

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Evkeeza 150 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 150 mg of evinakumabi.

Üks viaal 2,3 ml kontsentraadiga sisaldab 345 mg evinakumabi.

Üks viaal 8 ml kontsentraadiga sisaldab 1200 mg evinakumabi.

Evinakumabi valmistatakse Hiina hamstri munasarjades rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Selge kuni veidi veiklev, värvitu kuni helekollane steriilne lahus, mille pH on 6,0 ja osmolaalsus ligikaudu 500 mmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Evkeeza on näidustatud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia raviks lisaks dieedile ja teistele madala tihedusega lipoproteiini kolesterooli (LDL-C) sisaldust langetavatele ravimitele täiskasvanutel ning 6 kuu vanustel ja vanematel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne ravi alustamist evinakumabiga peab patsient saama optimaalset LDL-C sisaldust langetavat raviskeemi.

Ravi evinakumabiga peab alustama lipiidide häirete ravis kogenud arst ja see peab toimuma tema järelevalve all.

Annustamine

Soovitav annus on 15 mg/kg kehakaalu kohta, mida manustatakse intravenoosse infusioonina 60 minuti jooksul üks kord kuus (iga 4 nädala järel).

Vahelejäädud annus tuleb manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb igakuine ravi evinakumabiga kavandada alates viimase annuse kuupäevast.

Kui patsiendil tekivad kõrvaltoimete nähud, sealhulgas infusiooniga seotud sümptomid, võib infusiooni aeglustada, katkestada või lõpetada.

Evkeezeat võib manustada olenemata lipoproteiini afereesist.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

6 kuu vanustel kuni 17-aastastel lastel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2). Evkeeze ohutus ja efektiivsus alla 6 kuu vanustel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Evkeeze on ette nähtud kasutamiseks ainult intravenoosse infusioonina.

Manustamine

- Pärast külmkapis hoidmist tuleb lasta lahusel enne manustamist soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C).
- Evinakumabi tuleb manustada 60 minuti jooksul intravenoosse infusioonisüsteemi kaudu, milles on steriilne voolikuisine või lisatud 0,2- kuni 5-mikroniline filter. Evinakumabi ei tohi manustada intravenoosse boolusannusena.
- Evinakumabi ei tohi segada teiste ravimitega ega manustada neid samaaegselt sama infusioonisüsteemi kaudu.

Kui patsiendil ilmnevad kõrvaltoimed, sealhulgas infusiooniga seotud sümptomid, võib infusiooni aeglustada, katkestada või lõpetada.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus- ja infusioonireaktsioonid

Evinakumabi kasutamisel on esinenud ülitundlikkus- ja infusioonireaktsioone, sealhulgas anafülaksia (vt lõik 4.8). Raskete ülitundlikkus- või raskete infusioonireaktsioonide nähtude või sümptomite tekkimisel lõpetage ravi evinakumabiga ja ravige patsienti tavaravi juhist järgi ning jälgige kuni nähtude ja sümptomite kadumiseni.

Abiained

Ravim sisaldab 30 mg proliini ühes ml-s. Proliin võib olla kahjulik I või II tüüpi hüperprolineemiaga patsientidele.

Ravim sisaldab 1 mg polüsorbaat 80 ühes ml-s. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Evinakumabi ja teiste lipiididesisaldust vähendavate ravimite vahel ei ole koostoime mehhanisme täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal evinakumabiga ja vähemalt 5 kuud pärast evinakumabi viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Evinakumabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Inimese IgG antikehad läbivad teadaolevalt platsentaarbarjääri; seetõttu võib evinakumab emalt arenevale lootele potentsiaalselt edasi kanduda. Evinakumabi manustamisel rasedale võib see loodet kahjustada ja seetõttu ei ole selle kasutamine soovitatav raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui eeldatav kasu patsiendile ületab potentsiaalseid riske lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas evinakumab eritub rinnapiima. Inimese IgG-d erituvad teadaolevalt rinnapiima esimestel päevadel pärast sündi ja varsti pärast seda langeb nende kontsentratsioon madalale tasemele; seetõttu ei saa riski imikule selle lühikese aja jooksul välistada. Pärast seda võib Evkeeza kasutada imetamise ajal, kui see on kliiniliselt vajalik.

Fertiilsus

Evinakumabi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita kahjulikke toimeid isas- ja emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Evkeeza võib mõjutada kergelt jalgrattaga sõitmise, autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast Evkeeza manustamist võivad tekkida pearinglus, väsimus ja astenia (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on nasofarüüngiit (13,7%), gripilaadne haigus (7,7%), pearinglus (6,0%), seljavalu (5,1%) ja iiveldus (5,1%). Kõige raskem kõrvaltoime on anafülaksia (0,9%).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on esitatud evinakumabiga kliinilistes uuringutes ravitud 137 patsiendil (117 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ja püsiva hüperkolesteroleemiaga täiskasvanut ja noorukit kontrollrühmaga kliiniliste uuringute koondandmete põhjal ning 20 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga > 5 kuni 11 aasta vanust last uuringus R1500-CL-17100) esinenud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-

ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Table 1. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Eelistatav termin	Esinemissageduse kategooriad
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüngiit	Väga sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
Immuunsüsteemi häired	Anafülaksia	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Rinorröa	Sage
Seedetrakti häired	Iiveldus	Sage
	Kõhuvalu	Sage
	Kõhukinnisus	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavaalu	Sage
	Jäsemevalu	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus*	Väga sage
	Gripilaadne haigus	Sage
	Asteenia	Sage
	Infusiooniga seotud reaktsioon	Sage
	Reaktsioonid infusioonikohal	Sage

* Vt allpool lõik „Lapsed“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkusreaktsioonid

Anafülaksia esines 1 (0,9%) evinakumabiga ravitud patsiendil (vt lõik 4.4).

Infusioonireaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioone (nt sügelus infusioonikohal) esines 9 (7,7%) evinakumabiga ravitud patsiendil ja 2 (3,7%) platseeboga ravitud patsiendil.

Lapsed

Ohutusprofiil 14 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga noorukieas patsiendil vanuses 12 kuni 17 aastat, keda raviti evinakumabiga 15 mg/kg i.v. iga 4 nädala järel, oli kooskõlas homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga täiskasvanud patsientide ohutusprofiiliga.

Evinakumabi ohutust hinnati 20 lapsel vanuses ≥ 5 kuni 11 aastat. Nendel patsientidel täheldatud evinakumabi ohutusprofiil oli kooskõlas 12-aastastel ja vanematel täiskasvanud ja noorukieas patsientidel täheldatud ohutusprofiiliga koos väsimusega täiendava kõrvaltoimena. Väsimust esines 3 (15%) patsiendil (vt lõik 5.1).

Olemas on andmed 5 patsiendi kohta vanuses ≥ 1 kuni 5 aastat, keda raviti evinakumabiga eriloo alusel. Ravi kestus jäi vahemikku 12...90 nädalat. Saadud ohutusandmete põhjal ei ole uusi ohutusprobleeme tuvastatud (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Evinakumabi üleannustamisele spetsiaalne ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral kasutada toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised lipiidisisaldust muutvad ained, ATC-kood: C10AX17

Toimemehhanism

Evinakumab on rekombinantne inimese monoklonaalne antikeha, mis seondub spetsiifiliselt ANGPTL3-ga ja inhibeerib seda. ANGPTL3 kuulub angiopoietiinilaadsete valkude rühma; seda ekspresseeritakse eelkõige maksas ja see osaleb lipiidide ainevahetuse reguleerimisel, inhibeerides lipoproteiini lipaasi (LPL) ja endoteeli lipaasi (EL).

Evinakumabi blokeeriv toime ANGPTL3-le vähendab TG ja HDL-C sisaldust, vabastades vastavalt LPL-i ja EL-i aktiivsused ANGPTL3 inhibeerivast toimest. Evinakumab vähendab LDL-C sisaldust olenemata LDL-i retseptori (LDLR) olemasolust, soodustades väga madala tihedusega lipoproteiini (*very low-density lipoprotein*, VLDL) töötlemist ja VLDL-i jääkide kliirensit LDL-i moodustumisest ülesvoolu EL-ist sõltumatu mehhanismi kaudu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia (Homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH)

Uuring ELIPSE-HoFH

See oli mitmekeskuseline, topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring, milles hinnati evinakumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 65 patsiendil. Uuring koosnes 24-nädalasest topeltpimedast raviperioodist ja 24-nädalasest avatud raviperioodist. Topeltpimedal raviperioodil randomiseeriti 43 patsienti rühma, kellele manustati evinakumabi 15 mg/kg i.v. iga 4 nädala järel, ja 22 patsienti platseeborühma. Patsiendid said taustal teisi lipiididesisaldust langetavaid raviseid (nt statiinid, esetimiib, PCSK9 inhibiitori antikehad, lomitapiid ja lipoproteiini aferees). Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoos määrati geenitesti põhjal või järgmiste kliiniliste kriteeriumide olemasolu korral: esinenud ravimata TC > 500 mg/dl (13 mmol/l) koos kas ksantoomiga enne 10 aasta vanuseks saamist või tõendid TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) kohta mõlemal vanemal. Uuringusse kaasati patsiente olenemata mutatsiooni staatusest. Patsientidel loeti olevat null/null või negatiivsed/negatiivsed variandid, kui variatsioonide tulemusena oli vähe LDLR-i jääkfunktsiooni või see puudus; null/null variante määratleti kui < 15% LDLR-i funktsioonist *in vitro* analüüside põhjal ja negatiivseid/negatiivseid variante määratleti kui enneaegse lõpetamise koodonite, splaiss-saidi variatsioonide, raaminihete, insertioonide/deletsioonide või koopiate arvu variatsioonide olemasolu. Selles uuringus oli 32,3%-l (65-st 21) patsientidest null/null variant ja 18,5%-l (65-st 12) patsientidest negatiivne/negatiivne variant.

Keskmine ravieelne LDL-C sisaldus oli 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l) ja null/null variantidega patsientidel 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l) ja negatiivsete/negatiivsete variantidega patsientidel 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). Enne ravi alustamist kasutas 93,8% patsientidest statiine, 75,4% esetimiibi, 76,9% PCSK9 inhibiitori antikehi, 21,5% lomitapiidi ja 33,8% said lipoproteiini afereesi. Keskmine ravieelne vanus oli 42 aastat (vahemikus 12 kuni 75) ja 12,3% olid ≥ 65 aasta vanused; 53,8% olid naised, 73,8% euroopidsest rassist, 15,4% asiaadid, 3,1% mustanahalised ja 7,7% muud või määramata.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli LDL-C muutus protsentides ravieelselt tasemelt 24. nädalani. 24. nädalal oli evinakumabi ja platseebo vahelise raviviisi erinevuse vähimruutude keskmine LDL-C keskmise muutuse põhjal protsentides ravieelsega võrreldes -49,0% (95% usaldusvahemik: -65,0% kuni -33,1%; $p < 0,0001$). Efektiivsusega seotud tulemusi vt tabelist 2.

Tabel 2. Evinakumabi toime lipiidide parameetritele homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel uuringus ELIPSE-HoFH

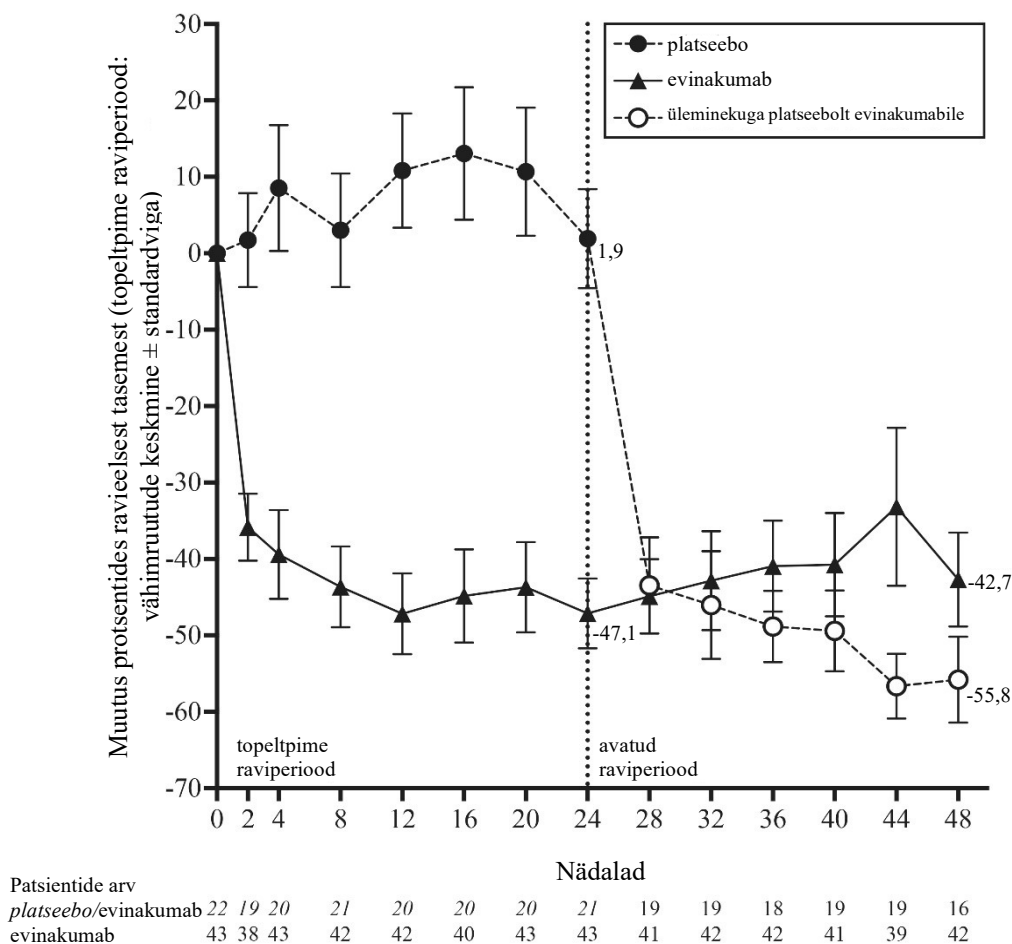
	Ravieelne (keskmise), mmol/l (N = 65)	Vähimruutude keskmise muutus protsentides või muutus ravieelsest tasemest 24. nädalaks		Erinevus platseeboga võrreldes (95% usaldusvahemik)	P-väärtus
		evinakumab (N = 43)	platseebo (N = 22)		
LDL-C (muutus protsentides)	6,6	-47,1%	+1,9%	-49% (-65,0 kuni -33,1)	< 0,0001
LDL-C (absoluutne muutus) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (-4,5 kuni -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	-41,4%	-4,5%	-36,9% (-48,6 kuni -25,2)	< 0,0001
Mitte-HDL-C	7,2	-49,7%	+2,0%	-51,7% (-64,8 kuni -38,5)	< 0,0001
TC	8,3	-47,4%	+1,0%	-48,4% (-58,7 kuni -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0%	-4,6%	-50,4% (-65,6 kuni -35,2)	< 0,0001 ^a
HDL-C^b	1,2	-29,6%	+0,8%	-	-

^a Nominaalne p-väärtus, sest TG ei ole põhiline teisene tulemusnäitaja

^b Keskmise muutuse protsentides tulemused 24. nädalal on esitatud tegeliku ravi põhjal ohutuspopulatsioonis (evinakumab, n = 44; platseebo, n = 20); ohutuspopulatsiooni kohta ei ole formaalset statistilist analüüsi tehtud

Pärast topeltpimedat raviperioodi said evinakumabi 64 randomiseeritud patsienti 65-st, kes alustasid avatud ravi perioodi. LDL-C keskmine muutus protsentides ravieelselt tasemelt 48. nädalani oli -42,7% kuni -55,8%. Joonisel 1 on näidatud LDL-C keskmine muutus protsentides ravieelsest tasemest topeltpimedal raviperioodil ja täheldatud keskmine muutus protsentides avatud ravi perioodil patsientidel, kes kasutasid topeltpimedal raviperioodil evinakumabi või platseebot.

Joonis 1. Arvutatud LDL-C vähimruutude keskmise muutus protsentes aja jooksul algtsemelt 24. nädalani ja täheldatud keskmine muutus protsentes 28. nädalast 48. nädalani uuringus ELIPSE-HoFH



24. nädalal oli LDL-C täheldatud vähenemine evinakumabi kasutamisel sarnane olenemata eelnevalt määratletud alarühmadest, sealhulgas vanuse, soo, null/null variantide või negatiivsete/negatiivsete variantide, samaaegse lipoproteiini afereesiga ravimise ja samaaegselt kasutatavate lipiididesisaldust vähendavate taustravimite (statiinid, esetimiib, PCSK9 inhibiitori antikehad ja lomitapiid) järgi. Evinakumabi mõju südame-veresoonkonna haigestumisele ja suremusele ei ole kindlaks tehtud.

Uuring ELIPSE-OLE

See oli mitmekeskuseline, avatud jätku-uuring 116 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendiga. 86 patsiendi kohta olemas olevad 24 nädala andmed näitasid LDL-C 43,6% langust pärast ravi evinakumabiga annuses 15 mg/kg i.v. iga 4 nädala järel lisaks teistele lipiididesisaldust langetavatele ravidele (nt statiinid, esetimiib, PCSK9 inhibiitori antikehad, lomitapiid ja lipoproteiini aferees). LDL-C vähenemine algtasemega võrreldes oli 48. ja 96. nädalal järjepidev; keskmine LDL-C arvutatud muutus protsentes algväärtusest 48. nädalal ($n = 95$) oli -43,9% ja 96. nädalal ($n = 63$) -37,2%. Uuringusse kaasati patsiente olenemata mutatsiooni staatusest, sealhulgas null/null või negatiivse/negatiivse variandiga patsiente.

Lapsed

ELIPSE-HoFH

Uuringus ELIPSE-HoFH sai 1 noorukieas patsient 15 mg/kg i.v. evinakumabi iga 4 nädala järel ja 1 noorukieas patsient sai platseebot lisaks teistele lipiididesisaldust langetavatele ravidele (nt statiinid, esetimiib, PCSK9 inhibiitori antikehad ja lipoproteiini aferees). Mõlemal noorukist patsiendil olid

LDLR-i null/null variandid. 24. nädalal oli LDL-C muutus protsentides evinakumabi kasutamisel -73,3% ja platseebo kasutamisel +60%.

ELIPSE-OLE

Uuringus ELIPSE-OLE said 14 noorukieas patsienti 15 mg/kg i.v. evinakumabi iga 4 nädala järel lisaks teistele lipiididesisaldust langetavatele ravidele (nt statiinid, esetimiib, PCSK9 inhibiitori antikehad ja lipoproteiini aferees). Kaks patsienti kaasati pärast uuringu ELIPSE-HoFH lõpetamist ja 12 patsienti ei olnud evinakumabiga varem ravitud. Nende noorukitest patsientide keskmine ravieelne LDL-C oli 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Keskmine vanus oli 14,4 aastat (vahemikus 12 kuni 17 aastat) ja 64,3% olid mehed ja 35,7% naised. Algtasemel kasutasid kõik patsiendid statiini, 71,4% esetimiibi, 42,9% PCSK9 inhibiitorit ja 64,3% said lipoproteiini afereesi. Neljal (28,6%) patsiendil olid LDLR mutatsioonide null/null variandid ja 4 (28,6%) patsiendil negatiivsed/negatiivsed variandid. 24. nädalal oli LDL-C muutus protsentides evinakumabi kasutamisel -55,4% (n = 12).

Uuring R1500-CL-17100

See oli mitmekeskuseline kolmeosaline ühe ravirühmaga avatud uuring, milles hinnatakse evinakumabi efektiivsust, ohutust ja taluvust ≥ 5 ...11-aastastel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel. Uuring koosnes kolmest osast: A-osa, B-osa ja C-osa. A-osa oli ühe annusega avatud uuring 15 mg/kg intravenoosse evinakumabi ohutuse, farmakokineetika ja farmakodünaamika hindamiseks 6 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil, millele järgnes 16-nädalane vaatlusperiood ülejäänud uuringuks annuse määramiseks. B-osa oli ühe ravirühmaga 24-nädalane avatud raviperiood, milles hinnati iga 4 nädala järel manustatud 15 mg/kg intravenoosse evinakumabi efektiivsust ja ohutust 14 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil. C-osa oli A- ja B-osa jätku-uuring, milles hinnatakse iga 4 nädala järel intravenoosselt manustatud 15 mg/kg evinakumabi pikaajalist ohutust 20 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil. See koosnes 48-nädalasest raviperioodist ja 24-nädalasest järelkontrolli perioodist (käimasolev). C-osa patsiendid kaasati otse A- või B-osast.

Patsiendid kasutasid lipiidide sisaldust vähendava ravi mis tahes kombinatsiooni, sealhulgas maksimaalselt talutavaid statiine, esetimiibi, lomitapiidi ja lipoproteiini afereesi.

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoos määrati geenitestidega või järgmiste kliiniliste kriteeriumide olemasolul: anamneesis ravimata üldkolesterool (TC) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) ja TG $< 7,8$ mmol/l (< 690 mg/dl) JA kas kõõluste ksantoom enne 10. eluaastat või TC $> 6,47$ mmol/l (> 250 mg/dl) olemasolu mõlemal vanemal; LDL-C $> 3,36$ mmol/l (> 130 mg/dl); kehakaal ≥ 15 kg.

Üldiselt oli A- ja B-osa patsientide puhul keskmine LDL-C algtasemel 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). Algtasemel kasutasid kõik patsiendid statiine, 95% esetimiibi ja 60% said lipoproteiini afereesi.

Keskmine vanus algtasemel oli 9,0 aastat (vahemikus ≥ 5 kuni < 12); 40% olid meessoost ja 60% naissoost; 70% valgenahalised, 5% mustanahalised, 10% asiaadid, 5% Ameerika indiaanlased või Alaska põliselanikud ja 10% muud. Keskmine kehakaal oli 37,9 kg ja kehamassiindeks (KMI) 18,8 kg/m².

B-osas oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja arvutatud LDL-C muutus protsentides algväärtusest 24. nädalani. 24. nädalal oli arvutatud LDL-C keskmine muutus protsentides algväärtusest -48,3% (95% usaldusvahemik: -68,8% kuni -27,8%). Efektiivsuse tulemusi vt tabelist 3.

Tabel 3. Lipiidide parameetrid 24. nädalal homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel (≥ 5 kuni 11 aastat), kes saavad muud lipiididesisaldust langetavat ravi

	LDL-C	ApoB	Mitte-HDL-C	TC	Lp(a)
Algtase (keskmine) (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
Muutus protsentides võrreldes algtasemega (95% usaldusvahemik)	-48,3 (-68,8 kuni -27,8)	-41,3 (-58,9 kuni -23,8)	-48,9 (-68,1 kuni -29,7)	-49,1 (-64,9 kuni -33,2)	-37,3 (-42,2 kuni -32,3)

24. nädalal oli LDL-C vähenemine evinakumabi rühmas sarnane mis tahes algtaseme näitajate korral, sealhulgas vanus, sugu, piiratud LDLR-i aktiivsus, samaaegne ravi lipoproteiini afereesiga ja kaasnevad lipiididesisaldust vähendavad ravimid (statiinid, esetimiib ja lomitapiid).

Teised uuringud

Evinakumabi efektiivsus lastel vanuses 6 kuud kuni alla 5 aasta on prognoositud integreeritud PK/PD modelleerimise ja simulatsioonide alusel (vt lõik 5.2). Prognoositakse, et lastel vanuses 6 kuud kuni alla 5 aasta, kes saavad evinakumabi 15 mg/kg iga 4 nädala järel, on LDL-C protsentuaalne muutus 24. nädalal sarnane muutusega täiskasvanutel või suurem kui neil, samas kui 24. nädalal saavutatakse kõrgemate LDL-C absoluutsete kontsentratsioonide platoo.

Lisaks on olemas andmed viie patsiendi kohta vanuses ≥ 1 kuni 5 aastat, kellel oli homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia ja kes said evinakumabi eriloa alusel. Määratud annus oli 15 mg/kg evinakumabi iga 4 nädala järel, mida kasutati ka vanemate laste ja täiskasvanute puhul. Evinakumabi manustamine näitas kliiniliselt olulist LDL-C vähenemist, mis on kooskõlas kliinilistes uuringutes ≥ 5 -aastastel patsientidel täheldatud vähenemisega. Kasu hõlmas LDL-C vähenemist 37,1% 90. nädalal ühel patsiendil, kelle puhul vähendati plasmafereesi sagedust ravi ajal ning teistel patsientidel vastavalt 43,1% 72. nädalal, 66,3% 62. nädalal, 77,3% 16. nädalal ja 75,0% 12. nädalal. Pärast ligikaudu 1-aastast ravi evinakumabiga taandusid ksantoomid täielikult patsiendil, kellel vähendati plasmafereesi sagedust.

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimpreparaadi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi kogu võimaliku uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Evinakumabi manustatakse homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidele intravenoosselt. Populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal on täiskasvanud patsientidel pärast annuse 15 mg/kg manustamist iga 4 nädala järel tasakaalukontsentratsiooni juures infusiooni lõpus keskmine $\pm$ standardhälve $C_{\max}$ 681 $\pm$ 185 mg/l. Akumulatsioonisuhe on ligikaudu 2. Täiskasvanud patsientidel on keskmine minimaalne kontsentratsioon $\pm$ standardhälve tasakaalukontsentratsiooni juures 230 $\pm$ 81,3 mg/l.

Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal täiskasvanud patsientidel hinnatud tasakaaluseisundi jaotusruumala tüüpilisel inimesel kehakaaluga 72 kg oli ligikaudu 4,9 l, mis näitab, et evinakumab jaotub eelkõige veresoontesse.

Biotransformatsioon

Spetsiaalseid metabolismi uuringuid ei tehtud, kuna evinakumab on valk. Evinakumab kui inimese monoklonaalne IgG4 antikeha laguneb eeldatavalt väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks kataboolsete teede kaudu sarnaselt endogeense IgG-ga.

Eritumine

Evinakumabi eritumine toimub paralleelselt lineaarsete ja mittelineaarsete teede kaudu. Suuremates kontsentratsioonides toimub evinakumabi eritumine eelkõige mitteküllastuva proteolüütilise tee kaudu ja väiksemates kontsentratsioonides on valdav mittelineaarne küllastuv ANGPTL3 sihi vahendatud eritumine. Eritumise poolväärtusaeg sõltub evinakumabi seerumikontsentratsioonidest ning ei ole konstantne.

Pärast viimast tasakaalukontsentratsiooni juures annust 15 mg/kg i.v. iga 4 nädala järel on mediaanne aeg evinakumabi kontsentratsioonide vähenemiseni alla alumist tuvastuspiiri (78 ng/ml) ligikaudu 21 nädalat.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Mittelineaarse kliirensi tõttu täheldati annusega proportsionaalsest veidi suuremat suurenemist, stabiilses olekus suurenes kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ($AUC_{tau,ss}$) 4,3 korda ja annusevahemikus 5 mg/kg kuni 15 mg/kg i.v. iga 4 nädala järel 3 korda.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Evinakumabi farmakodünaamiline toime LDL-C vähendamisel on kaudne ja vahendatud ANGPTL3-ga seondumise kaudu. Kogu ANGPTL3 kontsentratsioon suureneb raviselt tasemelt pärast evinakumabi manustamist ja jääb sihtküllastatuse saavutamisel samale tasemele. Sihtküllastatuse korral evinakumabi kontsentratsioonide edasine suurendamine eeldatavalt LDL-C-d rohkem ei vähenda.

Eirirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüs 183 terve täiskasvanud uuringus osaleja andmete ja 139 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendi andmete põhjal näitab, et järgmised tegurid evinakumabi kontsentratsiooni kliiniliselt oluliselt ei mõjuta: vanus (5 kuni 75 aastat), sugu, kehakaal (19,7 kuni 152 kg), rass. Aferees ei mõjutanud oluliselt evinakumabi farmakokineetikat.

Lapsed

14-l homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil vanuses 12 kuni 17 aastat, kes said evinakumabi annuses 15 mg/kg i.v. iga 4 nädala järel, olid minimaalsed ja maksimaalsed kontsentratsioonid tasakaalukontsentratsiooni juures üldiselt täiskasvanud patsientide vahemikus. Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel vanuses 12 kuni < 18 aastat oli keskmine tasakaaluseisundi C_{max} 566 ± 206 mg/l.

20 homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil vanuses 5 kuni 11 aastat, kes said evinakumabi annuses 15 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel, oli keskmine (standardhälve) tasakaaluseisundi madalaim evinakumabi kontsentratsioon populatsiooni farmakokineetiliste

analüüside põhjal $160 \pm 57,6$ mg/l ja keskmine (standardhälve) tasakaaluseisundi $C_{\max}$ $419 \pm 99,4$ mg/l homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel vanuses 5 kuni 11 aastat.

Evinakumabi farmakokineetikat alla 5 aasta vanustel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel prognoositi mudelipõhise ekstrapoleerimisanalüüsi alusel. Selles analüüsis kasutati populatsiooni PK modelleerimist ja simulatsioone, mis põhinesid vanemate laste, noorukite ja täiskasvanute puhul varem täheldatud andmetel, koos oletustega bioloogilise arengu ja patofüsioloogiliste asjaolude kohta noorematel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel. Prognoositud keskmised madalaimad tasakaalukontsentratsioonid ja keskmised akumulatsioonisuhted 6 kuu kuni alla 5 aasta vanustel patsientidel olid madalamad, kuid 5-aastaste ja vanemate patsientide puhul prognoositud vahemikes. Prognoositud keskmine kõrgeim tasakaalukontsentratsioon oli 6 kuu kuni alla 2-aastaste patsientide puhul 499 ± 185 mg/l ja 2- kuni alla 5-aastaste patsientide puhul 513 ± 179 mg/l.

Neerukahjustus

Evinakumab eeldatavalt ei eritu oluliselt neerude kaudu. Stabiilses olekus täheldatud minimaalsed kontsentratsioonid olid kerge või mõõduka neerukahjustusega ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel võrreldavad. Raske neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Evinakumab eeldatavalt ei eritu oluliselt maksa kaudu. Maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud, sealhulgas toksilisuse uuringud noorloomadel, ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kantserogeensus ja mutageensus

Evinakumabi kantserogeensusust ja genotoksilisust ei ole uuritud. Monoklonaalsed antikehad eeldatavalt ei muuda DNA-d ega kromosoome.

Kahjulik toime reproduktiivsusele

6 kuud kestnud korduvtoksilisuse uuringus suguküpsete Jaava makaakidega toimeid fertiilsuse surrogaatmarkeritele isas- ja emasloomade reproduktiivorganites ei täheldatud. Loomade reproduktiivorganite uuringutes manustati evinakumabi subkutaanselt tiinetele küülikutele iga 3 päeva järel alates tiinuse 7. päevast kuni tiinuse 19. päevani organogeneesi ajal. Toksilisust emasloomale (vastsündinute varajane surm, loote kaotamine ja/või enneaegne poegimine) täheldati kõigi annustega ning loote leide (pehmete kudede ja luustiku väärarengud) täheldati kõigi annustega peale kõige väiksema (1 mg/kg). Küülikutel oli tiinuse ajal mõõdetud keskmine süsteemne kontsentratsioon väiksem kui maksimaalse soovitatava annuse korral inimesel 15 mg/kg iga 4 nädala järel. Kuna küülikute lipiidide profiil erineb oluliselt profiilist inimesel, eelkõige tiinuse ajal, on nende tulemuste kliiniline olulisus ebakindel.

Evinakumabi subkutaansel manustamisel rottidele iga 3 päeva järel alates tiinuse 6. päevast kuni tiinuse 18. päevani organogeneesi ajal toimeid embrüo-loote arengule ei täheldatud. Rottidel oli tiinuse ajal mõõdetud keskmine süsteemne kontsentratsioon väiksem kui maksimaalse soovitatava annuse korral inimesel 15 mg/kg iga 4 nädala järel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Proliin
Arginiinvesinikkloriid
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 80
Histidiin
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat

Pärast lahjendamist

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Kui lahjendatud lahust ei kasutata kohe, on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud:

- kuni 24 tunni jooksul alates infusiooni ettevalmistamisest kuni infusiooni lõpuni külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C
- või
- kuni 6 tunni jooksul alates infusiooni ettevalmistamisest kuni infusiooni lõpuni toatemperatuuril kuni 25 °C .

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
Mitte lasta külmuda.
Mitte loksutada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2,3 ml kontsentraati 3 ml läbipaistvas I tüüpi klaasviaalis halli klorobutüülist punnkorgiga, millel on alumiiniumümbris ja eemaldatav kate ning sisaldab 345 mg evinakumabi.
Pakendis on 1 viaal.

8 ml kontsentraati 20 ml läbipaistvas I tüüpi klaasviaalis halli klorobutüülist punnkorgiga, millel on alumiiniumümbris ja eemaldatav kate ning sisaldab 1200 mg evinakumabi.
Pakendis on 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahuse ettevalmistamine

Evkeezat tarnitakse ainult ühekordseks kasutamiseks ette nähtud viaalis. Ettevalmistamise ja manustamiskõlblikuks muutmise ajal tuleb kasutada rangelt aseptika nõudeid.

- Kontrollige ravimpreparaati enne manustamist visuaalselt hägususe, värvimuutuse või nähtavate osakeste sisaldumise suhtes.
- Kui lahus on hägune või värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi, hävitage viaal.
- Ärge viaali loksutage.
- Tõmmake viaali(de)st välja vajalik evinakumabi kogus olenevalt patsiendi kehakaalust ja kandke see intravenoosse infusiooni kotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või dekstroosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahust. Segage lahjendatud lahust infusioonikotti ettevaatlikult tagurpidi pöörates.
- Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema 0,5 mg/ml kuni 20 mg/ml.
- Lahust ei tohi lasta külmuda ega loksutada.
- Viaali jäänud kasutamata osa tuleb ära hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berliin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuni 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring: pikaajalise ohutuse tulemuste hindamiseks evinakumabiga ravitud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel ning raseduse sageduse ja tulemuste hindamiseks evinakumabiga ravitaval homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga naispatsientidel ning ateroskleroosi protsessi hindamiseks aja lõikes evinakumabiga ravitud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kellele tehakse südame piltuuring, viib müügiloa hoidja läbi uuringu homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientide registri andmete põhjal ja esitab selle tulemused.	Uuringu iga-aastased aruanded esitatakse koos iga-aastase uuesti hindamise tulemustega.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Evkeeza 150 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
evinakumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 150 mg of evinakumabi.
Üks viaal 2,3 ml kontsentraadiga sisaldab 345 mg evinakumabi.
Üks viaal 8 ml kontsentraadiga sisaldab 1200 mg evinakumabi.

3. ABIAINED

Abiained: proliin, arginiinvesinikkloriid, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

345 mg/2,3 ml
1200 mg/8 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmpapis.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
Mitte lasta külmuda.
Mitte loksutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berliin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Evkeeza 150 mg/ml steriilne kontsentraat
evinakumab
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

345 mg/2,3 ml
1200 mg/8 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Evkeeza 150 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat evinakumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Evkeeza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Evkeeza saamist
3. Kuidas Evkeezat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Evkeezat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Evkeeza ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Evkeeza

Evkeeza sisaldab toimeainena evinakumabi. See kuulub monoklonaalsete antikehade ravimirühma. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis kinnituvad kehas teiste ainete külge.

Milleks Evkeezat kasutatakse

Evkeezat kasutatakse väga kõrge vere kolesteroolisisaldusega (mida põhjustab haigus homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia) täiskasvanute ja 6 kuu vanuste ja vanemate laste raviks. Evkeezat kasutatakse koos vähese rasvasisalduse dieediga ja teiste ravimitega kolesteroolisisalduse vähendamiseks.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia on pärilik haigus, mida annavad tavaliselt edasi nii isa kui ka ema.

Selle haiguse korral on inimesel LDL-kolesterooli („halva kolesterooli“) sisaldus veres väga kõrge juba sündides. Sellised kõrged sisaldused võivad põhjustada südameinfarkti, südameklapi haigust või muid probleeme juba varases eas.

Kuidas Evkeeza toimib?

Evkeezas toimeainena sisalduv evinakumab seondub kehas valguga ANGPTL3 ja blokeerib selle toimet. ANGPTL3 osaleb kolesterooli produktsiooni reguleerimises ning selle toime blokeerimine vähendab kolesterooli tekkimist. Evkeeza võib selliselt langetada LDL-kolesterooli sisaldust veres ja vältida probleeme, mida põhjustavad kõrged LDL-kolesterooli sisaldused.

2. Mida on vaja teada enne Evkeeza saamist

Teile ei tohi Evkeezat manustada:

- kui olete evinakumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Evkeeza saamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Olge tähelepanelik raskete kõrvaltoimete suhtes

Evkeeza võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

- Kui teil tekib ükskõik milline raske allergilise reaktsiooni sümptom, teatage sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele. Need sümptomid on loetletud lõigu 4 punktis „Rasked kõrvaltoimed“.

Lapsed

Evkeeza kasutamine alla 6 kuu vanustel lastel ei ole soovitatav, sest selle ohutuse ja kasulikkuse kohta sellel patsiendirühmal ei ole veel piisavalt andmeid.

Muud ravimid ja Evkeeza

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja rasestumisvastased vahendid

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

- Evkeeza võib kahjustada teie sündimata last.
- Kui rasestute ravi ajal Evkeezaga, öelge seda kohe oma arstile.

Kui olete rasestumisvõimeline, peate rasestumise vältimiseks kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

- Kasutage ravi ajal Evkeezaga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja
- kasutage efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid vähemalt 5 kuud pärast Evkeeza viimast annust.

Küsige oma arstilt, milline on sel ajal teile kõige sobivam rasestumisvastane vahend.

Imetamine

- Kui imetate last või soovite imetada, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.
- Ei ole teada, kas Evkeeza eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Evkeeza võib tekitada teil pearinglust ja väsimust ning võib mõjutada teie jalgrattaga sõitmise, autojuhtimise või tööriistade või masinate kasutamise võimet. Kui teil on tunne, et see mõjutab teid, siis ärge sõitke jalgrattaga, ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid, ja rääkige oma arstiga (vt lõik 4).

Evkeeza sisaldab proliini

Ravim sisaldab 30 mg proliini ühes ml-s. Proliin võib olla kahjulik patsientidele, kellel on hüperprolineemia, harvaesinev geneetiline häire, mille puhul proliin organismis kuhjub. Kui teil (või teie lapsel) on hüperprolineemia, ärge kasutage seda ravimit, välja arvatud juhul, kui arst on seda soovitanud.

Evkeeza sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 1 mg polüsorbaat 80 ühes ml-s. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil (või teie lapsel) on teadaolevad allergiad.

3. Kuidas Evkeezeat manustatakse

Kui palju Evkeezeat manustatakse

Teie arst arvutab, kui palju ravimit tuleb teile manustada. See kogus sõltub teie kehakaalust.

- Soovitav annus on 15 milligrammi teie kehakaalu iga kilogrammi kohta.
- Teile manustatakse ravimit ligikaudu üks kord kuus.

Kuidas Evkeezeat manustatakse

Evkeezeat manustab tavaliselt arst või meditsiiniõde. Seda manustatakse tilgutiga veeni (intravenoosse infusioonina) 60 minuti jooksul.

Kui teil jääb Evkeeze annus vahele

Kui olete jätnud Evkeeze manustamiseks vastuvõtule minemata, pidage niipea kui võimalik nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Masked allergilised reaktsioonid (aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

Kui teil tekib ükskõik milline järgmine raske allergilise reaktsiooni (anafülaktilise reaktsiooni) sümptom, teatage sellest kohe oma arstile või meditsiiniõdele. Infusioon katkestatakse kohe ja teil võib olla vajalik reaktsiooni leevendamiseks teisi ravimeid võtta:

- turse – põhiliselt huulte, keele või kõri turse, mis raskendab neelamist või hingamist;
- hingamishäired või vilistav hingamine;
- pearinglus või minestamine;
- lööve, nõgestõbi;
- sügelus.

Muud kõrvaltoimed

Kui teil tekib ükskõik milline järgmine kõrvaltoime, teatage sellest kohe oma arstile või meditsiiniõdele:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- külmetuse sümptomid, nagu eritis ninast (nasofarüngiit).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- pearinglus;
- kõrivalu või nina kõrvalurgete infektsioon (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- iiveldus;
- kõhuvalu;
- kõhukinnisus;
- seljavalu;
- käte või jalgade valu (jäsemevalu);
- gripi sümptomid;
- väsimus- või rammestustunne (asteenia);
- infusioonireaktsioon, näiteks sügelus infusioonikohas.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel vanuses 5 kuni 11 aastat

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- väsimustunne (kurnatus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Evkeezat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda. Mitte loksutada.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et see on hägune või värvi muutnud või sisaldab osakesi.

Ärge säilitage infusioonilahuse kasutamata jäänud osa järgmisteks manustamiseks. Infusioonilahuse kasutamata jäänud osa tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Evkeeza sisaldab

- Toimeaine on evinakumab.

1 ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 150 mg of evinakumabi.

Üks viaal sisaldab kas 345 mg evinakumabi 2,3 ml kontsetraadis või 1200 mg evinakumabi 8 ml kontsentratis.

- Teised koostisosad on proliin, arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, histidiin ja süstevesi.

Kuidas Evkeeza välja näeb ja pakendi sisu

Evkeeza infusioonilahuse kontsentrati on selge kuni veidi veiklev, värvitu kuni helekollane lahus.

See on saadaval pakendites, milles on kas 1 klaasviaal 2,3 ml kontsentratis või 1 klaasviaal 8 ml kontsentratis.

Müügiloo hoidja

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berliin
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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)

Infoleht on viimati uuendatud <kuu AAAA>.

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi kogu võimaliku uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kasutusjuhised*Lahuse ettevalmistamine*

Evkeezeat tarnitakse ainult ühekordselt kasutatava viaalina. Ettevalmistamise ja manustamiskõlblikuks muutmise ajal tuleb järgida rangelt aseptika nõudeid.

- Kontrollige ravimpreparaati enne manustamist visuaalselt hägususe, värvimuutuse või nähtavate osakeste sisaldumise suhtes.
- Kui lahus on hägune või värvi muutnud või sisaldab nähtavaid osakesi, hävitage viaal ära.
- Ärge viaali loksutage.
- Tõmmake viaali(de)st välja vajalik evinakumabi kogus olenevalt patsiendi kehakaalust ja kandke see intravenoossesse infusioonikotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või dekstroosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahust. Segage lahjendatud lahust infusioonikotti ettevaatlikult tagurpidi pöörates.
- Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema 0,5 mg/ml kuni 20 mg/ml.
- Lahust ei tohi lasta külmuda ega loksutada.
- Viaali jäänud kasutamata osa tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pärast lahjendamist

Manustage lahjendatud lahus kohe pärast ettevalmistamist. Kui seda ei kasutata kohe, on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud:

- kuni 24 tunni jooksul alates infusiooni ettevalmistamisest kuni infusiooni lõpuni külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C mitte kauem
- või

- kuni 6 tunni jooksul alates infusiooni ettevalmistamisest kuni infusiooni lõpuni toatemperatuuril kuni 25 °C

Manustamine

- Pärast külmkapis hoidmist tuleb lasta lahusel enne manustamist soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C).
- Evinakumabi tuleb manustada 60 minuti jooksul intravenoosse infusioonisüsteemi kaudu, milles on steriilne voolikuisene või lisatud 0,2- kuni 5-mikroniline filter. Evinakumabi ei tohi manustada intravenoosse boolusannusena.
- Evinakumabi ei tohi segada teiste ravimitega ega manustada neid samaaegselt sama infusioonisüsteemi kaudu.

Kui patsiendil ilmnevad kõrvaltoimed, sealhulgas infusiooniga seotud sümptomid, võib infusiooni aeglustada, katkestada või lõpetada.