

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enkeeza 150 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 150 mg evinacumab.

Ένα φιαλίδιο 2,3 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 345 mg evinacumab.

Ένα φιαλίδιο 8 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1.200 mg evinacumab.

Το evinacumab παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο στείρο διάλυμα με pH 6,0 και ωσμωτικότητα περίπου 500 mmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Enkeeza ενδείκνυται ως συμπληρωματική αγωγή στη δίαιτα και άλλες αγωγές μείωσης της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας-χοληστερόλης (LDL-C) για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 6 μηνών και άνω με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με evinacumab, ο ασθενής πρέπει να είναι υπό βέλτιστο σχήμα μείωσης της LDL-C.

Η θεραπεία με το evinacumab πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ιατρό με πείρα στη θεραπεία διαταραχών των λιπιδίων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους (σ.β.), χορηγούμενη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 60 λεπτών άπαξ μηνιαίως (κάθε 4 εβδομάδες).

Εάν παραλειφθεί μια δόση, πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό. Στη συνέχεια, η θεραπεία με το evinacumab πρέπει να προγραμματίζεται μηνιαίως από την ημερομηνία της τελευταίας δόσης.

Μπορεί να γίνει επιβράδυνση, παύση ή διακοπή του ρυθμού έγχυσης εάν ο ασθενής εμφανίσει σημεία ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την έγχυση.

Το Enkeeza μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως της αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enkeeza σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Enkeeza προορίζεται για χρήση μόνο με ενδοφλέβια έγχυση.

Χορήγηση

- Εάν έχει φυλαχθεί σε ψυγείο, αφήστε το διάλυμα να περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) πριν από τη χορήγηση.
- Το eninacumab πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών με ενδοφλέβια έγχυση μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει στείρο, ενσωματωμένο ή πρόσθετο φίλτρο 0,2 micron ή 5 micron. Μην χορηγείτε το eninacumab ως ταχεία ενδοφλέβια ένεση push ή bolus.
- Μην αναμειγνύετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με το eninacumab ή μην τα χορηγείτε ταυτόχρονα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Μπορεί να γίνει επιβράδυνση, παύση ή διακοπή του ρυθμού έγχυσης εάν ο ασθενής εμφανίσει σημεία ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την έγχυση.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αντιδράσεις στην έγχυση

Με το eninacumab έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, και αντιδράσεις έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή σοβαρών αντιδράσεων έγχυσης, διακόψτε τη θεραπεία με το eninacumab, αντιμετωπίστε σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας και παρακολουθήστε μέχρι την αποδρομή των σημείων και των συμπτωμάτων.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 30 mg προλίνης σε κάθε ml. Η προλίνη μπορεί να είναι επιβλαβής για ασθενείς με υπερπρολιναιμία τύπου I ή τύπου II.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Δεν έχουν παρατηρηθεί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης μεταξύ του enīnacumab και άλλων φαρμάκων μείωσης των λιπιδίων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με enīnacumab και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του enīnacumab.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του enīnacumab σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Τα ανθρώπινα αντισώματα IgG είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό. Επομένως, το enīnacumab έχει την ικανότητα να μεταφέρεται από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Το enīnacumab μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα και δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη, εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος για την ασθενή υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το enīnacumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι άνθρωποι IgG είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα κατά τις πρώτες ημέρες μετά από τον τοκετό, ενώ σύντομα μετά μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Κατά συνέπεια, ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί κατά τη διάρκεια αυτής της σύντομης περιόδου. Στη συνέχεια, το Enkeeza μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού εάν αυτό κρίνεται κλινικά απαραίτητο.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του enīnacumab στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Enkeeza μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα χρήσης ποδηλάτου, οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να παρουσιαστούν ζάλη, κόπωση και εξασθένιση μετά τη χορήγηση του Enkeeza (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται συχνότερα είναι ρινοφαρυγγίτιδα (13,7%), γριπώδης συνδρομή (7,7%), ζάλη (6,0%), πόνος σε ράχη (5,1%) και ναυτία (5,1%). Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αναφυλαξία (0,9%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 αναφέρεται η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στις κλινικές δοκιμές της θεραπείας με enipacumab όπου συμμετείχαν 137 ασθενείς υπό θεραπεία (117 ενήλικες και έφηβοι ασθενείς με HoFH και εμμένουσα υπερχοληστερολαιμία από τις συγκεντρωτικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και 20 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας > 5 έως 11 ετών με HoFH από τη Μελέτη R1500-CL-17100). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και κατά συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Προτιμώμενος όρος	Κατηγορίες συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Πολύ συχνή
	Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Συχνή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία	Όχι συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συχνή
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Ρινορροια	Συχνή
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία	Συχνή
	Κοιλιακό άλγος	Συχνή
	Δυσκοιλιότητα	Συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	πόνος σε ράχη	Συχνή
	άλγος σε άκρο	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση*	Πολύ συχνή
	Γριπώδης συνδρομή	Συχνή
	Εξασθένιση	Συχνή
	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση	Συχνή
	Αντιδράσεις στη θέση έγχυσης	Συχνή

* Βλέπε παράγραφο «Παιδιατρικός πληθυσμός», παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αναφυλαξία αναφέρθηκε σε 1 (0,9%) ασθενή που έλαβε enīnacumab (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις έγχυσης

Αντιδράσεις έγχυσης (π.χ. κνησμός στη θέση έγχυσης) αναφέρθηκαν σε 9 (7,7%) ασθενείς που έλαβαν enīnacumab και σε 2 (3,7%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε 14 εφήβους ασθενείς με HoFH ηλικίας 12 έως 17 ετών που έλαβαν enīnacumab 15 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες ήταν αντίστοιχο με το προφίλ ασφάλειας σε ενήλικους ασθενείς με HoFH.

Η ασφάλεια του enīnacumab αξιολογήθηκε σε 20 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 5 έως 11 ετών. Το προφίλ ασφάλειας του enīnacumab που παρατηρήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς ήταν συνεπές με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, με την πρόσθετη ανεπιθύμητη ενέργεια της κόπωσης. Κόπωση αναφέρθηκε σε 3 (15%) ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 5 ασθενείς ηλικίας ≥ 1 έως 5 ετών υπό θεραπεία με enīnacumab για παρηγορητική χρήση. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν μεταξύ 12 εβδομάδων και 90 εβδομάδων. Με βάση τα δεδομένα ασφάλειας που ελήφθησαν, δεν διαπιστώθηκαν νέα ζητήματα ασφάλειας (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία με enīnacumab. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά, και πρέπει να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα όπως κρίνεται αναγκαίο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι τροποποιητικοί παράγοντες λιπιδίων, κωδικός ATC: C10AX17

Μηχανισμός δράσης

Το enīnacumab είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο συνδέεται ειδικά και αναστέλλει το ANGPTL3. Το ANGPTL3 είναι μέλος της οικογένειας των ομοιοζουσών με αγγειοποιητίνη πρωτεϊνών που εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ και διαδραματίζει ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων αναστέλλοντας τη λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) και την ενδοθηλιακή λιπάση (EL).

Ο αποκλεισμός του ANGPTL3 από το evinacumab μειώνει τα TG και HDL-C, απελευθερώνοντας τις δράσεις των LPL και EL από την αναστολή του ANGPTL3, αντίστοιχα. Το evinacumab μειώνει την LDL-C ανεξάρτητα από την παρουσία του υποδοχέα της LDL (LDLR) προάγοντας την επεξεργασία της πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL) και την κάθαρση των καταλοίπων της VLDL ανάντη του σχηματισμού LDL μέσω EL-εξαρτώμενου μηχανισμού.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία (HoFH)

Μελέτη ELIPSE-HoFH

Επρόκειτο για μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του evinacumab σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε 65 ασθενείς με HoFH. Η δοκιμή αποτελούνταν από μία περίοδο διπλά τυφλής θεραπείας 24 εβδομάδων και μία περίοδο θεραπείας ανοικτής επισήμανσης 24 εβδομάδων. Στην περίοδο διπλά τυφλής θεραπείας, 43 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη evinacumab 15 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες και 22 ασθενείς στη λήψη εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς λάμβαναν άλλες θεραπείες υποβάθρου για τη μείωση των λιπιδίων (π.χ. στατίνες, εξετιμίμπη, αντισώματα κατά των αναστολέων της PCSK9, λομιταπίδη και αφαίρεση λιποπρωτεϊνών). Η διάγνωση της HoFH προσδιορίστηκε μέσω γενετικών εξετάσεων ή της ύπαρξης των ακόλουθων κλινικών κριτηρίων: ιστορικό μη θεραπευμένου TC > 500 mg/dl (13 mmol/l) σε συνδυασμό με ξάνθωμα πριν από την ηλικία των 10 ετών ή ενδείξεις TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) σε αμφότερους τους γονείς. Στη δοκιμή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ανεξαρτήτως κατάστασης μετάλλαξης. Οι ασθενείς προσδιορίστηκαν ως έχοντες παραλλαγές null/null ή negative/negative εάν οι μεταβλητές οδηγούσαν σε μικρή ή καμία υπολειμματική λειτουργία LDLR. Ως παραλλαγές null/null ορίστηκαν εκείνες που είχαν < 15% λειτουργία LDLR βάσει δοκιμασιών *in vitro* και ως παραλλαγές negative/negative ορίστηκαν εκείνες που είχαν παραλλαγές πρόωρων κωδικονίων λήξης, θέσεων ματίσματος, μετατοπίσεων πλαισίου, ενθέσεων/διαγραφών ή αριθμού αντιγράφων. Σε αυτήν τη δοκιμή, 32,3% (21 από 65) των ασθενών είχαν παραλλαγές null/null και 18,5% (12 από 65) των ασθενών είχαν παραλλαγές negative/negative.

Η μέση LDL-C κατά την περίοδο αναφοράς ήταν 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l), ενώ στο υποσύνολο ασθενών με παραλλαγές null/null ήταν 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l) και με παραλλαγές negative/negative ήταν 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). Κατά την περίοδο αναφοράς, 93,8% των ασθενών ήταν υπό θεραπεία με στατίνες, 75,4% με εξετιμίμπη, 76,9% με αντισώματα κατά των αναστολέων της PCSK9, 21,5% με λομιταπίδη και 33,8% με αφαίρεση λιποπρωτεϊνών. Η μέση ηλικία κατά την περίοδο αναφοράς ήταν 42 έτη (εύρος 12 έως 75) με 12,3% ≥ 65 ετών, 53,8% γυναίκες, 73,8% λευκοί, 15,4% Ασιάτες, 3,1% μαύροι και 7,7% άλλοι ή χωρίς αναφορά.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C από την περίοδο αναφοράς έως την εβδομάδα 24. Κατά την εβδομάδα 24, η μέση διαφορά θεραπείας LS μεταξύ του evinacumab και του εικονικού φαρμάκου στη μέση ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C από την περίοδο αναφοράς ήταν -49,0% (95% CI: -65,0% έως -33,1%, $p < 0,0001$). Για τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας, βλ. Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Επίδραση του evinacumab στις λιπιδικές παραμέτρους ασθενών με HoFH στη μελέτη ELIPSE-HoFH

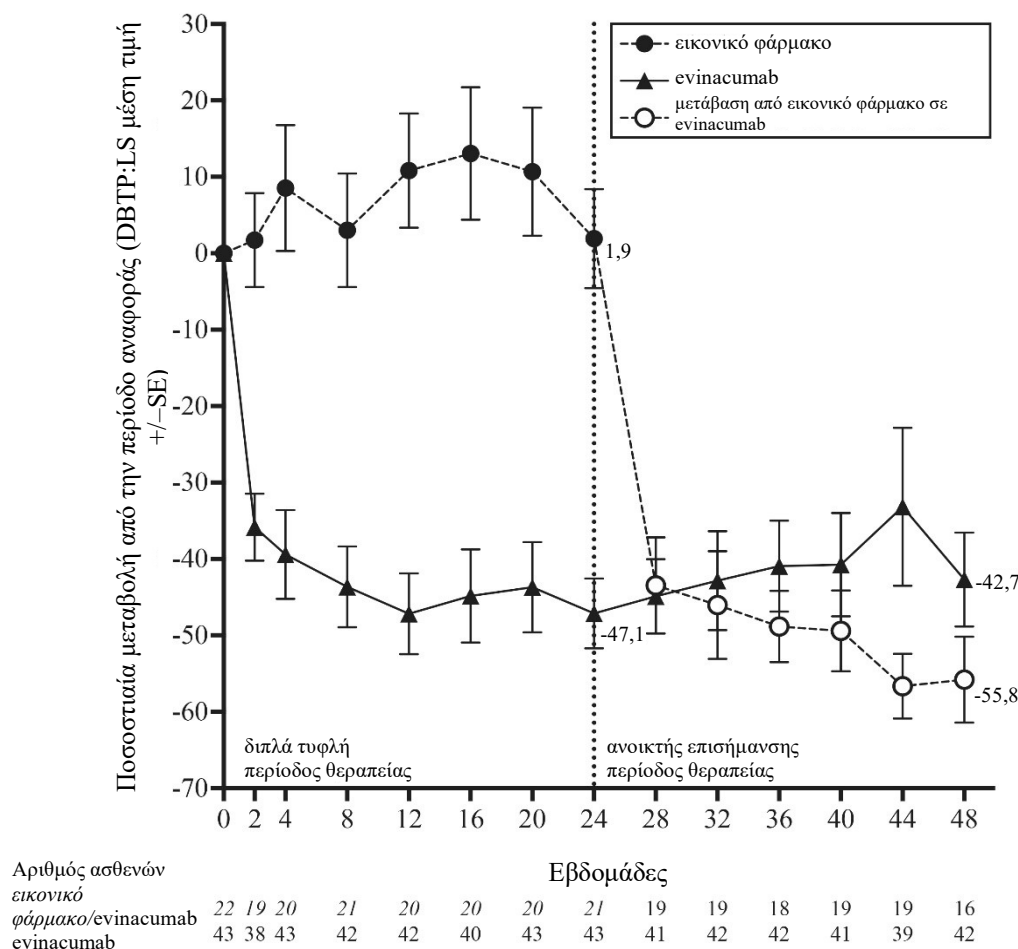
	Περίοδος αναφοράς (μέση τιμή), mmol/l (N = 65)	Μέση ποσοστιαία μεταβολή LS ή μεταβολή από την περίοδο αναφοράς κατά την εβδομάδα 24		Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)	Τιμή P
		evinacumab (N = 43)	εικονικό φάρμακο (N = 22)		
LDL-C (ποσοστιαία μεταβολή)	6,6	-47,1%	+1,9%	-49% (-65,0 έως -33,1)	< 0,0001
LDL-C (απόλυτη μεταβολή) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (-4,5 έως -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	-41,4%	-4,5%	-36,9% (-48,6 έως -25,2)	< 0,0001
Μη HDL-C	7,2	-49,7%	+2,0%	-51,7% (-64,8 έως -38,5)	< 0,0001
TC	8,3	-47,4%	+1,0%	-48,4% (-58,7 έως -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0%	-4,6%	-50,4% (-65,6 έως -35,2)	< 0,0001 ^α
HDL-C^β	1,2	-29,6%	+0,8%	-	-

^α Ονομαστική τιμή p, καθώς η TG δεν αποτελεί κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο

^β Τα αποτελέσματα της μέσης ποσοστιαίας μεταβολής από την εβδομάδα 24 παρουσιάζονται βάσει της πραγματικής θεραπείας στην οποία υποβλήθηκε ο πληθυσμός ασφάλειας (evinacumab, n = 44, εικονικό φάρμακο, n = 20). Δεν υπάρχουν επίσημοι στατιστικοί έλεγχοι στον πληθυσμό ασφάλειας

Μετά από την περίοδο διπλά τυφλής θεραπείας, 64 από τους 65 τυχαιοποιημένους ασθενείς που εντάχθηκαν στην περίοδο θεραπείας ανοικτής επισήμανσης έλαβαν evinacumab. Η ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C από την περίοδο αναφοράς έως την εβδομάδα 48 κυμάνθηκε από -42,7% έως -55,8%. Στην Εικόνα 1 φαίνεται η μέση ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C από την περίοδο αναφοράς για τη διπλά τυφλή περίοδο και η παρατηρηθείσα μέση ποσοστιαία μεταβολή για τις περιόδους θεραπείας ανοικτής επισήμανσης μεταξύ ασθενών που λάμβαναν evinacumab ή εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της περιόδου διπλά τυφλής θεραπείας.

Εικόνα 1: Υπολογισθείσα μέση ποσοστιαία μεταβολή LS στην LDL-C από την περίοδο αναφοράς έως την εβδομάδα 24 και παρατηρηθείσα μέση ποσοστιαία μεταβολή από την εβδομάδα 28 έως την εβδομάδα 48 στη μελέτη ELIPSE-HoFH



Κατά την εβδομάδα 24, η παρατηρηθείσα μείωση της LDL-C με το evinacumab ήταν παρόμοια μεταξύ των προκαθορισμένων υποομάδων, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, των παραλλαγών null/null ή negative/negative, της ταυτόχρονης θεραπείας με αφαίρεση λιποπρωτεϊνών και των φαρμακευτικών αγωγών μείωσης των λιπιδίων υποβάθρου (στατίνες, εξετιμίμπη, αντισώματα κατά των αναστολέων της PCSK9 και λομιταπίδη). Η επίδραση του evinacumab στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει προσδιοριστεί.

Μελέτη ELIPSE-OLE

Επρόκειτο για μια πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης μελέτη επέκτασης σε 116 ασθενείς με HoFH. Τα διαθέσιμα δεδομένα από 86 ασθενείς στις 24 εβδομάδες επέδειξαν 43,6% μείωση της LDL-C μετά από θεραπεία με evinacumab 15 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες, επιπλέον άλλων θεραπειών για τη μείωση των λιπιδίων (π.χ. στατίνες, εξετιμίμπη, αντισώματα κατά των αναστολέων της PCSK9, λομιταπίδη και αφαίρεση λιποπρωτεϊνών). Οι μειώσεις από την έναρξη στην LDL-C ήταν σταθερές στις 48 και 96 εβδομάδες. Η μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη στην υπολογισμένη LDL-C στις 48 εβδομάδες (n = 95) ήταν -43,9% και στις 96 εβδομάδες (n = 63) ήταν -37,2%. Στη δοκιμή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ανεξαρτήτως κατάστασης μετάλλαξης, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με παραλλαγές null/null ή negative/negative.

ELIPSE-HoFH

Στη μελέτη ELIPSE-HoFH, 1 έφηβος ασθενής έλαβε 15 mg/kg IV evinacumab κάθε 4 εβδομάδες και 1 έφηβος ασθενής έλαβε εικονικό φάρμακο, ως συμπληρωματική αγωγή σε άλλες αγωγές μείωσης των λιπιδίων (π.χ. στατίνες, εξετιμίμπη, αντισώματα κατά των αναστολέων της PCSK9 και αφαίρεση λιποπρωτεϊνών). Και οι δύο έφηβοι ασθενείς είχαν παραλλαγές null/null στην LDLR. Κατά την εβδομάδα 24, η ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C με το evinacumab ήταν -73,3% και με το εικονικό φάρμακο ήταν +60%.

ELIPSE-OLE

Στη μελέτη ELIPSE-OLE, 14 έφηβοι ασθενείς έλαβαν 15 mg/kg IV evinacumab κάθε 4 εβδομάδες ως συμπληρωματική αγωγή σε άλλες αγωγές μείωσης των λιπιδίων (π.χ. στατίνες, εξετιμίμπη, αντισώματα κατά των αναστολέων της PCSK9 και αφαίρεση λιποπρωτεϊνών). Δύο ασθενείς εντάχθηκαν μετά την ολοκλήρωση της μελέτης ELIPSE-HoFH και 12 ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με το evinacumab. Η μέση LDL-C της περιόδου αναφοράς στους συγκεκριμένους ασθενείς ήταν 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Η μέση ηλικία ήταν 14,4 έτη (εύρος: 12 έως 17 έτη) με το 64,3% να είναι άνδρες και το 35,7% γυναίκες. Κατά την περίοδο αναφοράς, όλοι οι ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με στατίνες, 71,4% με εξετιμίμπη, 42,9% με αναστολέα της PCSK9 και 64,3% με αφαίρεση λιποπρωτεϊνών. Τέσσερις (28,6%) ασθενείς είχαν παραλλαγές null/null και 4 (28,6%) ασθενείς είχαν παραλλαγές negative/negative για τις μεταλλάξεις LDLR. Κατά την εβδομάδα 24, η ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C με το evinacumab ήταν -55,4% (n = 12).

Μελέτη R1500-CL-17100

Επρόκειτο για μια πολυκεντρική, τριών μερών, μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της ανεκτικότητας του evinacumab σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 5 έως 11 ετών με HoFH. Η μελέτη περιλάμβανε τρία μέρη: Μέρος Α, Μέρος Β και Μέρος Γ. Το Μέρος Α ήταν μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης μονήρους δόσης για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της ΦΚ και της ΦΔ του evinacumab 15 mg/kg IV σε 6 ασθενείς με HoFH ακολουθούμενη από μια περίοδο παρατήρησης 16 εβδομάδων για τον προσδιορισμό της δόσης για το υπόλοιπο της μελέτης. Το Μέρος Β ήταν μια περίοδος θεραπείας μονού σκέλους, 24 εβδομάδων, ανοικτής επισήμανσης, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του evinacumab 15 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες σε 14 ασθενείς με HoFH. Το Μέρος Γ ήταν μια μελέτη επέκτασης από το Μέρος Α και το Μέρος Β που αξιολόγησε τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια του evinacumab 15 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες σε 20 ασθενείς με HoFH. Αποτελείται από μια περίοδο θεραπείας 48 εβδομάδων και μια περίοδο παρακολούθησης 24 εβδομάδων (σε εξέλιξη). Οι ασθενείς στο Μέρος Γ εισήχθησαν απευθείας από το Μέρος Α ή το Μέρος Β.

Οι ασθενείς λάμβαναν οποιονδήποτε συνδυασμό θεραπειών μείωσης των λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένων των μέγιστα ανεκτών στατινών, της εξετιμίμπης, της λομιταπίδης και της αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών.

Η διάγνωση της HoFH προσδιορίστηκε με γενετικό έλεγχο ή με την παρουσία των ακόλουθων κλινικών κριτηρίων: ιστορικό μη θεραπευμένης ολικής χοληστερόλης (TC) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) και TG $< 7,8$ mmol/l (< 690 mg/dl) ΚΑΙ είτε τενόντιο ξάνθωμα πριν από την ηλικία των 10 ετών είτε ενδείξεις TC $> 6,47$ mmol/l (> 250 mg/dl) και στους δύο γονείς, LDL-C $> 3,36$ mmol/l (> 130 mg/dl), σωματικό βάρος ≥ 15 kg.

Συνολικά, για τους ασθενείς στο Μέρος Α και στο Μέρος Β, η μέση LDL-C κατά την έναρξη ήταν 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). Κατά την έναρξη, το 90% των ασθενών λάμβανε στατίνες, το 95% εξετιμίμπη και το 60% λάμβανε αφαίρεση λιποπρωτεϊνών.

Η μέση ηλικία κατά την έναρξη ήταν 9,0 έτη (εύρος ≥ 5 έως < 12), 40% άνδρες και 60% γυναίκες, 70% λευκοί, 5% μαύροι, 10% Ασιάτες, 5% Αμερικανοί Ινδιάνοι ή Ιθαγενείς της Αλάσκας και 10% άλλοι. Το μέσο σωματικό βάρος ήταν 37,9 kg και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ήταν 18,8 kg/m².

Στο Μέρος Β, το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της υπολογισμένης LDL-C από την έναρξη έως την εβδομάδα 24. Την εβδομάδα 24, η μέση ποσοστιαία μεταβολή της υπολογιζόμενης LDL-C από την έναρξη ήταν -48,3% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: -68,8% έως -27,8%). Για τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας, βλ. Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Παράμετροι λιπιδίων σε παιδιατρικούς ασθενείς (≥ 5 έως 11 ετών) με HoFH που λαμβάνουν άλλες θεραπείες μείωσης λιπιδίων την εβδομάδα 24

	LDL-C	ApoB	Μη HDL-C	TC	Lp(a)
Έναρξη (μέση τιμή) (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
Ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη (95% ΔΕ)	-48,3 (-68,8 έως -27,8)	-41,3 (-58,9 έως -23,8)	-48,9 (-68,1 έως -29,7)	-49,1 (-64,9 έως -33,2)	-37,3 (-42,2 έως -32,3)

Την εβδομάδα 24, η μείωση της LDL-C με το evinacumab ήταν παρόμοια σε όλα τα χαρακτηριστικά αναφοράς, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, της περιορισμένης δραστηριότητας του LDL-R, της συγχωρηγούμενης θεραπείας με αφαίρεση λιποπρωτεϊνών και των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών για τη μείωση των λιπιδίων υποβάθρου (στατίνες, εξετιμίμπη και λομιταπίδη).

Άλλες διερευνήσεις

Η αποτελεσματικότητα του evinacumab σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως κάτω των 5 ετών προβλέφθηκε βάσει ενοποιημένης μοντελοποίησης ΦΚ/ΦΔ και προσομοιώσεων (βλ. παράγραφο 5.2). Προβλέπεται ότι οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως κάτω των 5 ετών που λαμβάνουν evinacumab 15 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες θα εμφανίσουν παρόμοιου ή υψηλότερου μεγέθους ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με τους ενήλικες και σταθεροποίηση σε υψηλότερες απόλυτες συγκεντρώσεις της LDL-C την εβδομάδα 24.

Επιπλέον, υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 5 ασθενείς ηλικίας ≥ 1 έως 5 ετών με HoFH που έλαβαν evinacumab για παρηγορητική χρήση. Η δόση που συνταγογραφήθηκε ήταν 15 mg/kg evinacumab κάθε 4 εβδομάδες και ήταν η ίδια που χρησιμοποιήθηκε σε μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά και σε ενήλικες. Η χορήγηση του evinacumab κατέδειξε κλινικά σημαντική μείωση της LDL-C που ήταν αντίστοιχη με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας ≥ 5 ετών σε κλινικές μελέτες. Μεταξύ των οφελών συγκαταλέγεται η μείωση της LDL-C κατά 37,1% την εβδομάδα 90 σε έναν από τους ασθενείς για τον οποίο η συχνότητα πλασμαφαίρεσης μειώθηκε κατά την περίοδο θεραπείας, καθώς και μειώσεις 43,1% την εβδομάδα 72, 66,3% την εβδομάδα 62, 77,3% την εβδομάδα 16 και 75,0% την εβδομάδα 12 αντίστοιχα στους άλλους ασθενείς. Τα ξανθώματα απέδραμαν πλήρως στον ασθενή για τον οποίο μειώθηκε η συχνότητα πλασμαφαίρεσης μετά από περίπου 1 έτος θεραπείας με evinacumab.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το enīnacumab χορηγείται ενδοφλεβίως στους ασθενείς με HoFH. Βάσει μοντελοποίησης πληθυσμιακής ΦΚ, κατά το τέλος της έγχυσης σε σταθερή κατάσταση, η μέση τιμή $\pm$ SD C_{max} είναι 681 ± 185 mg/l σε ενήλικες ασθενείς μετά από δόση 15 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Ο λόγος συσσώρευσης είναι περίπου 2. Η μέση κατώτατη συγκέντρωση $\pm$ SD σε σταθερή κατάσταση είναι $230 \pm 81,3$ mg/l σε ενήλικες ασθενείς.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση που εκτιμήθηκε βάσει ανάλυσης πληθυσμιακής ΦΚ σε ένα τυπικό άτομο βάρους 72 kg ήταν περίπου 4,9 l σε ενήλικες ασθενείς, γεγονός που υποδεικνύει ότι το enīnacumab κατανέμεται κυρίως στο αγγειακό σύστημα.

Βιομετασχηματισμός

Δεν διεξήχθησαν ειδικές μελέτες μεταβολισμού, επειδή το enīnacumab είναι πρωτεΐνη. Ως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4, το enīnacumab αναμένεται να αποδομείται σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών, με τρόπο αντίστοιχο με αυτόν της ενδογενούς IgG.

Αποβολή

Η αποβολή του enīnacumab μεσολαβείται από παράλληλες γραμμικές και μη γραμμικές οδούς. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, η αποβολή του enīnacumab πραγματοποιείται κυρίως μέσω μιας μη κορεσίσιμης πρωτεολυτικής οδού ενώ, σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις, επικρατεί η μη γραμμική κορεσίσιμη αποβολή που μεσολαβείται από τον στόχο ANGPTL3. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής είναι συνάρτηση των συγκεντρώσεων του enīnacumab στον ορό και δεν είναι σταθερά.

Μετά την τελευταία δόση σταθερής κατάστασης 15 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες, ο διάμεσος χρόνος για τη μείωση των συγκεντρώσεων του enīnacumab κάτω από το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης (78 ng/ml) είναι περίπου 21 εβδομάδες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Λόγω της μη γραμμικής κάθαρσης, παρατηρήθηκε μια ελαφρώς μεγαλύτερη από δοσοαναλογική αύξηση, με 4,3 φορές μεγαλύτερη αύξηση στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου σε σταθερή κατάσταση ($AUC_{tau,ss}$) για μια 3 φορές μεγαλύτερη αύξηση στη δόση από 5 mg/kg έως 15 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η φαρμακοδυναμική επίδραση του enīnacumab στη μείωση της LDL-C είναι έμμεση και μεσολαβείται από τη δέσμευση στο ANGPTL3. Η συγκέντρωση του ολικού ANGPTL3 αυξάνεται από την περίοδο αναφοράς με τη χορήγηση enīnacumab και οι αυξήσεις σταθεροποιούνται όταν προσεγγίζεται ο κορεσμός του στόχου. Όταν ο στόχος κορέννεται, η περαιτέρω αύξηση στις συγκεντρώσεις enīnacumab δεν αναμένεται να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση της LDL-C.

Ειδικοί πληθυσμοί

Μια ανάλυση πληθυσμιακής ΦΚ που διεξήχθη σε δεδομένα από 183 υγιείς ενήλικες συμμετέχοντες και 139 ασθενείς με HoFH υποδεικνύει ότι οι ακόλουθοι παράγοντες δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση του enīnacumab: ηλικία (5 έως 75 έτη), φύλο, σωματικό βάρος (19,7 έως 152 kg), φυλή. Η αφαίρεση δεν έδειξε να επηρεάζει ουσιωδώς τη φαρμακοκινητική του enīnacumab.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε 14 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με HoFH που λάμβαναν evinacumab 15 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες, η κατώτατη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης και η μέγιστη συγκέντρωση ήταν γενικά εντός του εύρους αυτών σε ενήλικους ασθενείς. Η μέση C_{max} σταθερής κατάστασης ήταν 566 ± 206 mg/l σε ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με HoFH.

Για τους 20 ασθενείς ηλικίας 5 έως 11 ετών με HoFH που λάμβαναν evinacumab σε δόση 15 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες, η μέση (SD) ελάχιστη συγκέντρωση evinacumab σε σταθερή κατάσταση με βάση τις αναλύσεις πληθυσμιακής ΦΚ ήταν $160 \pm 57,6$ mg/l και η μέση (SD) C_{max} σε σταθερή κατάσταση ήταν $419 \pm 99,4$ mg/l σε ασθενείς ηλικίας 5 έως 11 ετών με HoFH.

Η φαρμακοκινητική του evinacumab σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 5 ετών με HoFH προβλέφθηκε από ανάλυση παρέκτασης βάσει μοντέλου. Στην εν λόγω ανάλυση έγινε χρήση μοντελοποίησης πληθυσμιακής ΦΚ και προσομοιώσεων με βάση τα δεδομένα που είχαν παρατηρηθεί στο παρελθόν σε μεγαλύτερα παιδιά, εφήβους και ενήλικες, σε συνδυασμό με υποθέσεις σχετικά με τη βιολογική ανάπτυξη και τις παθοφυσιολογικές συνθήκες σε μικρότερα παιδιά με HoFH. Οι προβλεπόμενες μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση και οι μέσοι λόγοι συσσώρευσης σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως κάτω των 5 ετών ήταν χαμηλότεροι αλλά εντός του εύρους που προβλέπεται για ασθενείς ηλικίας 5 ετών και άνω. Η προβλεπόμενη μέση μέγιστη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση ήταν 499 ± 185 mg/L για ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως κάτω των 2 ετών και 513 ± 179 mg/L για ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 5 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το evinacumab δεν αναμένεται να υποστεί σημαντική νεφρική αποβολή. Οι παρατηρηθείσες κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ασθενών με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το evinacumab δεν αναμένεται να υποστεί σημαντική ηπατική αποβολή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα συμπεριλαμβανομένων των μελετών νεανικής τοξικότητας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης και μεταλλαξιογένεσης με το evinacumab. Τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναμένεται να τροποποιήσουν το DNA ή τα χρωμοσώματα.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε υποκατάστατους δείκτες γονιμότητας στα αρσενικά και θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα σε μια μελέτη χρόνιας τοξικολογίας 6 μηνών με αναπαραγωγικά ώριμους πιθήκους cynomolgus. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, το evinacumab χορηγήθηκε υποδορίως σε κυοφορούντα κουνέλια κάθε 3 ημέρες από την ημέρα κύησης 7 έως την ημέρα κύησης 19 κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Τοξικότητα στη μητέρα (πρόωρος νεογνικός θάνατος, εμβρυική απώλεια ή/και πρόωρος τοκετός) παρατηρήθηκε σε όλες τις δόσεις και εμβρυικά ευρήματα (μαλακά μόρια και σκελετικές δυσπλασίες) παρατηρήθηκαν σε όλες εκτός από τη χαμηλότερη δόση (1 mg/kg). Η μέση συστηματική έκθεση που μετρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου κύησης στα κουνέλια ήταν κάτω από αυτή που μετρήθηκε στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους (MRHD) των 15 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Επειδή το λιπιδικό προφίλ των κουνελιών διαφέρει σημαντικά από αυτό των ανθρώπων, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της κύησης, η κλινική συνάφεια αυτών των αποτελεσμάτων δεν είναι βέβαιη.

Δεν υπήρξαν επιδράσεις στην εμβρυική ανάπτυξη με την υποδόρια χορήγηση enivacumab σε αρουραίους κάθε 3 ημέρες από την ημέρα κύησης 6 έως την ημέρα κύησης 18 κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Η μέση συστηματική έκθεση που μετρήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου κύησης στους αρουραίους ήταν κάτω από αυτή που μετρήθηκε στην MRHD των 15 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προλίνη
Αργινίνη υδροχλωρική
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Πολυσορβικό 80
Ιστιδίνη
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

4 χρόνια

Μετά από την αραίωση

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η τήρηση των χρόνων φύλαξης κατά τη χρήση και των συνθηκών πριν από τη χρήση αποτελεί ευθύνη του χρήστη.

Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χορηγηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί προσωρινά είτε:

- σε ψύξη σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για διάστημα που δεν υπερβαίνει τις 24 ώρες από την ώρα παρασκευής του διαλύματος προς έγχυση έως το τέλος της έγχυσης
- ή
- σε θερμοκρασία δωματίου έως 25 °C για διάστημα που δεν υπερβαίνει τις 6 ώρες από την ώρα παρασκευής του διαλύματος προς έγχυση έως το τέλος της έγχυσης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).
Φυλάσσετε στο αρχικό εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
Μην καταψύχετε.
Μην ανακινείτε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

2,3 ml πυκνού διαλύματος σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 των 3 ml, με γκρι πώμα χλωροβουτυλίου με επικάλυψη και πώμα εισχώρησης με αποσπώμενο επίπωμα που περιέχει 345 mg enīnacumab.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

8 ml πυκνού διαλύματος σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 των 20 ml, με γκρι πώμα χλωροβουτυλίου με επικάλυψη και πώμα εισχώρησης με αποσπώμενο επίπωμα που περιέχει 1.200 mg enīnacumab.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Παρασκευή διαλύματος

Το Enkeeza παρέχεται ως φιαλίδιο για μία μόνο χρήση. Κατά τη διάρκεια της παρασκευής και της ανασύστασης πρέπει να χρησιμοποιείται αυστηρά άσηπτη τεχνική.

- Ελέγξτε οπτικά το φαρμακευτικό προϊόν για θολότητα, αποχρωματισμό ή σωματιδιακό υλικό πριν από τη χορήγηση.
- Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό ή αποχρωματισμένο, ή περιέχει σωματιδιακό υλικό.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο enīnacumab από το(τα) φιαλίδιο(α) βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς και μεταφέρετέ τον σε έναν σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ή δεξτρόζη 50 mg/ml (5%) για έγχυση. Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντας ήπια.
- Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος πρέπει να είναι από 0,5 mg/ml έως 20 mg/ml.
- Μην καταψύχετε ή ανακινείτε το διάλυμα.
- Απορρίψτε την αχρησιμοποίητη ποσότητα που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1551/001

EU/1/21/1551/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουνίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Για την αξιολόγηση των εκβάσεων μακροπρόθεσμης ασφάλειας σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH), οι οποίοι λαμβάνουν evinacumab, και της συχνότητας και των εκβάσεων σε γυναίκες ασθενείς με HoFH, οι οποίες λαμβάνουν evinacumab, καθώς και για την αξιολόγηση της διαδικασίας αθηροσκλήρωσης με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς με HoFH, οι οποίοι λαμβάνουν evinacumab και υποβάλλονται σε καρδιακή απεικόνιση, ο ΚΑΚ πρέπει να διεξαγάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας μελέτης βάσει των δεδομένων από ένα μητρικό ασθενών με HoFH.	Θα υποβάλλονται ετήσιες αναφορές μελέτης στο πλαίσιο της ετήσιας επαναξιολόγησης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enkeeza 150 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
evinacumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 150 mg evinacumab.
Ένα φιαλίδιο 2,3 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 345 mg evinacumab.
Ένα φιαλίδιο 8 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1.200 mg evinacumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: προλίνη, αργινίνη υδροχλωρική, ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική,
πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
345 mg/2,3 ml
1.200 mg/8 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στο αρχικό εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlin

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1551/001

EU/1/21/1551/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ
--

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Enkeeza 150 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
evinacumab
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

345 mg/2,3 ml
1.200 mg/8 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Evkeeza 150 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση evinacumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Evkeeza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Evkeeza
3. Πώς χορηγείται το Evkeeza
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Evkeeza
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Evkeeza και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Evkeeza

Το Evkeeza περιέχει τη δραστική ουσία evinacumab. Είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα». Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που συνδέονται με άλλες ουσίες στον οργανισμό.

Ποια είναι η χρήση του Evkeeza

Το Evkeeza χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 6 μηνών και άνω που έχουν πολύ υψηλή χοληστερόλη, φαινόμενο που προκαλείται από μια πάθηση, η οποία ονομάζεται «ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία». Το Evkeeza χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με δίαιτα χαμηλών λιπαρών και άλλα φάρμακα για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης.

Η ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία είναι κληρονομική και συνήθως περνά στα παιδιά από τον πατέρα και τη μητέρα.

Τα άτομα με αυτή την πάθηση έχουν ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης («κακή χοληστερόλη») εκ γενετής. Αυτά τα υψηλά επίπεδα μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή, καρδιακή βαλβιδοπάθεια ή άλλα προβλήματα από νεαρή ηλικία.

Πώς δρα το Evkeeza;

Το evinacumab, η δραστική ουσία του Evkeeza, συνδέεται σε μια πρωτεΐνη του οργανισμού που ονομάζεται ANGPTL3 και αναστέλλει τις επιδράσεις της. Η ANGPTL3 εμπλέκεται στον έλεγχο της παραγωγής χοληστερόλης και ο αποκλεισμός της επίδρασής της μειώνει την παραγωγή χοληστερόλης. Με αυτόν τον τρόπο, το Evkeeza μπορεί να μειώσει τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης στο αίμα, προλαμβάνοντας έτσι τα προβλήματα που προκαλούνται από τα υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Evkeeza

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Evkeeza:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο enīnacumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Evkeeza.

Προσέχετε τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Evkeeza μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.

- Εάν εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Τα συμπτώματα αναφέρονται στην ενότητα «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες», στην παράγραφο 4.

Παιδιά

Το Evkeeza δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών, επειδή δεν υπάρχουν ακόμη αρκετές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Άλλα φάρμακα και Evkeeza

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και αντισύλληψη

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Το Evkeeza μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν μείνετε έγκυος όσο υποβάλλεστε σε θεραπεία με το Evkeeza.

Εάν είστε σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη για την πρόληψη κύησης.

- Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη όσο υποβάλλεστε σε θεραπεία με το Evkeeza και
- Χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία δόση του Evkeeza.

Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με την καλύτερη μέθοδο αντισύλληψης για εσάς αυτό το διάστημα.

Θηλασμός

- Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.
- Δεν είναι γνωστό εάν το Evkeeza περνά στο ανθρώπινο γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Evkeeza είναι πιθανό να σας προκαλέσει ζάλη και κόπωση, ενώ μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να κάνετε ποδήλατο, να οδηγείτε, ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα. Εάν πιστεύετε ότι έχετε επηρεαστεί, μην κάνετε ποδήλατο, μην οδηγήσετε και μη χειριστείτε μηχανήματα και εργαλεία, και ενημερώστε τον γιατρό σας (βλ. παράγραφο 4).

Το Evkeeza περιέχει προλίνη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 30 mg προλίνης σε κάθε ml. Η προλίνη μπορεί να είναι επιβλαβής για ασθενείς με υπερπρολιναιμία, μια σπάνια γενετική διαταραχή όπου η προλίνη συσσωρεύεται στο σώμα. Εάν εσείς (ή το παιδί σας) έχετε υπερπρολιναιμία, μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εκτός και εάν σας το έχει συστήσει ο ιατρός σας.

Το Ενkeeza περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 1 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε (το παιδί σας έχει) γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το Ενkeeza

Τι ποσότητα Ενkeeza χορηγείται

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τι ποσότητα του φαρμάκου θα σας χορηγήσει. Η ποσότητα θα εξαρτάται από το σωματικό βάρος σας.

- Η συνιστώμενη δόση είναι 15 χιλιοστόγραμμα για κάθε κιλό βάρους.
- Το φάρμακο θα σας χορηγείται περίπου μία φορά τον μήνα.

Πώς χορηγείται το Ενkeeza

Το Ενkeeza χορηγείται συνήθως από γιατρό ή νοσοκόμο. Χορηγείται ως ενστάλαξη σε φλέβα («ενδοφλέβια έγχυση») σε διάστημα 60 λεπτών.

Εάν παραλείψετε τη δόση του Ενkeeza

Εάν έχετε παραλείψει ένα ραντεβού για τη λήψη του Ενkeeza, μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (αναφυλακτική αντίδραση), ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Η ενστάλαξη θα διακοπεί αμέσως και μπορεί να χρειαστεί να λάβετε άλλα φάρμακα για τον έλεγχο της αντίδρασης:

- οίδημα – κυρίως στα χείλη, στη γλώσσα ή στον λαιμό, που προκαλεί δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή
- προβλήματα αναπνοής ή συριγμός
- αίσθημα ζάλης ή λιποθυμία
- εξάνθημα, κνίδωση
- κνησμός.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- συμπτώματα κοινού κρυολογήματος, όπως ρινική καταρροή (ρινοφαρυγγίτιδα).

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα ζάλης
- πονόλαιμος ή ιγμορίτιδα (λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού)
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- στομαχόπονος
- δυσκοιλιότητα

- πόνος στη ράχη
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια (πόνος στα άκρα)
- συμπτώματα γρίπης
- αίσθημα κόπωσης ή εξάντλησης (εξασθένιση)
- αντίδραση έγχυσης, όπως κνησμός στο σημείο που γίνεται η ενστάλαξη.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα κόπωσης (κόπωση).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Evkeeza

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Μην καταψύχετε. Μην ανακινείτε.

Φυλάσσετε στο αρχικό εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.

Μην φυλάσσετε αχρησιμοποίητη ποσότητα του διαλύματος έγχυσης για να την επαναχρησιμοποιήσετε. Κάθε αχρησιμοποίητη ποσότητα του διαλύματος έγχυσης δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιείται και πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Evkeeza

- Η δραστική ουσία είναι το evinacumab.

Κάθε 1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 150 mg evinacumab.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει είτε 345 mg evinacumab σε 2,3 ml πυκνού διαλύματος είτε 1.200 mg evinacumab σε 8 ml πυκνού διαλύματος.

- Τα άλλα συστατικά είναι προλίνη, αργινίνη υδροχλωρική, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, ιστιδίνη και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Evkeeza και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Evkeeza πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν είτε 1 γυάλινο φιαλίδιο με 2,3 ml πυκνού διαλύματος είτε 1 γυάλινο φιαλίδιο με 8 ml πυκνού διαλύματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, ES, HR, IE, IS, IT, CY, LI, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE

Ultragenyx Germany GmbH, DE
Tel/Tél /Тел./Tlf/Puh/Sími : + 49 30 20179810

EL

Medison Pharma Greece Single Member Societe Anonyme, EL
Τηλ: +30 210 0100 188

FR

Ultragenyx France SAS, FR
Tél: + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <μήνας έτος>.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οδηγίες χρήσης***Παρασκευή διαλύματος***

Το Enkeeza παρέχεται ως φιαλίδιο για μία μόνο χρήση. Κατά τη διάρκεια της παρασκευής και της ανασύστασης πρέπει να χρησιμοποιείται αυστηρά άσηπτη τεχνική.

- Ελέγξτε οπτικά το φαρμακευτικό προϊόν για θολότητα, αποχρωματισμό ή σωματιδιακό υλικό πριν από τη χορήγηση.

- Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν το διάλυμα είναι θολό ή αποχρωματισμένο, ή περιέχει σωματιδιακό υλικό.
- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο enīnacumab από το(τα) φιαλίδιο(α) βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς και μεταφέρετέ τον σε έναν σάκο ενδοφλέβιας έγχυσης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ή δεξτρόζη 50 mg/ml (5%) για έγχυση. Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα αναστρέφοντας ήπια.
- Η τελική συγκέντρωση του αραιωμένου διαλύματος πρέπει να είναι από 0,5 mg/ml έως 20 mg/ml.
- Μην καταψύχετε ή ανακινείτε το διάλυμα.
- Απορρίψτε την αχρησιμοποίητη ποσότητα που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Μετά την αραίωση

Μετά την παρασκευή, χορηγείτε το αραιωμένο διάλυμα αμέσως. Εάν το αραιωμένο διάλυμα δεν χορηγηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί προσωρινά:

- σε ψύξη σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για διάστημα που δεν υπερβαίνει τις 24 ώρες από την ώρα παρασκευής του διαλύματος προς έγχυση έως το τέλος της έγχυσης
- ή
- σε θερμοκρασία δωματίου έως 25 °C για διάστημα που δεν υπερβαίνει τις 6 ώρες από την ώρα παρασκευής του διαλύματος προς έγχυση έως το τέλος της έγχυσης.

Χορήγηση

- Εάν είναι κατεψυγμένο, αφήστε το διάλυμα να περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) πριν από τη χορήγηση.
- Το enīnacumab πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 60 λεπτών με ενδοφλέβια έγχυση μέσω ενδοφλέβιας γραμμής που περιέχει στείρο, ενσωματωμένο ή πρόσθετο φίλτρο 0,2 micron ή 5 micron. Μην χορηγείτε το enīnacumab ως ταχεία ενδοφλέβια ένεση push ή bolus.
- Μην αναμειγνύετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με το enīnacumab ή μην τα χορηγείτε ταυτόχρονα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.

Μπορεί να γίνει επιβράδυνση, παύση ή διακοπή του ρυθμού έγχυσης εάν ο ασθενής εμφανίσει σημεία ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την έγχυση.