / دانشگاه علوم پزشکی تهران / رییس انجمن دیابت گابریک

جناب آقای دکتر ربانی دبیر بورد رشته فوق تخصصی غدد درون ریز و متابولیسم کودکان

جناب آقای دکتر طالع فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان / دانشگاه علوم پزشکی تهران

سرکار خانم دکتر مخدومی دبیر بورد رشته تخصصی بیماری های داخلی

جناب آقای دکتر صبری دبیر بورد رشته فوق تخصصی قلب کودکان

جناب آقای دکتر عین اللهی جانشین دبیر بورد رشته فوق تخصصی نفرولوژی

جناب آقای دکتر مهدی وفادار فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم کودکان / دانشگاه علوم پزشکی ایران

جناب آقای دکتر نوحی دبیر بورد رشته تخصصی و فوق تخصصی بیماری های قلب و عروق

جناب آقای دکتر حریرچیان دبیر بورد رشته تخصصی بیماری های مغز و اعصاب

سرکار خانم دکتر عبدی فوق تخصص غدد درون ریز بزرگسال

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

بسمه تعالی

راهنمای تجویز دارو

نام دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	شرط تجویز		محل تجویز و کاربرد دارو	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
		اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون			
اوولوکومب Evolocumab Injection sub-cutaneous 140 mg/ml- single use Pre filled sure click autoinjector	متخصص قلب و عروق، فلوشیپ قلب و عروق، فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم بزرگسال و کودکان، متخصص داخلی، فوق تخصص قلب کودکان، فوق تخصص نفرولوژی متخصص مغز و اعصاب	<u>بزرگسالان:</u> -در بیماری قلبی عروقی (CVD) برای کاهش خطر انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی و ریواسکولاریزیشن عروق کرونر در صورتی که ترکیب استاتین و از تیمیب برای کاهش LDL-C به میزان 50% و $70 \text{ mg/dl} \geq$ کافی نباشد. - هیپرلیپیدمی اولیه، از جمله هتروزیگوت هیپرکلسترولمی فامیلیال: همراه رژیم غذایی، به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروهای کاهنده (LDL-C) در بزرگسالان مبتلا در صورتی که ترکیب استاتین و از تیمیب برای کاهش LDL-C کافی نباشد.	بیماران با سابقه واکنش حساسیت جدی (مانند آنژیوادم) به اوولوکومب و یا سایر ترکیبات موجود در فرآورده دارویی	بستری سرپایی و به صورت زیر جلدی با امکان تزریق توسط خود بیمار و در منزل	اطفال / بزرگسال • دوز مصرف برای بزرگسالان مبتلا به هیپرکلسترولمی اولیه و و از جمله هتروزیگوت فامیلیال هیپرکلسترولمی ۱۴۰ میلی گرم هر دو هفته یک بار یا ۴۲۰ میلی گرم یکبار در ماه است. دوز پیشنهادی برای افراد بزرگسال یا کودکان مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت در آغاز ۴۲۰ میلی گرم یک بار در ماه است. پس از ۱۲ هفته، در صورت عدم پاسخ بالینی، میتوان دوز دارو را به ۴۲۰ میلی گرم هر دو هفته یک بار افزایش داد. در صورتیکه بیمار کاندید لیپید آفرزیس باشد میتوان درمان را با ۴۲۰ میلی گرم هر دو هفته یک بار شروع	تهیه پروفایل چربی بیمار و عدد LDL-C تعیین هدف با توجه به گروه خطر بیمار داروی اوولوکومب در صورتی تجویز شود که حتما بیمار حداکثر دوز قابل تحمل استاتین و از تیمیب را مصرف نموده باشد و هنوز به عدد هدف LDL-C نرسیده باشد. در بیمار هموزیگوت هیپرکلسترولمی فامیلیال بعد از تشخیص همراه با درمانهای دیگر از ابتدا تجویز میشود

	کرد تا بر درمان آفرزيس منطبق شود. تزريق دارو بايد در اين شرايط بعد از انجام لپيد آفرزيس باشد. دوز مصرف براي افراد بزرگسال مبتلا به بيماري هاي قلبي عروقي CVD ۱۴۰ ميلي گرم هر دو هفته يك بار يا ۴۲۰ ميلي گرم ماهي يك بار است. اگر پزشك دوز ۴۲۰ ميلي گرم را تجويز كند، بايد از سه قلم از پيش پر شده استفاده شود، زيرا هر قلم تنها حاوي ۱۴۰ ميلي گرم دارو است. پس از آن كه دارو به دماي اتاق رسيد، همي تزريق ها بايد ظرف مدت زمان ۳۰ دقيقه انجام شوند.			- هموزيگوت هيپر كلسترولمي فاميلي <u>كودكان:</u> - هتروزوگوت هيپر كلسترولمي فاميليل : همراه رژيم غذايي، به تنهائي يا در تركيب با ساير دارو هاي كاهنده (LDL-C) در كودكان بالاي ۱۰ سال مبتلا، براي كاهش LDL-C در صورتي كه تركيب استاتين و ازتيميب براي كاهش LDL-C كافي نباشد. - هموزيگوت هيپر كلسترولمي فاميليل : همراه رژيم غذايي، به تنهائي يا در تركيب با ساير دارو هاي كاهنده (LDL-C) در كودكان از سن ۱۰ سال مبتلا براي كاهش LDL-C به محض تشخيص - در تركيب با ازتيميب و يا ساير درمان هاي كاهنده LDL-C در بيماران با عدم تحمل يا منع مصرف استاتين ها در صورتي كه با ساير درمان ها كاهش ميزان LDL-C كافي نباشد.		
--	--	--	--	--	--	--

اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو (اقدامات پاراکلینیک و ...):

- تعیین LDL هدف با توجه به گروه خطر بیمار
- در خصوص پذیرش درمان (Adherence) لازم است پزشک قبل از تصمیم برای شروع درمان با اوولوکومب، بررسی بیشتری را انجام دهد.
- آزمایش پروفایل چربی بیمار قبل از شروع دارو و بصورت دوره ای حین درمان
- اندازه گیری LDL در بازه ۴ هفته اول شروع درمان، و در موارد تزریق ماهانه درست قبل از تزریق دوز بعدی دارو
- تایید تشخیص هتروزیگوت هیپرکلسترولمی فامیلی با کرایتریای تشخیصی بالینی مانند DUTCH criteria و در صورت امکان انجام تست ژنتیکی
- تشخیص بالینی هموزیگوت فامیلیال هیپرکلسترولمی
- دوز در کودکان بالای ۱۰ سال و بزرگسالان مشابه است.
- ایمنی و اثربخشی دارو در کودکان زیر ۱۰ سال مبتلا به هیپرکلسترولمی فامیلیال و برای سایر انواع هیپرلیپیدمی به جز هیپرکلسترولمی فامیلیال تایید نشده است.
- شایع ترین عوارض اوولوکومب نازوفارنژیت، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، علائم آنفولانزا، کمردرد، واکنش های محل تزریق و افزایش قند خون است. در کودکان اضطراب و سردرد نیز از عوارض جانبی شایع بوده است.

• توصیه ها :

- در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی نیازی به تنظیم دوز نیست.
- در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی خفیف تا متوسط (Child-Pugh A یا B) نیازی به تنظیم دوز نیست.
- هیچ اطلاعاتی در مورد بیماران مبتلا به نارسایی شدید کبدی در دسترس نیست.
- جهت تجویز ۴۲۰ میلیگرم دارو میتوان ۳ تزریق متوالی در یک بازه ۳۰ دقیقه ای با استفاده از سرنگ از پیش پر شده یکبار مصرف ۱۴۰ میلیگرمی داشت.
- ارائه آموزش مناسب به بیماران و/یا مراقبان در مورد نحوه آماده سازی و تزریق دارو
- اوولوکومب داروی یخچالی است. قبل از استفاده، بایستی طی ۳۰ دقیقه به دمای اتاق برسد. به هیچ عنوان با حرارت و یا آب داغ گرم نشود.
- این دارو را می توان در دمای اتاق در دمای ۶۸. تا ۷۷ درجه فارنهایت (۲۰ تا ۲۵ درجه سانتیگراد) در کارتن اصلی نگهداری کرد. با این حال، تحت این شرایط بایستی دارو ظرف ۳۰ روز استفاده شود.
- قبل از تجویز، دارو از نظر وجود ذرات و تغییر رنگ بررسی شود. اوولوکومب یک محلول شفاف، بی رنگ تا زرد کم رنگ است. اگر محلول کدر یا تغییر رنگ داده است، یا حاوی ذرات است از آن استفاده نشود.
- تزریق فقط به صورت زیر جلدی در اطراف ناف، ران یا بازو انجام شود.
- این دارو با سایر داروهای تزریقی در یک محل تجویز نشود.
- موارد احتیاط: واکنش افزایش حساسیت مثل آنژیوادم، راش، کهیر که در صورت بروز بایستی درمان تا زمان برطرف شدن علائم و نشانه ها درمان متوقف شود
- استفاده در حاملگی: اطلاعات کافی وجود ندارد.

مکانیسم اثر دارو:

Evolocumab یک منوکلونال آنتی بادی تمام انسانی است که در گروه داروهای کاهنده چربی خون، با مکانیسم مهار PCSK9 اثربخشی قابل توجهی در کاهش سطح LDL-C خون بیماران دارد. که به PCSK9 که یک کانورتاز پروتیین میباشد متصل میشود. و باعث مهار آن در اتصال به رسپتور LDL میشود. کلسترول LDL از طریق رسپتور خود از جریان خون برداشته میشود. به این ترتیب رسپتور LDL به سطح سلولهای کبد برگشته و تعداد این رسپتور برای برداشت LDL-C افزایش پیدا میکند. این دارو زمانی که به درمان های کاهش دهنده چربی رایج (استاتین ها) افزوده میگردد، و یا حتی زمانی که به تنهایی استفاده میشود، باعث کاهش سطح LDL-C بیماران تا میزان ۶۰٪ نسبت به ابتدا، می شود. زمانی که به استاتین ها اضافه میشود در مجموع تا ۷۵٪ سطح LDL-C بیمار نسبت به ابتدا کاهش می یابد.

• منابع:

- 1- Repatha HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION; FDA label; revised 9/2021; reference ID: 4862676
- 2-European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- 3- AACE 2017 guidelines. american association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease.
- 4-Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[published online November 8, 2018]. J Am Coll Cardiol. 2018. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.003
- 5-Uptodate
- 6-Medscape