

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evkeeza 150 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 150 mg евинакумаб (evinacumab).

Един флакон с 2,3 ml концентрат съдържа 345 mg евинакумаб.

Един флакон с 8 ml концентрат съдържа 1 200 mg евинакумаб.

Евинакумаб се произвежда в клетки от яйчници на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Прозрачен до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт стерилен разтвор с рН 6,0 и осмолалитет приблизително 500 mmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Evkeeza е показан като допълнение към диета и други терапии за понижаване на холестерола в липопротеини с ниска плътност (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) за лечение на възрастни пациенти и педиатрични пациенти на възраст 5 години и повече с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на лечение с евинакумаб, пациентът трябва да бъде на оптимална схема за понижаване на LDL-C.

Лечението с евинакумаб трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на липидните нарушения.

Дозировка

Препоръчителната доза е 15 mg/kg, прилагана чрез интравенозна инфузия в продължение на 60 минути веднъж месечно (на всеки 4 седмици).

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приложи колкото е възможно по-скоро. Следователно лечението с евинакумаб трябва да се насрочва на интервал от месец след последната доза.

Скоростта на инфузията може да се забави, да се прекъсне или да се прекрати, ако пациентът развие каквито и да било признаци на нежелани реакции, включително симптоми, свързани с инфузията.

Evkeeza може да се прилага независимо от липопротеинова афереза.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Не се налага корекция на дозата за педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2). Безопасността и ефикасността на Evkeeza при деца на възраст под 5 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Evkeeza е само за приложение чрез интравенозна инфузия.

Приложение

- Ако се съхранява в хладилник, оставете разтвора да достигне стайна температура (до 25°C) преди приложение.
- Евинакумаб трябва да се прилага в продължение на 60 минути като интравенозна инфузия чрез интравенозна система, съдържаща вграден или допълнителен стерилен филтър с размер на порите от 0,2 микрона до 5 микрона. Не прилагайте евинакумаб като интравенозно струйно вливане или болус.
- Не смесвайте други лекарствени продукти с евинакумаб и не прилагайте едновременно през една и съща инфузионна система.

Скоростта на инфузията може да се забави, да се прекъсне или да се прекрати, ако пациентът развие каквито и да било признаци на нежелани реакции, включително симптоми, свързани с инфузията.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции на свръхчувствителност и реакции, свързани с инфузията

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия и реакции, свързани с инфузията, при прилагане на евинакумаб (вж. точка 4.8). Ако възникнат признаци или симптоми на сериозни реакции на свръхчувствителност или сериозни реакции, свързани с

инфузията, прекратете лечението с евинакумаб, лекувайте в съответствие със стандарта за лечение и проследявайте до отшумяване на признаците и симптомите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Не са наблюдавани механизми на взаимодействие между евинакумаб и други лекарства за понижаване на липидите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с евинакумаб и в продължение на най-малко 5 месеца след последната доза евинакумаб.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на евинакумаб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). За човешките IgG антитела е известно, че преминават през плацентарната бариера; следователно евинакумаб има потенциала да се пренесе от майката към развиващия се фетус. Евинакумаб може да причини вреда на фетуса, когато се прилага при бременна жена и не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако очакваната полза за пациентката надхвърля потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали евинакумаб се екскретира в кърмата. За човешките IgG е известно, че се екскретират в кърмата през първите няколко дни след раждането, като намаляват до ниски концентрации скоро след това; следователно не може да се изключи риск за кърмачето през този кратък период. След това Evkeeza може да се използва по време на кърмене, ако е клинично необходимо.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на евинакумаб върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти по отношение на фертилитета на мъжките и женските животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Evkeeza не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често възникващите нежелани реакции са назофарингит (13,7%), грипоподобно заболяване (7,7%), замаяване (6,0%), болка в гърба (5,1%) и гадене (5,1%). Най-сериозната нежелана реакция е анафилаксия (0,9%).

Списък на нежелани реакции в табличен вид

В таблица 1 са изброени честотите на нежеланите реакции в клинични изпитвания на терапия с евинакумаб, включващи 137 лекувани пациенти (117 възрастни пациенти и юноши с HoFH и персистираща хиперхолестеролемия от сборни контролирани клинични изпитвания и

20 педиатрични пациенти на възраст >5 до 11 години с HoFH от проучване R1500-CL-17100). Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас (СОК) и по честота. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Предпочитан термин	Категории по честота
Инфекции и инфестации	Назофарингит	Много чести
	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
Нарушения на имунната система	Анафилаксия	Нечести
Нарушения на нервната система	Замайване	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Ринорея	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести
	Болка в корема	Чести
	Запек	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	Чести
	Болка в крайник	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора*	Много чести
	Грипоподобно заболяване	Чести
	Астения	Чести
	Реакция, свързана с инфузията	Чести
	Реакции на мястото на инфузия	Чести

*Вижте точка „Педиатрична популация“ по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на свръхчувствителност

Има съобщение за анафилаксия при 1 (0,9%) от пациентите, лекувани с евинакумаб (вж. точка 4.4).

Реакции, свързани с инфузията

Има съобщения за реакции, свързани с инфузията (напр. сърбеж на мястото на инфузия), при 9 (7,7%) от пациентите, лекувани с евинакумаб, и при 2 (3,7%) от пациентите, лекувани с плацебо.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност, наблюдаван при 14 пациенти в юношеска възраст от 12 до 17 години с HoFH, лекувани с евинакумаб 15 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици, съответства на профила на безопасност при възрастни пациенти с HoFH.

Безопасността на евинакумаб е оценена при 20 педиатрични пациенти на възраст ≥ 5 до 11 години. Профилът на безопасност на евинакумаб, наблюдаван при тези пациенти, съответства на наблюдавания при възрастни пациенти и пациенти в юношеска възраст на 12 и повече години, с допълнителната нежелана реакция - умора. Има съобщения за умора при 3 (15%) от пациентите (вж. точка 5.1).

Безопасността на евинакумаб при педиатрични пациенти на възраст под 5 години не е установена (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение за предозиране на евинакумаб. В случай на предозиране пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се прилагат поддържащи мерки според нуждата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други средства, модифициращи липидите, АТС код: C10AX17

Механизъм на действие

Евинакумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, което специфично се свързва с и инхибира ANGPTL3. ANGPTL3 е член на групата на ангиопоетин-подобните протеини, който се експресира основно в черния дроб и играе роля в регулирането на липидния метаболизъм чрез инхибиране на липопротеин липазата (LPL) и ендотелната липаза (EL).

Блокирането на ANGPTL3 от евинакумаб понижава TG и HDL-C чрез освобождаване съответно на активностите на LPL и EL от инхибирането на ANGPTL3. Евинакумаб понижава LDL-C независимо от присъствието на LDL рецептор (LDLR) чрез стимулиране на обработването на липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и клирънс на остатъците от VLDL преди образуването на LDL чрез EL-зависим механизъм.

Клинична ефикасност и безопасност

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH)

Проучване ELIPSE-HoFH

Това е многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на евинакумаб в сравнение с плацебо при 65 пациенти с HoFH. Проучването се състои от 24-седмичен период на двойносляпо лечение и 24-седмичен период на открито лечение. В периода на двойносляпо лечение 43 пациенти са рандомизирани да получават евинакумаб 15 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици, а 22 пациенти - да получават плацебо. Пациентите получават други основни терапии за понижаване на липидите (напр. статини, езетимиб, PCSK9 инхибиращи антитела, ломитапид и липопротеинова афереза). Диагнозата HoFH е определена чрез генетично изследване или чрез наличието на следните клинични критерии: анамнеза за общ холестерол без лечение > 500 mg/dl (13 mmol/l) заедно или с ксантом преди 10-годишна възраст, или с данни за общ холестерол > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) и при двамата родители. В проучването са включени пациенти независимо от статуса по отношение на мутации. Пациентите са дефинирани като такива с нулеви/нулеви или отрицателни/отрицателни варианти, ако вариациите водят към малка до липса на остатъчна функция на LDLR; нулеви/нулеви варианти са дефинирани като такива с < 15% функция на LDLR въз основа на *in vitro* анализи, а отрицателни/отрицателни варианти са дефинирани като такива с кодони за преждевременно спиране, вариации в мястото на сплайсинг, измествания на рамката, инсерции/делеции или вариации на броя на копията. В това проучване 32,3% (21 от

65) от пациентите са с нулеви/нулеви варианти, а 18,5% (12 от 65) са с отрицателни/отрицателни варианти.

Средният LDL-C на изходно ниво е 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l), като в поднабора от пациенти с нулеви/нулеви варианти е 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l), а с отрицателни/отрицателни варианти е 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). На изходно ниво 93,8% от пациентите са на лечение със статини, 75,4% - с езетимиб, 76,9% - с PCSK9 инхибиращи антители, 21,5% - с ломитапид, а 33,8% са на липопротеинова афереза. Средната възраст на изходното ниво е 42 години (диапазон 12 до 75) с 12,3% \geq 65 години; 53,8% жени, 73,8% бели, 15,4% азиатци, 3,1% чернокожи и 7,7% други или неизвестни.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната в проценти на LDL-C от изходно ниво до седмица 24. В седмица 24, средната най-малка средноквадратична (LS) разлика в леченията между евинакумаб и плацебо по отношение на промяната в проценти на LDL-C от изходно ниво е -49,0% (95% ДИ: -65,0% до -33,1%; $p < 0,0001$). За резултати за ефикасност вижте таблица 2.

Таблица 2: Ефект на евинакумаб върху липидните показатели при пациенти с HoFH в проучване ELIPSE-HoFH

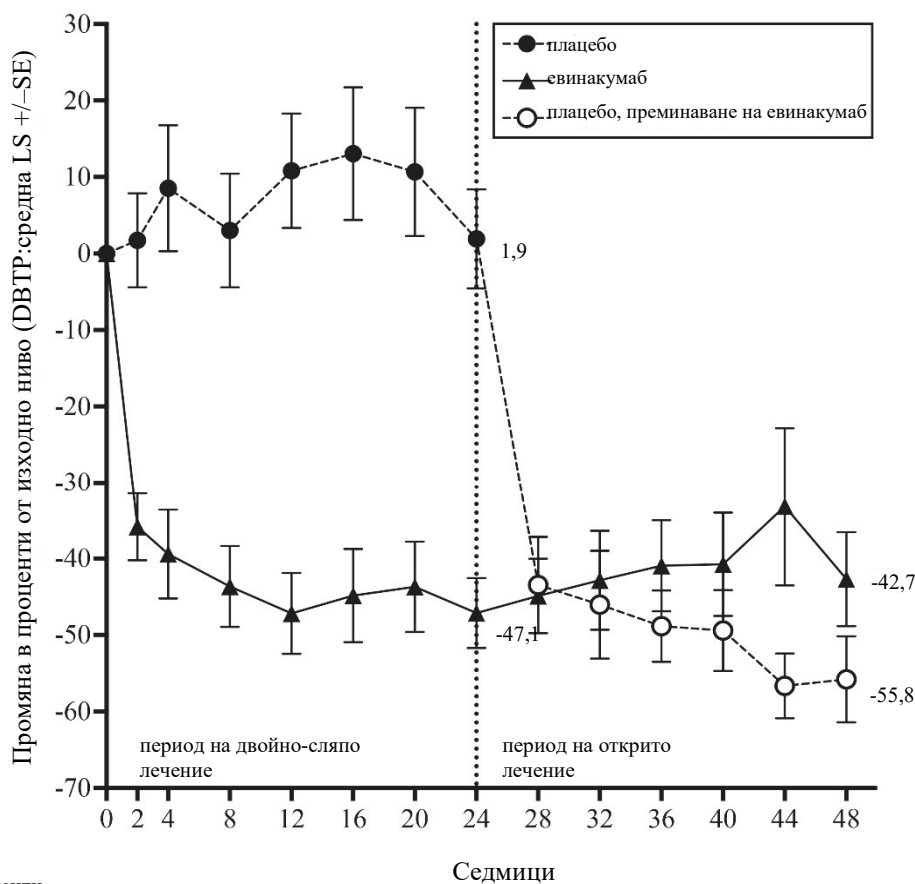
	Изходно ниво (средно), mmol/l (N = 65)	Средна LS промяна в проценти или промяна от изходно ниво в седмица 24		Разлика от плацебо (95% ДИ)	P-стойност
		евинакумаб (N = 43)	плацебо (N = 22)		
LDL-C (промяна в проценти)	6,6	-47,1%	+1,9%	-49% (-65,0 до -33,1)	< 0,0001
LDL-C (абсолютна промяна) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (-4,5 до -2,3)	< 0,0001
АpoB (g/l)	1,7	-41,4%	-4,5%	-36,9% (-48,6 до -25,2)	< 0,0001
Не-HDL-C	7,2	-49,7%	+2,0%	-51,7% (-64,8 до -38,5)	< 0,0001
Общ холестерол (TC)	8,3	-47,4%	+1,0%	-48,4% (-58,7 до -38,1)	< 0,0001
Триглицерид и (TG)	1,4	-55,0%	-4,6%	-50,4% (-65,6 до -35,2)	< 0,0001 ^a
HDL-C^b	1,2	-29,6%	+0,8%	-	-

^a номинална p-стойност, тъй като TG не е ключова вторична крайна точка

^b Средната промяна в проценти в резултатите в седмица 24 е представена въз основа на реалното лечение, получавано в популацията за безопасност (евинакумаб, n=44; плацебо, n=20); няма официално статистическо тестване в популацията за безопасност

След периода на двойносляпо лечение, 64 от 65-те рандомизирани пациенти, които са включени в периода на открито лечение, получават евинакумаб. Средната промяна в проценти на LDL-C от изходно ниво до седмица 48 е в диапазон от -42,7% до -55,8%. На фигура 1 е показана средната промяна в проценти на LDL-C от изходно ниво за периода на двойносляпо лечение и наблюдаваната средна промяна в проценти за периода на открито лечение сред пациентите, които са на евинакумаб или плацебо по време на периода на двойносляпо лечение.

Фигура 1: Изчислена средна промяна в проценти на LDL-C LS от изходно ниво във времето до седмица 24, и наблюдавана средна промяна в проценти от седмица 28 до седмица 48 в проучване ELIPSE-НоFH



Брой пациенти	Седмици													
	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
плацебо/евинакумаб	22	19	20	21	20	20	20	21	19	19	18	19	19	16
евинакумаб	43	38	43	42	42	40	43	43	41	42	42	41	39	42

В седмица 24 наблюдаваното понижаване на LDL-C при прием на евинакумаб е подобно сред предварително дефинираните подгрупи, включително възраст, пол, нулев/нулев или отрицателен/отрицателен варианти, съпътстващо лечение с липопротеинова афереза и съпътстващи основни лекарства за понижаване на липидите (статици, езетимиб, PCSK9 инхибиторни антитела и ломитапид). Ефектът на евинакумаб върху сърдечносъдовата морбидност и смъртност не е установен.

Проучване ELIPSE-OLE

В едно текущо, многоцентрово, открито продължение на проучване при 116 пациенти с НоFH наличните данни от 86 пациенти на 24-тата седмица, показват 43,6% намаление на LDL-C след лечение с евинакумаб 15 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици, в допълнение към други терапии за понижаване на липидите (напр. статици, езетимиб, PCSK9 инхибиращи антитела, ломитапид и липопротеинова афереза). Пониженията от изходното ниво на LDL-C се запазват на 48-тата и 96-тата седмица; средната процентна промяна от изходно ниво в изчисления LDL-C на 48-мата седмица (n=95) е -43,9%, а на 96-тата седмица (n=63) е -37,2%. В изпитването са включени пациенти независимо от статуса по отношение на мутации, включително пациенти с нулеви/нулеви или отрицателни/отрицателни варианти.

Педиатрична популация

ELIPSE-НоFH

В ELIPSE-НоFH 1 пациент в юношеска възраст получава 15 mg/kg i.v. евинакумаб на всеки 4 седмици и 1 пациент в юношеска възраст получава плацебо, като допълнение към други терапии за понижаване на липидите (напр. статини, езетимиб, PCSK9 инхибиращи антитела и липопротеинова афереза). И двамата пациенти в юношеска възраст са с нулеви/нулеви варианти на LDLR. В седмица 24 промяната в проценти на LDL-C с евинакумаб е -73,3%, а с плацебо е +60%.

ELIPSE-OLE

В ELIPSE-OLE, 14 пациенти в юношеска възраст получават 15 mg/kg i.v. евинакумаб на всеки 4 седмици като допълнение към други терапии за понижаване на липидите (напр. статини, езетимиб, PCSK9 инхибиращи антитела и липопротеинова афереза). Двама пациенти са включени след завършването на проучването ELIPSE-НоFH, а 12 пациенти не получават евинакумаб преди това. Средната стойност на LDL-C на изходно ниво при тези пациенти в юношеска възраст е 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Средната възраст е 14,4 години (диапазон: 12 до 17 години) като 64,3% са от мъжки пол и 35,7% са от женски пол. На изходно ниво всички пациенти са на лечение със статин, 71,4% - на езетимиб, 42,9% - на PCSK9 инхибитор, а 64,3% са на липопротеинова афереза. Четири (28,6%) от пациентите са с нулеви/нулеви варианти, а 4 (28,6%) пациенти са с отрицателни/отрицателни варианти за мутации на LDLR. В седмица 24 промяната в проценти на LDL-C с евинакумаб е -55,4% (n = 12).

Проучване R1500-CL-17100

Това е текущо многоцентрово, открито проучване от три части с едно рамо за оценка на ефикасността, безопасността и поносимостта на евинакумаб при педиатрични пациенти на възраст ≥ 5 до 11 години с НоFH. Проучването включва три части: Част А, част Б и част В. Част А е открито проучване с приложение на единична доза за оценка на безопасността, ФК и ФД на евинакумаб 15 mg/kg, прилаган интравенозно, при 6 пациенти с НоFH, последвано от 16-седмичен период на наблюдение за определяне на дозата за останалата част от проучването. Част Б е 24-седмичен период на открито лечение с едно рамо за оценка на ефикасността и безопасността на евинакумаб 15 mg/kg, прилаган интравенозно на всеки 4 седмици при 14 пациенти с НоFH. Част В е продължение на проучването от част А и част Б за оценка на дългосрочната безопасност на евинакумаб 15 mg/kg, прилаган интравенозно на всеки 4 седмици при 20 пациенти с НоFH. Състои се от 48-седмичен период на лечение и 24-седмичен период на проследяване (текущ). Пациентите в част В са включени направо от част А или част Б.

Пациентите са на лечение с всяка комбинация от липидопонижаващи терапии, включително максимално поносими статини, езетимиб, ломитапид и липопротеинова афереза.

Диагнозата НоFH е определена с генетично изследване или посредством наличието на следните клинични критерии: анамнеза за нелекуван общ холестерол (total cholesterol, TC) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) и TG $< 7,8$ mmol/l (< 690 mg/dl) И или тендинозен ксантом преди 10-годишна възраст, или данни за TC $> 6,47$ mmol/l (> 250 mg/dl) и при двамата родители; LDL-C $> 3,36$ mmol/l (> 130 mg/dl); телесно тегло ≥ 15 kg.

Като цяло при пациентите в част А и част Б средната стойност на LDL-C на изходно ниво е 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). На изходно ниво 90% от пациентите са на лечение със статини, 95% са на лечение с езетимиб, а 60% получават липопротеинова афереза.

Средната възраст на изходно ниво е 9,0 години (диапазон ≥ 5 до < 12); 40% са от мъжки пол и 60% от женски пол; 70% са от бялата раса, 5% от афроамерикански произход, 10% от азиатски произход, 5% американски индианци или коренни жители на Аляска и 10% други. Средното телесно тегло е 37,9 kg, а индексът на телесна маса (ИТМ) е 18,8 kg/m².

В част Б първичната крайна точка за ефикасност е процентната промяна в изчисления LDL-C от изходно ниво до седмица 24. На седмица 24 средната процентна промяна в изчисления LDL-C от изходно ниво е -48,3% (95% доверителен интервал: -68,8% до -27,8%). За резултатите за ефикасност вижте Таблица 3.

Таблица 3: Липидни показатели при педиатрични пациенти (≥ 5 до 11 години) с HoFH, които са на други липидопонижаващи терапии на седмица 24

	LDL-C	ApoB	He-HDL-C	TC	Lp(a)
Изходно ниво (средна стойност) (N = 14)	6,8 mmol/l (263,7 mg/dl)	168,2 mg/dl (1,682 g/l)	7,3 mmol/l (282,2 mg/dl)	8,1 mmol/l (315,5 mg/dl)	158,6 nmol/l
Процентна промяна от изходно ниво (95% ДИ)	-48,3 (-68,8 до -27,8)	-41,3 (-58,9 до -23,8)	-48,9 (-68,1 до -29,7)	-49,1 (-64,9 до -33,2)	-37,3 (-42,2 до -32,3)

На седмица 24 понижението на LDL-C при лечение с евинакумаб е сходно в подгрупите в зависимост от характеристиките на изходно ниво, включително възраст, пол, ограничена активност на LDL-R, съпътстващо лечение с липопротеинова афереза и съпътстващи основни липидопонижаващи лекарства (статици, езетимиб и ломитапид).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Евинакумаб се прилага интравенозно при пациенти с HoFH. Въз основа на популационно ФК моделиране, в края на инфузията в стационарно състояние средната стойност \pm SD на C_{max} е 681 ± 185 mg/l при възрастни пациенти след доза от 15 mg/kg на всеки 4 седмици. Коефициентът на кумулиране е приблизително 2. Средната стойност \pm SD на най-ниската концентрация в стационарно състояние е $230 \pm 81,3$ mg/l при възрастни пациенти.

Разпределение

Обемът на разпределение в стационарно състояние, изчислен чрез популационен ФК анализ при типично индивидуално тегло 72 kg, е приблизително 4,9 l при възрастни пациенти, което показва, че евинакумаб се разпределя основно в съдовата система.

Биотрансформация

Не са провеждани специфични проучвания на метаболизма, тъй като евинакумаб е протеин. Като човешко моноклонално IgG4 антитяло, евинакумаб се очаква да се разгради до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища по същия начин като ендогенните IgG.

Елиминиране

Елиминирането на евинакумаб се медира от успоредни линейни и нелинейни пътища. При по-високи концентрации елиминирането на евинакумаб е предимно чрез ненасищаем

протеолитичен път, докато при по-ниски концентрации доминира таргет-медираното ANGPTL3 нелинейно насищане елиминиране. Полуживотът на елиминиране е функция на концентрациите на евинакумаб в серума и не е константа.

След последната доза в стационарно състояние от 15 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици, медианата на времето за понижаване на концентрациите на евинакумаб под долната граница за откриване (78 ng/ml) е приблизително 21 седмици.

Линейност/нелинейност

Вследствие на нелинейния клирънс е наблюдавано малко по-голямо от доза-пропорционално повишение, с 4,3-кратно увеличение на площта под кривата концентрация-време в стационарно състояние ($AUC_{tau,ss}$) за 3-кратно увеличение на дозата от 5 mg/kg до 15 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Фармакодинамичният ефект на евинакумаб за понижаване на LDL-C е непряк и се медира чрез свързването с ANGPTL3. Концентрацията на общия ANGPTL3 се повишава от изходно ниво при приложение на евинакумаб и плато на повишението се получава при приближаване до сатурация на таргета. Когато таргетът се насити, не се очаква допълнителното повишение на концентрациите на евинакумаб да доведе до по-нататъшно понижаване на LDL-C.

Специални популации

Популационен ФК анализ, проведен с данни от 183 здрави възрастни участници и 139 пациенти с HoFH, показва, че следните фактори нямат клинично значим ефект върху експозицията на евинакумаб: възраст (5 до 75 години), пол, телесно тегло (19,7 до 152 kg), раса. Аферезата не изглежда да повлиява съществено фармакокинетиката на евинакумаб.

Педиатрична популация

Има 14 пациенти на възраст от 12 до 17 години с HoFH, получаващи евинакумаб 15 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици, минималната концентрация в стационарно състояние и максималните концентрации като цяло са в рамките на диапазона при възрастни пациенти. Средната стойност на C_{max} в стационарно състояние е 566 ± 206 mg/l при пациенти на възраст 12 до < 18 години с HoFH.

При 20-те пациенти на възраст 5 до 11 години с HoFH, получаващи евинакумаб 15 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици, средната стойност (SD) на най-ниската концентрация на евинакумаб в стационарно състояние на базата на популационни ФК анализи е $160 \pm 57,6$ mg/l, а средната стойност (SD) на C_{max} в стационарно състояние е $419 \pm 99,4$ mg/l при пациенти на възраст 5 до 11 години с HoFH.

Фармакокинетиката на евинакумаб при педиатрични пациенти на възраст под 5 години с HoFH не е установена.

Бъбречно увреждане

Не се очаква евинакумаб да има значимо бъбречно елиминиране. Наблюдаваните най-ниски концентрации в стационарно състояние са сравними между пациентите с лека или умерена степен на бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция. Липсват данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не се очаква евинакумаб да има значимо чернодробно елиминиране. Липсват данни при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и проучвания за токсичност при многократно прилагане.

Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност и генотоксичност с евинакумаб. Не се очаква моноклоналните антитела да променят ДНК или хромозомите.

Репродуктивна токсичност

Не са наблюдавани ефекти върху сурогатни маркери на фертилитета в мъжки и женски репродуктивни органи в едно проучване за токсикология при 6-месечно продължително прилагане при полово зрели маймуни крабоеди. В проучвания за репродуктивна токсичност при животни евинакумаб е прилаган подкожно на бременни зайци на всеки 3 дни от гестационен ден 7 до гестационен ден 19 по време на органогенезата. Наблюдавана е майчина токсичност (ранна неонатална смърт, загуба на фетуса и/или преждевременно раждане) при всички дози и са наблюдавани изменения във фетуса (мекотъканны и скелетни малформации) при всички дози, освен при най-ниската (1 mg/kg). Средната системна експозиция, измерена през гестационния период при зайци, е под измерената при максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) 15 mg/kg на всеки 4 седмици. Тъй като липидният профил при зайци се различава значително от този при хора, особено по време на бременност, клиничното значение на тези резултати е неясно.

Няма ефекти върху ембриофеталното развитие, когато при зайци е прилаган подкожно евинакумаб на всеки 3 дни от гестационен ден 6 до гестационен ден 18 по време на органогенезата. Средната системна експозиция, измерена през гестационния период при зайци, е под измерената при MRHD 15 mg/kg на всеки 4 седмици.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пролин
Аргининов хидрохлорид
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80
Хистидин
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След разреждане

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, отговорност на потребителя е да спазва времето и условията на съхранение преди използване.

Ако разределеният разтвор не се прилага веднага, той може да се съхранява временно:

- в хладилник при 2°C до 8°C за не повече от 24 часа от момента на приготвяне на разтвора за инфузия до края на инфузцията
- или
- на стайна температура до 25°C за не повече от 6 часа от момента на приготвяне на разтвора за инфузия до края на инфузцията.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

Да не се разклаща.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2,3 ml концентрат в 3 ml прозрачен флакон от стъкло тип 1 със сива хлоробутилова запушалка с покритие и обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 345 mg евинакумаб.

Опаковка с 1 флакон.

8 ml концентрат в 20 ml прозрачен флакон от стъкло тип 1 със сива хлоробутилова запушалка с покритие и обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 1 200 mg евинакумаб.

Опаковка с 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на разтвора

Evkeeza се доставя като флакон само за еднократна употреба. По време на подготовка и реконституиране трябва да се използва строго асептична техника.

- Проверете визуално лекарствения продукт за мътност, промяна в цвета или наличие на частици преди приложение.
 - Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа частици.
 - Не разклащайте флакона.
 - Изтеглете необходимия обем евинакумаб от флакона(ите) въз основа на теглото на пациента и прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или декстроза 50 mg/ml (5%) за инфузия. Размесете разределения разтвор чрез внимателно обръщане.
 - Крайната концентрация на разределения разтвор трябва да бъде между 0,5 mg/ml и 20 mg/ml.
 - Не замразявайте и не разклащайте разтвора.
 - Изхвърлете всяко неизползвано количество, останало във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1551/001
EU/1/21/1551/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 Юни 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Съединените щати

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да се оценят дългосрочните резултати за безопасност при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH), които са на възраст ≥ 5 години и са лекувани с евинакумаб, както и честотата на изходите от бременността при пациентки с HoFH, лекувани с евинакумаб, и да се оцени атеросклеротичния процес във времето при пациенти с HoFH, които са лекувани с евинакумаб и им се правят образни изследвания на сърцето, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от проучване, базирано на данни от регистър при пациенти с HoFH.	Годишни доклади за проучването трябва да се подават при годишната оценка.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evkeeza 150 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
евинакумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 150 mg евинакумаб.
Един флакон с 2,3 ml концентрат съдържа 345 mg евинакумаб.
Един флакон с 8 ml концентрат съдържа 1 200 mg евинакумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: пролин, аргининов хидрохлорид, хистидин, хистидинов хидрохлорид
монохидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

345 mg/2,3 ml
1 200 mg/8 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

Да не се разклаща.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1551/001
EU/1/21/1551/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Evkeeza 150 mg/ml стерилен концентрат
евинакумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

345 mg/2,3 ml
1 200 mg/8 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Evkeeza 150 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор евинакумаб (evinacumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Evkeeza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Evkeeza
3. Как се прилага Evkeeza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Evkeeza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Evkeeza и за какво се използва

Какво представлява Evkeeza

Evkeeza съдържа активното вещество евинакумаб. Това е вид лекарство, наречено „моноклонално антитяло“. Моноклоналните антитела са белтъци, които се прикрепват към други вещества в тялото.

За какво се използва Evkeeza

Evkeeza се използва за лечение на възрастни и деца на възраст 5 години и повече с много висок холестерол, причинен от заболяване, наречено „хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия“. Evkeeza се използва с диета, бедна на мазнини и други лекарства за намаляване на нивата на холестерола.

Хомозиготната фамилна хиперхолестеролемия се унаследява в семействата и обикновено се предава от бащата и майката.

Хората с това заболяване имат изключително високи нива на LDL-холестерол („лош холестерол“) от раждането си. Толкова високи нива могат да доведат до инфаркти, болест на сърдечните клапи или други проблеми в ранна възраст.

Как действа Evkeeza?

Евинакумаб, активното вещество в Evkeeza, се прикрепва към протеин в тялото, наречен ANGPTL3, и блокира ефектите му. ANGPTL3 участва в контрола на образуването на холестерол и блокирането на неговия ефект намалява образуването на холестерол. По този

начин Evkeeza може да понижи нивата на LDL-холестерол в кръвта и по този начин може да предотврати проблеми, причинени от високите нива на LDL-холестерол.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Evkeeza

Не трябва да Ви бъде прилаган Evkeeza:

- ако сте алергични към евинакумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Evkeeza.

Следете за сериозни нежелани реакции

Evkeeza може да причини сериозни алергични реакции.

- Ако получите някакви симптоми на тежка алергична реакция, кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра. Симптомите са изброени в „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.

Деца

Evkeeza не се препоръчва за деца под 5-годишна възраст, тъй като все още няма достатъчно информация за използването му в тази група пациенти.

Други лекарства и Evkeeza

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и контрацепция

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

- Evkeeza може да увреди бъдещото Ви дете.
- Веднага кажете на Вашия лекар, ако забременеете, докато се лекувате с Evkeeza.

Ако можете да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция, за да избегнете забременяване.

- използвайте ефективна контрацепция, докато се лекувате с Evkeeza и
- използвайте ефективна контрацепция в продължение на най-малко 5 месеца след последната доза Evkeeza.

Говорете с Вашия лекар за най-добрия метод за контрацепция за Вас през това време.

Кърмене

- Ако кърмите или планирате да кърмите, попитайте Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство.
- Известно е, че Evkeeza преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Evkeeza да повлияе способността Ви за шофиране или работа с инструменти или машини.

3. Как се прилага Evkeeza

Колко Evkeeza се прилага

Вашият лекар ще изчисли какво количество лекарство да Ви приложи. Количеството ще зависи от теглото Ви.

- Препоръчителната доза е 15 милиграма на всеки килограм от теглото Ви.

- Лекарството ще Ви бъде прилагано приблизително веднъж месечно.

Как се прилага Evkeeza

Evkeeza обикновено се прилага от лекар или медицинска сестра. Лекарството се прилага като капково вливане във вена („интравенозна инфузия“) в продължение на 60 минути.

Ако сте пропуснали доза Evkeeza

Ако сте пропуснали прилагане на Evkeeza, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра колкото е възможно по-скоро.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Тежки алергични реакции (нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души)

Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някой от следните симптоми на тежка алергична реакция (анафилактична реакция). Капковото вливане ще бъде спряно веднага и може да трябва да получите други лекарства за контролиране на реакцията:

- подуване – главно на устните, езика или гърлото, което затруднява преглъщането или дишането
- проблеми с дишането или хрипове
- замайване или прималяване
- обрив, уртикария
- сърбеж.

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- симптоми на простуда, например хрема (назофарингит).

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- замайване
- възпалено гърло или инфекция на синусите (инфекция на горните дихателни пътища)
- повдигане (гадене)
- болка в стомаха
- запек
- болка в гърба
- болка в ръцете или краката (болка в крайник)
- симптоми на грип
- усещане за умора (астения)
- реакция, свързана с вливането (инфузията), например сърбеж на мястото на вливане.

Допълнителни нежелани реакции при деца на възраст 5 до 11 години

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- усещане за умора (изтощение)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Evkeeza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).

Да не се замразява. Да не се разклаща.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно, с променен цвят или съдържа частици.

Не съхранявайте неизползвано количество от инфузионния разтвор за повторна употреба. Неизползваното количество от инфузионния разтвор не трябва да се използва повторно и трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Evkeeza

- Активно вещество: евинакумаб.

Всеки 1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 150 mg евинакумаб.

Всеки флакон съдържа или 345 mg евинакумаб в 2,3 ml концентрат, или 1 200 mg евинакумаб в 8 ml концентрат.

- Други съставки: пролин, аргининов хидрохлорид, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, хистидин и вода за инжекции.

Как изглежда Evkeeza и какво съдържа опаковката

Evkeeza концентрат за инфузионен разтвор е прозрачен до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор.

Той се предлага в опаковки, съдържащи или 1 стъклен флакон с 2,3 ml концентрат, или 1 стъклен флакон с 8 ml концентрат.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Германия

Производител

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, EL, ES, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE, XI

Ultragenyx Germany GmbH, DE

Tel/Tél/Тел./Tlf/Tηλ/Puh/Sími : + 49 30 20179810

FR

Ultragenyx France SAS, FR

Tél: + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 917 924 (numéro vert)

Дата на последно преразглеждане на листовката <месец ГГГГ>

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за употреба

Приготвяне на разтвора

Evkeeza се доставя като флакон само за еднократна употреба. По време на подготовка и реконституиране трябва да се използва строго асептична техника.

- Проверете визуално лекарствения продукт за мътност, промяна в цвета или наличие на частици преди приложение.
- Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или съдържа частици.
- Не разклащайте флакона.
- Изтеглете необходимия обем евинакумаб от флакона(ите) въз основа на теглото на пациента и прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или декстроза 50 mg/ml (5%) за инфузия. Размесете разределения разтвор чрез внимателно обръщане.
- Крайната концентрация на разределения разтвор трябва да бъде между 0,5 mg/ml и 20 mg/ml.
- Не замразявайте и не разклащайте разтвора.
- Изхвърлете всяко неизползвано количество, останало във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

След разреждане

След приготвяне приложете веднага разредения разтвор. Ако разреденият разтвор не се прилага веднага, той може да се съхранява временно:

- в хладилник при 2°C до 8°C за не повече от 24 часа от момента на приготвяне на разтвора за инфузия до края на инфузията
- или
- на стайна температура до 25°C за не повече от 6 часа от момента на приготвяне на разтвора за инфузия до края на инфузията.

Приложение

- Ако се съхранява в хладилник, оставете разтвора да достигне стайна температура (до 25°C) преди приложение.
- Евинакумаб трябва да се прилага в продължение на 60 минути като интравенозна инфузия чрез интравенозна система, съдържаща вграден или допълнителен стерилен филтър с размер на порите от 0,2 микрона до 5 микрона. Не прилагайте евинакумаб като интравенозно струйно вливане или болус.
- Не смесвайте други лекарствени продукти с евинакумаб и не прилагайте едновременно през една и съща инфузионна система.

Скоростта на инфузията може да се забави, да се прекъсне или да се прекрати, ако пациентът развие каквито и да било признаци на нежелани реакции, включително симптоми, свързани с инфузията.