LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Evkeeza 150 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 150 mg evinakumabia.

Yksi 2,3 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 345 mg evinakumabia.
Yksi 8 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 1 200 mg evinakumabia.

Evinakumabi on tuotettu yhdistelmä-DNA-menetelmällä kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen steriili liuos, jonka pH on 6,0 ja osmolaliteetti noin 500 mmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Evkeeza on tarkoitettu ruokavalion ja muiden LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävien hoitojen lisänä homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian (HoFH) hoitoon aikuisille ja vähintään 6 kuukauden ikäisille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Potilaalla on oltava optimaalinen LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävä hoito-ohjelma ennen evinakumabihoidon aloittamista.

Evinakumabihoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta lipidihäiriöiden hoidosta.

<u>Annostus</u>

Suositeltu annos on 15 mg/kg kehon painokiloa kohden 60 minuutin kestoisena laskimoinfuusiona kerran kuukaudessa (4 viikon välein).

Jos annos jää väliin, se on annettava mahdollisimman pian. Tämän jälkeen evinakumabihoito annetaan kuukausittain viimeisen annoksen päivämäärästä.

Infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio keskeyttää tai lopettaa, jos potilaalla ilmenee haittavaikutuksen merkkejä, infuusioon liittyvät oireet mukaan lukien.

Evkeeza voidaan antaa lipoproteiiniafereesista huolimatta.

Iäkkäät
Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Annosta ei tarvitse muuttaa 6 kuukauden – 17 vuoden ikäisille pediatrisille potilaille (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2). Evkeeza-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Evkeeza annetaan infuusiona laskimoon.

Anto
- Jos liuos on säilytetty kylmässä, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 ºC) ennen antoa.
- Evinakumabi annetaan 60 minuutin kestoisena laskimoinfuusiona sellaisen laskimoyhteyden kautta, jossa on steriili kiinteä tai irrallinen 0,2–5 mikronin suodatin. Evinakumabia ei saa antaa nopeana infuusiona tai boluksena.
- Evinakumabia ei saa sekoittaa muihin lääkevalmisteisiin tai antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.

Infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio keskeyttää tai lopettaa, jos potilaalla ilmenee haittavaikutuksen merkkejä, infuusioon liittyvät oireet mukaan lukien.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys- ja infuusioreaktiot

Yliherkkyysreaktioita, kuten anafylaksiaa, ja infuusioreaktioita on raportoitu evinakumabin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos vakavan yliherkkyys- tai infuusioreaktion merkkejä tai oireita esiintyy,

keskeytä evinakumabihoito, hoida tavanomaisten hoito-ohjeiden mukaisesti ja seuraa potilasta, kunnes merkit tai oireet häviävät.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 30 mg proliinia per millilitra. Proliini voi olla haitallista potilaille, joilla on tyypin I tai II hyperprolinemia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg polysorbaatti 80:tä per millilitra. Polysorbaatit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Evinakumabin ja muiden lipidipitoisuuksia pienentävien lääkkeiden välillä ei ole havaittu yhteisvaikutusmekanismia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä evinakumabihoidon aikana ja vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen evinakumabiannoksen jälkeen.

Raskaus

On vain vähän tietoja evinakumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään läpäisevän istukkaesteen; siksi on mahdollista, että evinakumabi siirtyy äidistä kehittyvään sikiöön. Evinakumabi saattaa olla vahingollinen sikiölle, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle, eikä sen käyttöä suositella raskauden aikana tai sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, ellei odotettu hyöty potilaalle ole mahdollista sikiöön kohdistuvaa riskiä suurempi.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö evinakumabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään erittyvän rintamaitoon muutaman ensimmäisen päivän ajan syntymän jälkeen. Pian tämän jälkeen pitoisuudet vähenevät pieniksi. Rintaruokittuun imeväiseen kohdistuvaa riskiä tänä lyhyenä ajanjaksona ei voida poissulkea. Tämän jälkeen Evkeeza-valmistetta voisi käyttää imetyksen aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Hedelmällisyys

Tietoja evinakumabin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeet eivät viittaa haitallisiin miesten ja naisten hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Evkeeza-valmisteella voi olla on vähäinen vaikutus pyöräilykykyyn, ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Evkeezan annon jälkeen voi esiintyä heitehuimausta, uupumusta ja asteniaa (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Useimmin esiintyneet haittavaikutukset ovat nasofaryngiitti (13,7 %), influenssan kaltainen sairaus (7,7 %), heitehuimaus (6,0 %), selkäkipu (5,1 %) ja pahoinvointi (5,1 %). Vakavin haittavaikutus on anafylaksia (0,9 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on lueteltu niiden haittavaikutusten esiintymistiheys, joita esiintyi evinakumabin kliinisissä tutkimuksissa. Tutkimuksiin osallistui 137 potilasta (yhdistetyistä kontrolloiduista kliinistä tutkimuksista 117 aikuis- ja lapsipotilasta, joilla oli HoFH ja jatkuva hyperkolesterolemia, ja tutkimuksesta R1500-CL-17100 20 iältään >5–11-vuotiasta lapsipotilasta, joilla oli HoFH). Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Suositeltu termi	Esiintyvyysluokat
Infektiot	Nasofaryngiitti	Hyvin yleinen
	Ylähengitysteiden infektio	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Anafylaksia	Melko harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nuha	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen
	Vatsakipu	Yleinen
	Ummetus	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	Yleinen
	Raajakipu	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus*	Hyvin yleinen
	Influenssan kaltainen sairaus	Yleinen
	Astenia	Yleinen
	Infuusioon liittyvä reaktio	Yleinen
	Infuusiokohdan reaktiot	Yleinen

*Ks. alla oleva kohta Pediatriset potilaat.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyysreaktiot
Anafylaksiaa raportoitiin yhdellä (0,9 %:lla) evinakumabihoitoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Infuusioreaktiot
Infuusioreaktioita (esim. infuusiokohdan kutinaa) raportoitiin yhdeksällä (7,7 %:lla) evinakumabihoitoa saaneista potilaista ja kahdella (3,7 %:lla) lumehoitoa saaneista potilaista.

Pediatriset potilaat

14 nuorella HoFH-potilaalla todettu turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aikuisten HoFH-potilaiden turvallisuusprofiilin kanssa. Nuoret olivat iältään 12–17-vuotiaita ja saivat evinakumabia laskimoon 15 mg/kg neljän viikon välein.

Evinakumabin turvallisuutta arvioitiin 20 pediatrisella potilaalla, jotka olivat iältään ≥5–11-vuotiaita. Näillä potilailla havaittu evinakumabin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen vähintään 12-vuotiailla nuorilla ja aikuisilla potilailla havaitun turvallisuusprofiilin kanssa, johon liittyi väsymyksen lisähaittavaikutus. Uupumusta raportoitiin kolmella (15 %) potilaalla (ks. kohta 5.1).

Saatavana on tietoa viidestä ≥1–5-vuotiaasta evinakumabia erityisluvalla saaneesta potilaasta. Hoidon kesto oli 12–90 viikkoa. Saatujen turvallisuustietojen perusteella ei tunnistettu uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Evinakumabin yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa. Yliannostuksen sattuessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja elintoimintoja tukevat toimet on aloitettava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lipidejä muuntavat lääkeaineet, ATC-koodi: C10AX17

Vaikutusmekanismi

Evinakumabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu spesifisesti ANGPTL3-proteiiniin ja estää sitä. ANGPTL3 on angiopoietiinin kaltaisen proteiiniperheen jäsen, jota ilmentyy pääasiassa maksassa. Se säätelee lipidien metaboliaa estämällä lipoproteiinilipaasia (LPL) ja endoteelilipaasia (EL).

Evinakumabi salpaa ANGPTL3:n, jolloin ANGPTL3 ei pysty estämään lipoproteiinilipaasin ja endoteelilipaasin toimintaa ja triglyseridi- ja HDL-kolesterolipitoisuudet vastaavasti pienenevät. Evinakumabi pienentää LDL-kolesterolipitoisuuksia riippumatta LDL-reseptorien (LDLR) esiintymisestä, sillä se edistää hyvin matalatiheyksisen lipoproteiinin (VLDL) prosessointia ja VLDL:n jäännöshiukkasten puhdistumaa ennen LDL:n muodostumista EL-riippuvaisen mekanismin välityksellä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (HoFH)

ELIPSE-HoFH-tutkimus

Tämä oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin evinakumabin tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen verrattuna 65 HoFH-potilaan hoidossa. Tutkimuksessa oli 24 viikon kaksoissokkoutettu hoitojakso ja 24 viikon avoin hoitojakso. Kaksoissokkoutetussa hoitojaksossa 43 potilasta satunnaistettiin saamaan evinakumabia laskimoon 15 mg/kg neljän viikon välein ja 22 potilasta satunnaistettiin saamaan lumelääkettä. Potilaat käyttivät samanaikaisesti muita lipidipitoisuutta pienentäviä hoitoja (esim. statiinit, etsetimibi, PCSK9:n estäjät, lomitapidi ja lipoproteiniafereesi). HoFH-diagnoosi määritettiin geneettisellä testillä tai seuraavien kliinisten kriteerien täyttymisellä: aiempi hoitamaton kokonaiskolesteroli > 500 mg/dl (13 mmol/l)

sekä joko alle 10-vuotiaana todettu ksantooma tai kummallakin vanhemmalla todettu kokonaiskolesteroli > 250 mg/dl (6,47 mmol/l). Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen mutaatiostatukseen katsomatta. Potilailla määriteltiin olevan nolla/nolla- tai negatiivinen/negatiivinen-variantti, jos variaatioiden seurauksena LDL-reseptoreiden toiminta oli vähäistä tai sitä ei ollut lainkaan; nolla/nolla-varianttien määritelmänä oli LDL-reseptoreiden toiminta < 15 % *in vitro* -määritysten perusteella, ja negatiivinen/negatiivinen-varianttien määritelmänä olivat ennenaikaiset lopetuskodonit, silmukointikohtavariaatiot, vaiheistusmutaatiot, liittymät/häviämät tai kopiomäärän vaihtelut. Tässä tutkimuksessa 32,3 %:lla potilaista (21/65) oli nolla/nolla-variantteja ja 18,5 %:lla potilaista (12/65) oli negatiivinen/negatiivinen-variantteja.

Lähtötilanteen keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus oli 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l); tämä luku oli 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l) niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli nolla/nolla-variantteja, ja 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l) niiden potilaiden alaryhmässä, joilla oli negatiivinen/negatiivinen-variantteja. Lähtötilanteessa 93,8 % potilaista käytti statiineja, 75,4 % etsetimibiä, 76,9 % PCSK9:n estäjiä, 21,5 % lomitapidia ja 33,8 % sai lipoproteiiniafereesihoitoa. Keski-ikä lähtötilanteessa oli 42 vuotta (vaihteluväli 12–75) ja 12,3 % oli ≥ 65-vuotiaita; 53,8 % oli naisia, 73,8 % valkoihoisia, 15,4 % aasialaisia, 3,1 % mustaihoisia ja 7,7 % muita tai tietoa ei ilmoitettu.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolle 24. Evinakumabin ja lumelääkkeen pienimmän neliösumman (LS) keskiarvojen ero LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalisessa muutoksessa lähtötilanteesta oli viikolla 24 –49,0 % (95 %:n luottamusväli: –65,0 %; –33,1 %; p < 0,0001). Ks. tehoa koskevat tulokset taulukosta 2.

Taulukko 2: Evinakumabin vaikutus lipidiparametreihin HoFH-potilailla ELIPSE-HoFH-tutkimuksessa

	Lähtötilanne (keskiarvo), mmol/l (N = 65)	**LS-keskiarvon prosentuaalinen muutos tai muutos lähtötilanteesta viikolla 24**		**Ero lumelääkkeeseen (95 %:n luottamusväli)**	**P-arvo**
		evinakumabi (N = 43)	**lumelääke (N = 22)**		
LDL-kolesteroli (prosentuaalinen muutos)	6,6	–47,1 %	+1,9 %	–49 % (–65,0; –33,1)	< 0,0001
LDL-kolesteroli (absoluuttinen muutos) (mmol/l)	6,6	–3,5	–0,1	–3,4 (–4,5; –2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	–41,4 %	–4,5 %	–36,9 % (–48,6; –25,2)	< 0,0001
Ei-HDL-kolesteroli	7,2	–49,7 %	+2,0 %	–51,7 % (–64,8; –38,5)	< 0,0001
Kokonaiskolesteroli	8,3	–47,4 %	+1,0 %	–48,4 % (–58,7; –38,1)	< 0,0001
Triglyseridit	1,4	–55,0 %	–4,6 %	–50,4 % (–65,6; –35,2)	< 0,0001[a]
HDL-kolesteroli[b]	1,2	–29,6 %	+0,8 %	–	–

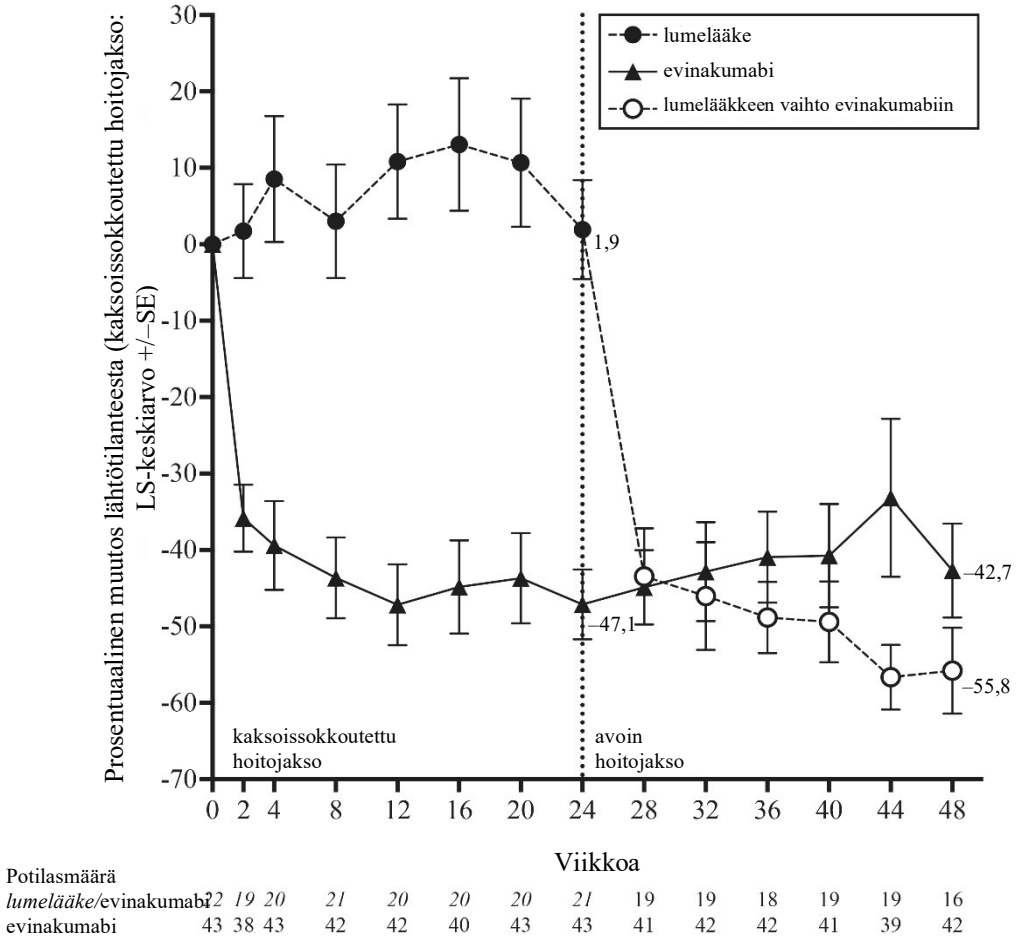
[a] nimellinen p-arvo, sillä triglyseridipitoisuus ei ole keskeinen toissijainen päätetapahtuma

[b] Viikon 24 keskimääräisen prosentuaalisen muutoksen tulokset on esitetty turvallisuuspopulaation saaman todellisen hoidon perusteella (evinakumabi, n = 44; lumelääke, n = 20); turvallisuuspopulaatiossa ei tehty muodollista tilastollista testausta.

Kaksoissokkoutetun hoitojakson jälkeen evinakumabia sai 64 potilasta niistä 65 satunnaistetusta potilaasta, jotka siirtyivät avoimeen hoitojaksoon. LDL-kolesterolipitoisuuden keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolla 48 vaihteli –42,7 %:sta –55,8 %:iin. Kuvassa 1 on esitetty LDL-kolesterolipitoisuuden keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta

kaksoissokkoutetussa hoitojaksossa ja havaittu keskimääräinen prosentuaalinen muutos avoimessa hoitojaksossa niiden potilaiden osalta, jotka saivat evinakumabia tai lumelääkettä kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana.

Kuva 1: Laskennallinen LDL-kolesterolipitoisuuden LS-keskiarvojen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolle 24 ja havaittu keskimääräinen prosentuaalinen muutos viikolta 28 viikolle 48 ELIPSE-HoFH-tutkimuksessa



Viikon 24 kohdalla evinakumabihoidon yhteydessä havaittu LDL-kolesterolipitoisuuden pieneneminen oli samankaltaista kaikissa ennalta määritetyissä alaryhmissä, jotka olivat ikä, sukupuoli, nolla/nolla- tai negatiivinen/negatiivinen-variantit, samanaikainen lipoproteiiniafereesihoito ja samanaikainen käytössä ollut lipidipitoisuutta pienentävä lääkitys (statiinit, etsetimibi, PCSK9:n estäjät ja lomitapidi). Evinakumabin vaikutusta kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole määritetty.

ELIPSE-OLE-tutkimus

Tämä oli avoin, jatkovaiheen monikeskustutkimus, jossa oli mukana 116 HoFH-potilasta. 86 potilaalla 24 viikon kohdalla saatujen tietojen perusteella LDL-kolesterolipitoisuuden havaittiin pienentyneen 43,6 %:lla, kun potilaat olivat saaneet evinakumabihoitoa laskimoon 15 mg/kg neljän viikon välein muiden lipidipitoisuutta pienentävien hoitojen (esim. statiinit, etsetimibi, PCSK9:n estäjät, lomitapidi ja lipoproteiiniafereesi) lisäksi. LDL-kolesterolin lasku lähtötasosta oli yhdenmukainen 48 ja 96 viikon kohdalla; laskettu LDL-kolesterolin keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötasosta 48 viikon kohdalla (n = 95) oli -43,9 % ja 96 viikon kohdalla (n = 63) -37,2 %. Potilaat otettiin mukaan tutkimukseen mutaatiostatukseen katsomatta, mukaan lukien potilaat, joilla oli nolla/nolla-variantteja tai negatiivinen/negatiivinen-variantteja.

Pediatriset potilaat

ELIPSE-HoFH

ELIPSE-HoFH-tutkimuksessa yksi teini-ikäinen potilas sai evinakumabia laskimoon 15 mg/kg neljän viikon välein ja yksi teini-ikäinen potilas sai lumelääkettä muiden lipidipitoisuutta pienentävien hoitojen (esim. statiinit, etsetimibi, PCSK9:n estäjät ja lipoproteiiniafereesi) lisänä. Kummallakin teini-ikäisellä potilaalla oli nolla/nolla-variantteja LDL-reseptoreissa. Viikolla 24 LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen muutos oli –73,3 % evinakumabia saaneella potilaalla ja +60 % lumelääkettä saaneella potilaalla.

ELIPSE-OLE-tutkimuksessa 14 teini-ikäistä potilasta sai evinakumabia laskimoon 15 mg/kg neljän viikon välein muiden lipidipitoisuutta pienentävien hoitojen (esim. statiinit, etsetimibi, PCSK9:n estäjät ja lipoproteiiniafereesi) lisänä. Kaksi potilasta siirtyi tutkimukseen päätettyään ELIPSE-HoFH-tutkimuksen, ja 12 potilasta ei ollut aiemmin saanut evinakumabia. Näiden teini-ikäisten potilaiden keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus lähtötilanteessa oli 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Keski-ikä oli 14,4 vuotta (vaihteluväli: 12–17 vuotta), ja 64,3 % oli poikia ja 35,7 % tyttöjä. Lähtötilanteessa kaikki potilaat käyttivät statiineja, 71,4 % etsetimibiä, 42,9 % PCSK9:n estäjää ja 64,3 % sai lipoproteiiniafereesihoitoa. Neljällä potilaalla (28.6 %) oli nolla/nolla-variantteja ja neljällä potilaalla (28.6 %) oli negatiivinen/negatiivinen-variantteja LDL-reseptoreiden mutaatioissa. Viikolla 24 LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen muutos oli –55,4 % (n = 12) evinakumabia saaneilla potilailla.

Tutkimus R1500-CL-17100

Tämä oli kolmiosainen, yksihaarainen, avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin evinakumabin tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä ≥5–11-vuotiailla pediatrisilla potilailla, joilla on HoFH. Tutkimuksessa oli kolme osaa: Osa A, osa B ja osa C. Osa A oli yhden annoksen avoin tutkimus, jossa arvioitiin suonensisäisen evinakumabin 15 mg/kg:n annoksen turvallisuutta, farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa kuudella HoFH-potilaalla, jota seurasi 16 viikon havainnointijakso annoksen määrittämiseksi loppututkimuksen ajan. Osa B oli yksihaarainen, 24 viikkoa kestävä avoin hoitojakso, jossa arvioitiin 4 viikon välein suonensisäisesti annettavan evinakumabin 15 mg/kg:n annoksen tehoa ja turvallisuutta 14 HoFH-potilaalla. Osa C oli jatkotutkimus osasta A ja osasta B, jossa arvioitiin suonensisäisesti 4 viikon välein annettavan evinakumabin 15 mg/kg:n annoksen pitkän aikavälin turvallisuutta 20 HoFH-potilaalla. Se koostuu 48 viikon hoitojaksosta ja 24 viikon seurantajaksosta (meneillään olevasta). Osan C potilaat otettiin mukaan suoraan osasta A tai osasta B.

Potilaat saivat mitä tahansa lipidejä alentavien hoitojen yhdistelmää, mukaan lukien maksimaalisesti siedetyt statiinit, etsetimibi, lomitapidi ja lipoproteiiniafereesi.

HoFH-diagnoosi määritettiin geneettisellä testauksella tai seuraavilla kliinisillä kriteereillä: hoitamattoman kokonaiskolesterolin (TC) historia > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) ja TG < 7,8 mmol/l (< 690 mg/dl) JA joko jänneksantooma ennen 10 vuoden ikää tai näyttöä TC:stä > 6,47 mmol/l (> 250 mg/dl) molemmilla vanhemmilla; LDL-C > 3,36 mmol/l (> 130 mg/dl); paino ≥ 15 kg.

Yleisesti ottaen osassa A ja osassa B olevien potilaiden LDL-kolesterolin keskiarvo lähtötilanteessa oli 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl).

Lähtötilanteessa 90 % potilaista käytti statiineja, 95 % etsetimibiä ja 60 % sai lipoproteiiniafereesia.

Keskimääräinen ikä lähtötilanteessa oli 9,0 vuotta (vaihteluväli ≥ 5 – < 12), 40 % miehiä ja 60 % naisia, 70 % valkoisia, 5 % mustia, 10 % aasialaisia, 5 % amerikanintiaaneja tai Alaskan alkuperäiskansoja ja 10 % muita. Keskimääräinen paino oli 37,9 kg ja painoindeksi (BMI) 18,8 kg/m^2.

B-osassa ensisijainen tehon päätetapahtuma oli prosentuaalinen LDL-C-arvon muutos lähtötasosta viikkoon 24. Viikolla 24 laskettu LDL-C-arvon keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta oli −48,3 % (95 %:n luottamusväli: −68,8 % – −27,8 %). Katso tehoa koskevat tulokset taulukosta 3.

Taulukko 3: Lipidiparametrit pediatrisilla potilailla (≥ 5–11-vuotiailla), joilla on HoFH, muilla lipidejä alentavilla hoidoilla viikolla 24

	LDL-C	ApoB	Non-HDL-C	TC	Lp(a)
Lähtötaso (keskiarvo) (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
Prosentuaalinen muutos lähtötasosta (95 %:n luottamusväli)	-48,3 (-68,8 – -27,8)	-41,3 (-58,9 – -23,8)	-48,9 (-68,1 – -29,7)	-49,1 (-64,9 – -33,2)	-37,3 (-42,2 – -32,3)

Viikolla 24 LDL-kolesterolin lasku evinakumabilla oli samanlainen lähtötilanteen ominaisuuksissa, mukaan lukien ikä, sukupuoli, rajoitettu LDLR-aktiivisuus, samanaikainen lipoproteiiniafereesihoito ja samanaikaiset lipidejä alentavat taustalääkkeet (statiinit, etsetimibi ja lomitapidi).

Muut tutkimukset

Evinakumabin tehoa 6 kuukauden – alle 5 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla on ennustettu integroitujen farmakokinetiikka-/farmakodynamiikkamallien ja -simulaatioiden perusteella (ks. kohta 5.2). Evinakumabia 15 mg/kg 4 viikon välein saaneiden 6 kuukauden – alle 5 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden ennustetaan saavuttavan samanlaisen tai suuremman LDL-C-arvon prosentuaalisen muutoksen viikolla 24 kuin aikuisten, kun korkeimmat absoluuttiset LDL-C-pitoisuudet taas tasoittuvat viikolla 24.

Lisäksi tietoa on saatavana viidestä ≥1–5-vuotiaasta evinakumabia erityisluvalla saaneesta potilaasta, joilla oli HoFH. Määrätty annos oli 15 mg/kg evinakumabia 4 viikon välein. Sama annos oli käytössä vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Evinakumabin annon havaittiin pienentäneen kliinisesti merkitsevästi LDL-C-arvoa, mikä oli yhdenmukaista aikuisilla ja ≥ 5-vuotiailla kliinisissä tukimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa. Hyötyihin sisältyi LDL-C-arvon pienentyminen 37,1 % viikolla 90 yhdellä potilaalla, jolla plasmafereesin esiintyvyys pienentyi hoitojakson aikana, ja muilla potilailla 43,1 % viikolla 72, 66,3 % viikolla 62, 77,3 % viikolla 16 ja 75,0 % viikolla 12. Potilaalla, jolla plasmafereesin esiintyvyys pienentyi, ksantoomat hävisivät kokonaan noin yhden vuoden kestäneen evinakumabihoidon jälkeen.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Evinakumabi annetaan laskimoon HoFH-potilaille. Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella keskimääräinen ± SD C_{max} on 681 ± 185 mg/l aikuisilla potilailla infuusion lopussa vakaassa tilassa neljän viikon välein annetun annoksen 15 mg/kg jälkeen. Kertymäsuhde on noin 2. Vakaan tilan keskimääräinen ± SD pienin pitoisuus on 230 ± 81,3 mg/l aikuisilla potilailla.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin arvion perusteella vakaan tilan jakautumistilavuus oli tyypillisellä 72 kg painavalla henkilöllä 4,9 l aikuisilla potilailla, mikä viittaa siihen, että evinakumabi jakautuu ensisijaisesti verenkiertoelimistöön.

Biotransformaatio

Erityisiä metaboliatutkimuksia ei tehty, koska evinakumabi on proteiini. Evinakumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG4-vasta-aine, joten sen odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi samoja kataboliareittejä kuin endogeeninen IgG.

Eliminaatio

Evinakumabi eliminoituu rinnakkaisia reittejä lineaarisesti ja ei-lineaarisesti. Suuremmilla pitoisuuksilla evinakumabi eliminoituu pääasiassa ei-saturoituvan proteolyyttisen reitin kautta, kun taas pienemmillä pitoisuuksilla vallitsee ei-lineaarinen saturoituva ANGPTL3-kohdevälitteinen eliminaatio. Eliminaation puoliintumisaika ei ole vakio, sillä se on seerumin evinakumabipitoisuuden funktio.

Kun viimeinen vakaan tilan annos 15 mg/kg laskimoon neljän viikon välein on annettu, mediaaniaika evinakumabipitoisuuden pienenemiseen alle havaittavan pitoisuuden (78 ng/ml) on noin 21 viikkoa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ei-lineaarisen puhdistuman takia annoksen suurentaminen 3-kertaiseksi 5 mg:sta/kg 15 mg:aan/kg laskimoon neljän viikon välein suurensi pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyttä pinta-alaa vakaassa tilassa ($AUC_{tau.ss}$) 4,3-kertaisesti eli hieman enemmän kuin suhteessa annoksen suuruuteen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Evinakumabin farmakodynaaminen vaikutus LDL-kolesterolin pienentämisessä on epäsuora ja välittyy ANGPTL3:een sitoutumisen kautta. ANGPTL3:n kokonaispitoisuus suurenee lähtötilanteesta evinakumabin annon myötä ja suurenee tasannevaiheeseen, kun kohteen saturaatiota lähestytään. Kun kohde on saturoitunut, evinakumabipitoisuuksien suureneminen ei oletettavasti pienennä LDL-kolesterolipitoisuutta enempää.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka tehtiin 183 aikuiselta tutkittavalta ja 139 HoFH-potilaalta saaduista tiedoista, viittaa siihen, ettei seuraavilla tekijöillä ole kliinisesti merkittävää vaikutusta evinakumabialtistukseen: ikä (5–75 vuotta), sukupuoli, paino (19,7–152 kg) ja etninen tausta. Afereesi ei näyttänyt vaikuttavan merkittävästi evinakumabin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat
Neljätoista 12–17-vuotiasta HoFH-potilasta sai evinakumabia laskimoon 15 mg/kg neljän viikon välein; vakaan tilan pienin pitoisuus ja enimmäispitoisuus olivat yleensä samaa luokkaa kuin aikuisilla potilailla todetut pitoisuudet. Vakaan tilan C_{max}-keskiarvo oli 566 ± 206 mg/l HoFH-potilailla, jotka olivat iältään 12–< 18-vuotiaita.

Niille 20 potilaalle, jotka olivat iältään 5–11-vuotiaita HoFH:lla ja jotka saivat evinakumabia 15 mg/kg laskimoon 4 viikon välein, keskimääräinen (SD) vakaan tilan evinakumabin pitoisuus populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella oli 160 ± 57,6 mg/l ja vakaan tilan C_{max}-keskiarvo (SD) oli 419 ± 99,4 mg/l HoFH-potilailla, jotka olivat iältään 5–11-vuotiaita.

Evinakumabin farmakokinetiikkaa alle 5 vuoden ikäisten pediatristen HoFH-potilaiden hoidossa ennustettiin malliperusteisesta ekstrapolaatioanalyysista. Tässä analyysissa käytettiin populaatiofarmakokineettista mallinnusta ja simulaatioita, jotka perustuivat aiemmin havaittuihin tietoihin vanhemmista lapsista, nuorista ja aikuisista, sekä olettamia biologisesta kehityksestä ja patofysiologisista olosuhteista nuoremmissa lapsissa, joilla on HoFH. Ennustetut keskimääräiset vakaan tilan pienimmät pitoisuudet ja keskimääräiset kertymäsuhteet 6 kuukauden – alle 5 vuoden ikäsillä potilailla olivat alempia mutta ≥ 5-vuotiaille potilaille ennustettujen arvojen sisällä. Ennustettu

keskimääräinen vakaan tilan maksimipitoisuus oli 499 ±185 mg/l 6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäisille potilaille ja 513±179 mg/l 2 vuoden – alle 5 vuoden ikäisille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta
Evinakumabi ei oletettavasti eliminoidu munuaisten kautta merkittävissä määrin. Havaitut pienimmät pitoisuudet vakaassa tilassa olivat vastaavanlaisia lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja.

Maksan vajaatoiminta
Evinakumabi ei oletettavasti eliminoidu maksan kautta merkittävissä määrin. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tulokset, mukaan lukien nuoria koskevat toksisuustutkimukset, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Evinakumabilla ei ole tehty karsinogeenisuutta ja genotoksisuutta koskevia tutkimuksia. Monoklonaaliset vasta-aineet eivät oletettavasti muuta DNA:ta tai kromosomeja.

Lisääntymistoksikologia

Kuusi kuukautta kestäneessä pitkäkestoisessa toksikologiatutkimuksessa sukukypsillä jaavanmakakeilla ei todettu hedelmällisyyden sijaismarkkereihin kohdistuvia vaikutuksia koiraiden ja naaraiden lisääntymiselimissä. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa evinakumabia annettiin tiineenä oleville kaniineille ihon alle kolmen päivän välein gestaatiopäivästä 7 gestaatiopäivään 19 asti organogeneesin aikana. Emon toksisuutta (ennenaikainen neonataalikuolema, keskenmeno ja/tai ennenaikainen synnytys) havaittiin kaikilla annoksilla, ja sikiölöydöksiä (pehmytkudosten ja luuston epämuodostumia) havaittiin kaikilla muilla paitsi pienimmällä annoksella (1 mg/kg). Kaniineilla gestaatiojakson aikana mitattu keskimääräinen systeeminen altistus oli pienempi kuin mitä on mitattu ihmisille suositellulla suurimmalla annoksella (MRHD) 15 mg/kg neljän viikon välein. Näiden tulosten kliininen merkitys on epävarma, sillä kaniinien lipidiprofiili eroaa merkittävästi ihmisten lipidiprofiilista, etenkin raskauden aikana.

Alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei ollut, kun evinakumabia annettiin rotille ihon alle kolmen päivän välein gestaatiopäivästä 6 gestaatiopäivään 18 asti organogeneesin aikana. Rotilla gestaatiojakson aikana mitattu keskimääräinen systeeminen altistus oli pienempi kuin mitä on mitattu ihmisille suositellulla suurimmalla annoksella 15 mg/kg neljän viikon välein.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Proliini
Arginiinihydrokloridi
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80
Histidiini
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

Laimennuksen jälkeen

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Jos laimennettua liuosta ei anneta välittömästi, sitä voidaan säilyttää tilapäisesti joko:

- jääkaapissa 2 ºC:ssa – 8 ºC:ssa enintään 24 tuntia laskettuna infuusion valmistusajankohdasta infuusion loppuun asti

tai

- huoneenlämmössä enintään 25 ºC:ssa enintään 6 tunnin ajan laskettuna infuusion valmistusajankohdasta infuusion loppuun asti.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo

Säilytä jääkaapissa (2 ºC – 8 ºC).
Säilytä alkuperäisessä kotelossa. Herkkä valolle.
Ei saa jäätyä.
Ei saa ravistaa.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

2,3 ml konsentraattia 3 ml:n kirkkaassa tyypin 1 lasisessa injektiopullossa, jossa on harmaa klooributyylitulppa ja päällyste sekä sinetti ja repäisykorkki sisältäen 345 mg evinakumabia.
Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

8 ml konsentraattia 20 ml:n kirkkaassa tyypin 1 lasisessa injektiopullossa, jossa on harmaa klooributyylitulppa ja päällyste sekä sinetti ja repäisykorkki sisältäen 1 200 mg evinakumabia.
Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuoksen valmistelu

Evkeeza on saatavana ainoastaan kerta-antoon tarkoitetussa injektiopullossa. Valmistelun ja käyttökuntoon saattamisen aikana on noudatettava tarkkaa aseptista tekniikkaa.

- Lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti sameuden, värimuutosten tai hiukkasten varalta ennen antoa.
- Injektiopullo on hävitettävä, jos liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia tai hiukkasia.
- Injektiopulloa ei saa ravistaa.

- Ota evinakumabia injektiopullosta (-pulloista) tarvittava tilavuus potilaan kehonpainon perusteella ja siirrä infuusiopussiin, jossa on natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosia 50 mg/ml (5 %) sisältävää infuusionestettä. Sekoita laimennettu liuos kääntämällä varovasti ylösalaisin.
- Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 0,5–20 mg/ml.
- Liuos ei saa jäätyä eikä sitä saa ravistaa.
- Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön liuos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17 kesäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

LIITE II

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	**Määräaika**
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): pitkäaikaisten turvallisuustulosten, myös homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa (HoFH) sairastavien, evinakumabilla hoidettujen potilaiden sekä evinakumabihoitoa saavien naispuolisten HoFH-potilaiden raskauksien esiintyvyyden ja lopputulosten, arvioimiseksi, ja ajan myötä tapahtuvan ateroskleroosiprosessin arvioimiseksi HoFH-potilailla, joita hoidetaan evinakumabilla ja seurataan sydämen kuvantamisella, myyntiluvan haltijan on tehtävä tutkimus HoFH-potilaiden rekisteristä saatujen tietojen perusteella ja toimitettava tutkimuksen tulokset.	Vuosittaiset tutkimusraportit toimitetaan vuosittaisen uudelleenarvioinnin yhteydessä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Evkeeza 150 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
evinakumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 150 mg evinakumabia.
Yksi 2,3 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 345 mg evinakumabia.
Yksi 8 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 1 200 mg evinakumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: proliini, arginiinihydrokloridi, histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Säilytä alkuperäisessä kotelossa. Herkkä valolle.
Ei saa jäätyä.
Ei saa ravistaa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Evkeeza 150 mg/ml steriili konsentraatti
evinakumabi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

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

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Evkeeza 150 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
evinakumabi

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Evkeeza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Evkeeza-valmistetta
3. Miten Evkeeza-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Evkeeza-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Evkeeza on ja mihin sitä käytetään

Mitä Evkeeza on
Evkeeza-valmisteen vaikuttava aine on evinakumabi. Se on lääketyyppi, jota kutsutaan monoklonaaliseksi vasta-aineeksi. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat proteiineja, jotka kiinnittyvät elimistössä oleviin muihin aineisiin.

Mihin Evkeeza-valmistetta käytetään
Evkeeza-valmistetta käytetään aikuisille ja vähintään 6 kuukauden ikäisille lapsille homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia -nimisen sairauden aiheuttaman hyvin korkean kolesteroliarvon hoitoon. Evkeeza-valmistetta käytetään vähärasvaisen ruokavalion ja muiden lääkkeiden kanssa kolesteroliarvon pienentämiseen.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia on perinnöllinen sairaus, joka periytyy yleensä sekä äidiltä että isältä.

Tässä sairaudessa LDL-kolesterolin (”pahan kolesterolin”) pitoisuudet ovat erittäin suuria syntymästä lähtien. Näin suuret pitoisuudet voivat johtaa sydänkohtauksiin, sydämen läppävikaan tai muihin ongelmiin nuorella iällä.

Miten Evkeeza vaikuttaa?
Evkeeza-valmisteen vaikuttava aine evinakumabi kiinnittyy elimistössä olevaan ANGPTL3-proteiiniin ja estää sen vaikutukset. ANGPTL3-proteiini osallistuu kolesterolin tuotannon säätelyyn, ja sen vaikutuksen esto vähentää kolesterolin tuotantoa. Tällä tavoin Evkeeza voi pienentää veren LDL-kolesterolipitoisuuksia ja estää korkeasta LDL-kolesterolipitoisuudesta aiheutuvia ongelmia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Evkeeza-valmistetta

Sinulle ei pidä antaa Evkeeza-valmistetta
- jos olet allerginen evinakumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Evkeeza-valmistetta.

Tarkkaile vakavia haittavaikutuksia
Evkeeza voi aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita.
- Jos havaitset vaikean allergisen reaktion oireita, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi. Oireet on lueteltu kohdassa 4 ”Vakavat haittavaikutukset”.

Lapset
Evkeeza-valmistetta ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille lapsille, koska vielä ei ole tarpeeksi tietoa sen käytöstä tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Evkeeza
Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja ehkäisy
Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Evkeeza voi olla haitallinen syntymättömälle lapsellesi.
- Kerro lääkärille välittömästi, jos tulet raskaaksi saadessasi Evkeeza-hoitoa.

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä raskauden ehkäisemiseksi.
- Käytä tehokasta ehkäisyä saadessasi Evkeeza-hoitoa ja
- Käytä tehokasta ehkäisyä vähintään 5 kuukauden ajan viimeisen Evkeeza-annoksen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä on sinulle sopivin ehkäisymenetelmä tänä aikana.

Imetys
- Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kysy lääkäriltä neuvoa, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.
- Ei tiedetä, erittyykö Evkeeza rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö
On mahdollista, että Evkeeza voi aiheuttaa pyörrytystä ja väsymystä ja voi vaikuttaa kykyysi ajaa polkupyörää tai moottoriajoneuvoa tai käyttää työvälineitä tai koneita. Jos epäilet lääkkeen vaikuttaneen kykyysi, älä aja polkupyörää tai moottoriajoneuvoa tai käytä työvälineitä tai koneita, ja kerro asiasta lääkärille (ks. kohta 4).

Evkeeza sisältää proliinia
Tämä lääkevalmiste sisältää 30 mg proliinia per millilitra. Proliini voi olla haitallista potilaille, joilla on hyperprolinemia, joka on harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa proliinia kertyy kehoon. Jos sinulla (tai lapsellasi) on hyperprolinemia, älä käytä tätä lääkettä ilman lääkärin suositusta.

Evkeeza sisältää polysorbaatti 80:tä
Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg polysorbaatti 80:tä per millilitra. Polysorbaatit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärille, jos sinulla (tai lapsellasi) on allergioita.

3. Miten Evkeeza-valmistetta käytetään

Kuinka paljon Evkeeza-valmistetta annetaan
Lääkärisi määrittää, kuinka paljon lääkettä sinulle annetaan. Määrä riippuu painostasi.
- Suositeltu annos on 15 mg kehonpainokiloa kohti.

- Sinulle annetaan lääkettä noin kerran kuukaudessa.

Miten Evkeeza-valmistetta annetaan
Evkeeza-valmisteen antaa yleensä lääkäri tai sairaanhoitaja. Se annetaan tiputuksena laskimoon (laskimonsisäisenä infuusiona) 60 minuutin kuluessa.

Jos Evkeeza-annos jää väliin
Jos olet unohtanut vastaanottokäynnin, jolla Evkeeza annetaan, ota yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan mahdollisimman pian.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset
Vaikeat allergiset reaktiot (melko harvinaisia: saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)
Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos havaitset seuraavia vaikean allergisen reaktion (anafylaktisen reaktion) oireita. Tiputus lopetetaan välittömästi, ja sinun on ehkä otettava muita lääkkeitä reaktion hoitamiseksi:
- turvotus – pääasiassa huulten, kielen ja nielun, mikä vaikeuttaa nielemistä ja hengittämistä
- hengitysvaikeudet tai hengityksen vinkuminen
- huimaus tai pyörtyminen
- ihottuma, nokkosihottuma
- kutina.

Muut haittavaikutukset
Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset joitakin seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)
- vilustumisoireet, kuten nuha (nenänielun tulehdus).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)
- huimaus
- kurkkukipu tai poskiontelotulehdus (ylähengitysteiden infektio)
- huonovointisuus (pahoinvointi)
- vatsakipu
- ummetus
- selkäkipu
- kipu käsissä ja jaloissa (raajakipu)
- influenssan oireet
- väsymys (astenia)
- infuusioreaktio, kuten kutina tiputuksen antokohdassa.

Muut haittavaikutukset 5–11-vuotiailla lapsilla

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):
- väsymyksen tunne (uupumus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Evkeeza-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 ºC – 8 ºC).
Ei saa jäätyä. Ei saa ravistaa.
Säilytä alkuperäisessä kotelossa. Herkkä valolle.
Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että se on sameaa tai että siinä on värimuutoksia tai hiukkasia.

Älä säilytä jäljelle jäänyttä infuusioliuosta uudelleen käytettäväksi. Jäljelle jäänyttä infuusioliuosta ei pidä käyttää uudelleen, vaan se on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Evkeeza sisältää

- Vaikuttava aine on evinakumabi.

Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 150 mg evinakumabia.

Yksi injektiopullo sisältää joko 345 mg evinakumabia 2,3 ml:ssa konsentraattia tai 1 200 mg evinakumabia 8 ml:ssa konsentraattia.

- Muut aineet ovat proliini, arginiinihydrokloridi, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, histidiini ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Evkeeza infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

Se on saatavana seuraavissa pakkauksissa: 1 lasinen injektiopullo, jossa on 2,3 ml konsentraattia, tai 1 lasinen injektiopullo, jossa on 8 ml konsentraattia.

Myyntiluvan haltija
Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Saksa

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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)

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <kuukausi VVVV>.
Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu

---

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Käyttöohjeet

Liuoksen valmistelu
Evkeeza on saatavana ainoastaan kerta-antoon tarkoitetussa injektiopullossa. Valmistelun ja käyttökuntoon saattamisen aikana on noudatettava tarkkaa aseptista tekniikkaa.

- Lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti sameuden, värimuutosten tai hiukkasten varalta ennen antoa.
- Injektiopullo on hävitettävä, jos liuos on sameaa tai siinä on värimuutoksia tai hiukkasia.
- Injektiopulloa ei saa ravistaa.
- Ota evinakumabia injektiopullosta (-pulloista) tarvittava tilavuus potilaan kehonpainon perusteella ja siirrä infuusiopussiin, jossa on natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosia 50 mg/ml (5 %) sisältävää infuusionestettä. Sekoita laimennettu liuos kääntämällä varovasti ylösalaisin.
- Laimennetun liuoksen lopullisen pitoisuuden on oltava 0,5–20 mg/ml.
- Liuos ei saa jäätyä eikä sitä saa ravistaa.
- Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön liuos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Laimennuksen jälkeen
Anna laimennettu liuos välittömästi valmistelun jälkeen. Jos laimennettua liuosta ei anneta välittömästi, sitä voidaan säilyttää tilapäisesti joko:

- jääkaapissa 2 ºC:ssa – 8 ºC:ssa enintään 24 tuntia laskettuna infuusion valmistusajankohdasta infuusion loppuun asti

tai

- huoneenlämmössä enintään 25 ºC:ssa enintään 6 tunnin ajan laskettuna infuusion valmistusajankohdasta infuusion loppuun asti.

Anto

- Jos liuos on säilytetty kylmässä, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 ºC) ennen antoa.
- Evinakumabi annetaan 60 minuutin kestoisena laskimoinfuusiona sellaisen laskimoyhteyden kautta, jossa on steriili kiinteä tai irrallinen 0,2–5 mikronin suodatin. Evinakumabia ei saa antaa nopeana infuusiona tai boluksena.
- Evinakumabia ei saa sekoittaa tai antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.

Infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio keskeyttää tai lopettaa, jos potilaalla ilmenee haittavaikutuksen merkkejä, infuusioon liittyvät oireet mukaan lukien.