

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Evkeeza 150 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 150 mg evinakumaba.

Jedna bočica od 2,3 ml koncentrata sadrži 345 mg evinakumaba.

Jedna bočica od 8 ml koncentrata sadrži 1200 mg evinakumaba.

Evinakumab se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta sterilna otopina pH vrijednosti 6,0 i osmolalnosti od približno 500 mmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Evkeeza indiciran je kao dodatak dijeti i drugim terapijama za snižavanje kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL-C) u liječenju odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 i više mjeseci s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (engl. *homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH).

4.2 Doziranje i način primjene

Prije početka liječenja evinakumabom bolesnik treba primati optimalan režim za snižavanje LDL kolesterola.

Liječenje evinakumabom treba započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva u liječenju poremećaja lipida.

Doziranje

Preporučena doza je 15 mg/kg tjelesne težine primijenjena intravenskom infuzijom tijekom 60 minuta jednom mjesečno (svaka 4 tjedna).

Ako se doza propusti, treba se primijeniti što je prije moguće. Stoga liječenje evinakumabom treba dogovoriti jednom mjesečno od datuma primjene zadnje doze.

Brzina infuzije može se smanjiti te infuzija privremeno ili trajno prekinuti ako se u bolesnika pojave bilo kakvi znakovi nuspojava, uključujući simptome povezane s infuzijom.

Evkeeza se može primijeniti bez obzira na aferezu lipoproteina.

Starije osobe

Prilagodba doze nije potrebna u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Prilagodba doze nije potrebna u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 17 godina (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Sigurnost i djelotvornost lijeka Evkeeza za djecu mlađu od 6 mjeseci nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Evkeeza namijenjen je samo za intravensku infuziju.

Primjena

- Ako se čuva u hladnjaku, otopinu treba prije primjene ostaviti da se izjednači sa sobnom temperaturom (do 25 °C).
- Evinakumab treba primijeniti intravenskom infuzijom tijekom 60 minuta, kroz intravensku liniju koja sadrži sterilni, ugrađeni ili pričvršćeni filter s porama od 0,2 do 5 mikrona. Nemojte primjenjivati evinakumab brzom intravenskom injekcijom niti u obliku bolus injekcije.
- Nemojte miješati druge lijekove s evinakumabom ili ih istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju.

Brzina infuzije može se smanjiti te infuzija privremeno ili trajno prekinuti ako se u bolesnika pojave bilo kakvi znakovi nuspojava, uključujući simptome povezane s infuzijom.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije preosjetljivosti i reakcije na infuziju

Kod primjene evinakumaba prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, i reakcije na infuziju (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave znakovi ili simptomi ozbiljnih reakcija preosjetljivosti ili

ozbiljnih reakcija na infuziju, prekinite liječenje evinakumabom te primijenite mjere standardnog liječenja i pratite stanje dok se znakovi i simptomi ne povuku.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 30 mg prolina u jednom ml. Prolin može naškoditi bolesnicima s hiperprolinemijom tipa I ili tipa II.

Ovaj lijek sadrži 1 mg polisorbata 80 u jednom ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Nisu opaženi nikakvi mehanizmi interakcija između evinakumaba i drugih lijekova za snižavanje lipida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja evinakumabom i najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze evinakumaba.

Trudnoća

Podaci o primjeni evinakumaba u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Poznato je da ljudska IgG protutijela prelaze placentalnu barijeru te stoga evinakumab ima potencijal prijeći s majke na fetus u razvoju. Evinakumab može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje u trudnica te se njegova primjena ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju osim u slučaju da očekivana korist za bolesnicu nadilazi mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se evinakumab u majčino mlijeko. Poznato je da se ljudska IgG protutijela izlučuju u majčino mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon porođaja te se ubrzo nakon toga njihova količina smanjuje do niskih koncentracija. Posljedično tome, rizik za dojenče ne može se isključiti tijekom ovog kratkog razdoblja. Poslije se Evkeeza može primjenjivati tijekom dojenja ako za to postoji klinička potreba.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku evinakumaba na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak na plodnost mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Evkeeza može malo utjecati na sposobnost vožnje biciklom, upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Evkeeza mogu se javiti omaglica, umor i astenija (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave nazofaringitis (13,7 %), bolest nalik gripi (7,7 %), omaglica (6,0 %), bol u leđima (5,1 %) i mučnina (5,1 %). Najozbiljnija nuspojava je anafilaksija (0,9 %).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 1 navodi incidenciju nuspojava u kliničkim ispitivanjima terapije evinakumabom u kojima je sudjelovalo 137 bolesnika (117 odraslih i adolescentnih bolesnika s HoFH-om i perzistirajućom hiperkolesterolemijom iz objedinjenih, kontroliranih kliničkih ispitivanja i 20 pedijatrijskih bolesnika u dobi od >5 do 11 godina s HoFH-om iz ispitivanja R1500-C1-17100). Nuspojave su navedene prema prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane prema ozbiljnosti u padajućem slijedu.

Tablica 1: Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Kategorije učestalosti
Infekcije i infestacije	nazofaringitis	vrlo često
	infekcija gornjih dišnih puteva	često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaksija	manje često
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	rinoreja	često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često
	bol u abdomenu	često
	konstipacija	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	često
	bol u udovima	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor*	vrlo često
	bolest nalik gripi	često
	astenija	često
	reakcija povezana s infuzijom	često
	reakcije na mjestu primjene infuzije	često

*Vidjeti odlomak Pedijatrijska populacija u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije preosjetljivosti

Anafilaksija je zabilježena u 1 (0,9 %) bolesnika liječenog evinakumabom (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju (npr. svrbež na mjestu infuzije) zabilježene su u 9 (7,7 %) bolesnika liječenih evinakumabom i u 2 (3,7 %) bolesnika koja su primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil opažen u 14 adolescentnih bolesnika s HoFH-om u dobi od 12 do 17 godina, koji su liječeni evinakumabom u dozi od 15 mg/kg primijenjenoj intravenski svaka 4 tjedna, podudarao se sa sigurnosnim profilom odraslih bolesnika s HoFH-om.

Sigurnost evinakumaba procijenjena je u 20 pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 5 do 11 godina. Sigurnosni profil evinakumaba opažen u ovih bolesnika podudarao se sa sigurnosnim profilom

opaženim u odraslih i adolescentnih bolesnika u dobi od 12 i više godina, s umorom kao dodatnom nuspojavom. Umor je prijavljen u 3 (15 %) bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Dostupni su podaci za 5 bolesnika u dobi od ≥ 1 do 5 godina koji su liječeni evinakumabom putem milosrdne primjene. Trajanje liječenja bilo je između 12 tjedana i 90 tjedana. Na temelju dobivenih podataka o sigurnosti, nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi. (vidjeti dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema posebnog liječenja predoziranja evinakumabom. U slučaju predoziranja bolesnika je potrebno liječiti simptomatski uz uvođenje potpornih mjera prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10AX17

Mehanizam djelovanja

Evinakumab je rekombinantno humano monoklonsko protutijelo koje se posebno veže na ANGPTL3 i inhibira ga. ANGPTL3 spada u obitelj proteina nalik angiopoietinu koji se prvenstveno izražava u jetri i igra ulogu u regulaciji metabolizma lipida na način da inhibira lipoprotein lipazu i endotelnu lipazu.

Blokirajući ANGPTL3, Evinakumab snižava razine triglicerida i HDL kolesterola tako što oslobađa aktivnosti lipoprotein lipaze odnosno endotelne lipaze koja je bila inhibirana s ANGPTL3. Evinakumab smanjuje razinu LDL kolesterola neovisno o prisutnosti receptora za LDL na način da potiče preradu lipoproteina vrlo niske gustoće i klirens ostalih čestica lipoproteina vrlo niske gustoće uzvodno (engl. *upstream*) od stvaranja LDL-a pomoću mehanizma ovisnog o endotelnoj lipazi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (HoFH)

Ispitivanje ELIPSE-HoFH

Provedeno je multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje koje je procjenjivalo djelotvornost i sigurnost evinakumaba u usporedbi s placebo u 65 bolesnika s HoFH-om. Ispitivanje se sastojalo od razdoblja dvostruko slijepog liječenja u trajanju od 24 tjedna i razdoblja otvorenog liječenja u trajanju od 24 tjedna. U razdoblju dvostruko slijepog liječenja 43 bolesnika su bila randomizirana kako bi primila evinakumab u dozi od 15 mg/kg intravenski svaka 4 tjedna, dok su 22 bolesnika primala placebo. Bolesnici su liječeni drugim osnovnim terapijama za snižavanje lipida (npr. statinima, ezetimibom, protutijelima koja inhibiraju PCSK9, lomitapidom i aferezom lipoproteina). Dijagnoza HoFH-a utvrđena je genetskim testiranjem ili na temelju prisutnosti sljedećih kliničkih kriterija: neliječeni ukupni kolesterol > 500 mg/dl (13 mmol/l) u povijesti bolesti uz ksantom prije 10. godine života ili uz dokaze o ukupnom kolesterolu > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) u oba roditelja. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o statusu mutacije. Bolesnici su definirani kao osobe koje imaju nefunkcionalne/nefunkcionalne ili negativne/negativne varijante ako su varijacije rezultirale niskom do nepostojećom rezidualnom funkcijom receptora za LDL;

nefunkcionalne/nefunkcionalne varijante definirane su kao postojanje < 15 % funkcije receptora za LDL na temelju *in vitro* testova, dok su negativne/negativne varijante definirane kao postojanje kodona prijevremene terminacije, varijacija mjesta prekrajanja, pomaka okvira čitanja, insercija/delecija ili varijacija broja kopija. U ovom je ispitivanju 32,3 % (21 od 65) bolesnika imalo nefunkcionalne/nefunkcionalne varijante, a 18,5 % (12 od 65) bolesnika imalo je negativne/negativne varijante.

Srednja vrijednost LDL kolesterola prije početka liječenja iznosila je 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l) te je u podskupini bolesnika s nefunkcionalnim/nefunkcionalnim varijantama iznosila 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l), a u bolesnika s negativnim/negativnim varijantama 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). Na početku ispitivanja 93,8 % bolesnika primalo je statine, 75,4 % primalo je ezetimib, 76,9 % primalo je protutijela koja inhibiraju PCSK9, 21,5 % primalo je lomitapid, a 33,8 % bilo je podvrgnuto aferezi lipoproteina. Srednja dob na početku ispitivanja bila je 42 godine (u rasponu od 12 do 75 godina) s 12,3 % osoba u dobi od ≥ 65 godina; 53,8 % su činile žene, 73,8 % osobe bijele rase, 15,4 % osobe azijskog porijekla, 3,1 % osobe crne rase, a 7,7 % bili su ostali ili nije bilo zabilježeno.

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bila je postotna promjena LDL kolesterola od početka ispitivanja do 24. tjedna. U 24. tjednu srednja vrijednost razlike liječenja između evinakumaba i placeba, dobivena metodom najmanjih kvadrata, izražena srednjom vrijednošću postotne promjene LDL kolesterola od početka ispitivanja, iznosila je -49,0 % (95 % CI: -65,0 % do -33,1 %; $p < 0,0001$). Rezultati djelotvornosti navedeni su u tablici 2.

Tablica 2: Učinak evinakumaba na parametre lipida u bolesnika s HoFH-om u ispitivanju ELIPSE-HoFH

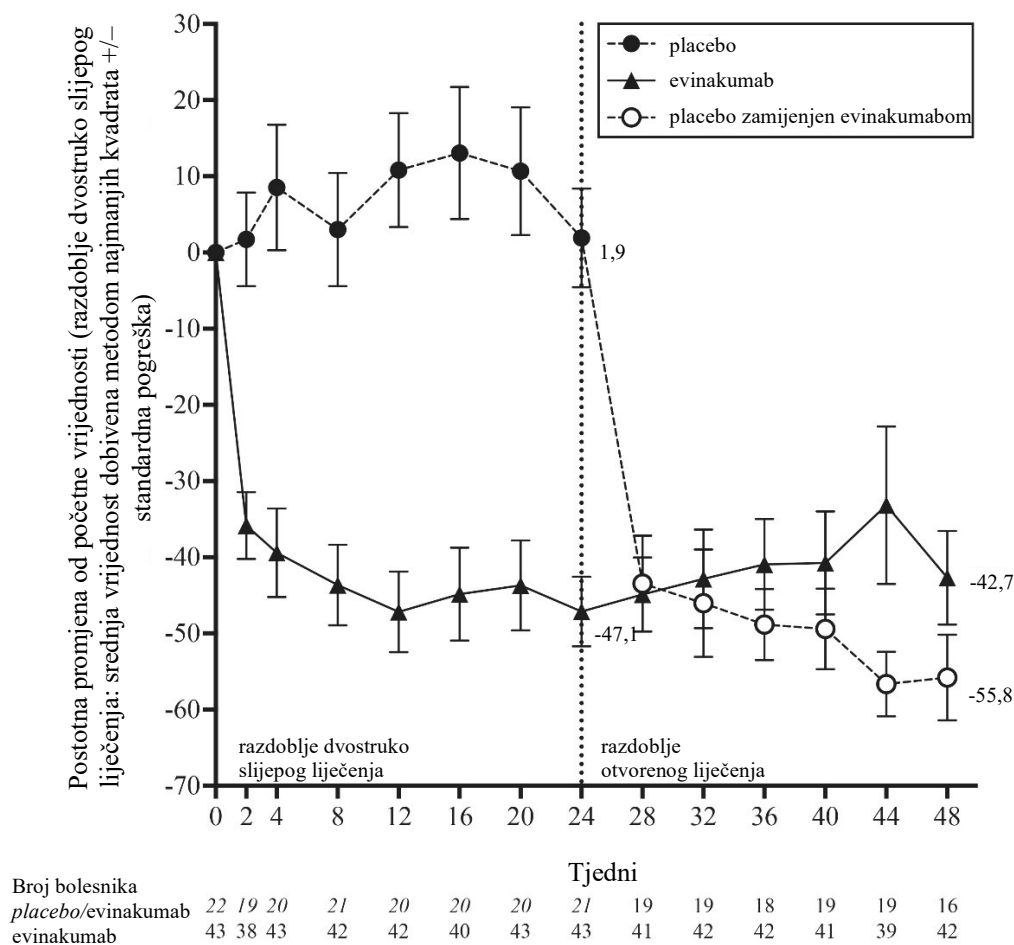
	Na početku ispitivanja (srednja vrijednost), mmol/l (N = 65)	Srednja vrijednost postotne promjene dobivena metodom najmanjih kvadrata ili promjene od početka ispitivanja u 24. tjednu		Razlika u odnosu na placebo (95 % CI)	p-vrijednost
		evinakumab (N = 43)	placebo (N = 22)		
LDL kolesterol (postotna promjena)	6,6	-47,1 %	+1,9 %	-49 % (-65,0 do -33,1)	< 0,0001
LDL kolesterol (apsolutna promjena) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (-4,5 do -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	-41,4 %	-4,5 %	-36,9 % (-48,6 do -25,2)	< 0,0001
Ne-HDL kolesterol	7,2	-49,7 %	+2,0 %	-51,7 % (-64,8 do -38,5)	< 0,0001
Ukupni kolesterol	8,3	-47,4 %	+1,0 %	-48,4 % (-58,7 do -38,1)	< 0,0001
Trigliceridi	1,4	-55,0 %	-4,6 %	-50,4 % (-65,6 do -35,2)	< 0,0001 ^a
HDL kolesterol^b	1,2	-29,6 %	+0,8 %	-	-

^a Nominalna p-vrijednost jer vrijednost triglicerida nije ključna mjera sekundarnog ishoda.

^b Srednja vrijednost postotne promjene rezultata u 24. tjednu na temelju stvarnog liječenja populacije za procjenu sigurnosti (evinakumab n = 44; placebo n = 20); ne postoji službeno statističko testiranje u populaciji za procjenu sigurnosti.

Nakon razdoblja dvostruko slijepog liječenja evinakumab su primala 64 od 65 randomiziranih bolesnika koji su ušli u razdoblje otvorenog liječenja. Srednja vrijednost postotne promjene LDL kolesterola od početka ispitivanja do 48. tjedna kretala se u rasponu od -42,7 % do -55,8 %. Slika 1 prikazuje srednju vrijednost postotne promjene LDL kolesterola od početka ispitivanja za razdoblje dvostruko slijepog liječenja i zabilježenu srednju vrijednost postotne promjene za razdoblje otvorenog liječenja među bolesnicima koji su primali evinakumab ili placebo tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja.

Slika 1: Srednja vrijednost postotne promjene LDL kolesterola dobivena metodom najmanjih kvadrata zabilježena od početka ispitivanja do 24. tjedna i srednja vrijednost postotne promjene od 28. do 48. tjedna u ispitivanju ELIPSE-HoFH



U 24. tjednu zabilježeno smanjenje razina LDL kolesterola kod primjene evinakumaba bilo je slično među unaprijed određenim podskupinama prema kriterijima dobi, spola, nefunkcionalnih/nefunkcionalnih ili negativnih/negativnih varijanti, istodobnog liječenja aferezom lipoproteina i istodobne primjene osnovnog liječenja lijekovima za snižavanje lipida (statinima, ezetimibom, protutijelima koja inhibiraju PCSK9 i lomitapidom). Nije utvrđen učinak evinakumaba na kardiovaskularni pobol i smrtnost.

Ispitivanje ELIPSE-OLE

Ovo je bio multicentrični, otvoreni nastavak ispitivanja u 116 bolesnika s HoFH-om. Dostupni podaci za 86 bolesnika u 24. tjednu pokazali su sniženje LDL kolesterola za 43,6 % nakon liječenja evinakumabom u dozi od 15 mg/kg intravenski svaka 4 tjedna kao dodatak uz druge terapije za snižavanje lipida (npr. statine, ezetimib, protutijela koja inhibiraju PCSK9, lomitapid i aferezu lipoproteina). Snižavanja LDL kolesterola u odnosu na početnu vrijednost bila su dosljedna u 48. i 96. tjednu; srednja vrijednost postotne promjena od početne vrijednosti kod izračunatog LDL kolesterola u 48. tjednu (n = 95) bila je -43,9 %, a u 96. tjednu (n = 63) bila je -37,2 %. Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje neovisno o statusu mutacije, uključujući bolesnike s nefunkcionalnim/nefunkcionalnim ili negativnim/negativnim varijantama.

Pedijatrijska populacija

ELIPSE-HoFH

Tijekom ispitivanja ELIPSE-HoFH, 1 adolescentni bolesnik primao je 15 mg/kg evinakumaba intravenski svaka 4 tjedna, a 1 adolescentni bolesnik primao je placebo kao dodatak drugim terapijama za snižavanje lipida (npr. statinima, ezetimibu, protutijelima koja inhibiraju PCSK9 i aferezi lipoproteina). Oba bolesnika adolescenta imala su nefunkcionalne/nefunkcionalne varijante u receptoru za LDL. U 24. tjednu postotna promjena LDL kolesterola iznosila je uz evinakumab – 73,3 %, a uz placebo +60 %.

ELIPSE-OLE

Tijekom ispitivanja ELIPSE-OLE, 14 adolescentnih bolesnika primalo je 15 mg/kg evinakumaba intravenski svaka 4 tjedna kao dodatak drugim terapijama za snižavanje lipida (npr. statinima, ezetimibu, protutijelima koja inhibiraju PCSK9 i aferezi lipoproteina). Dva bolesnika uključena su u ovo ispitivanje nakon što su dovršili ispitivanje ELIPSE-HoFH, dok 12 bolesnika nije prethodno primalo evinakumab. U tih adolescentnih bolesnika, srednja vrijednost LDL kolesterola iznosila je na početku 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Srednja vrijednost dobi bila je 14,4 godina (u rasponu od 12 do 17 godina) te je bilo 64,3 % muških i 35,7 % ženskih osoba. Na početku ispitivanja svi su bolesnici primali statin, 71,4 % primalo je ezetimib, 42,9 % inhibitor PCSK9, dok je 64,3 % bilo podvrgnuto aferezi lipoproteina. Četiri (28,6 %) bolesnika imala su nefunkcionalne/nefunkcionalne varijante, dok su 4 (28,6 %) bolesnika imala negativne/negativne varijante za mutacije receptora za LDL. U 24. tjednu postotna promjena LDL kolesterola uz evinakumab iznosila je -55,4 % (n = 12).

Ispitivanje R1500-CL-17100

Ovo je bilo multicentrično, trodijelno, otvoreno ispitivanje s jednom ispitivanom skupinom za procjenu djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti evinakumaba u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 5 do 11 godina s HoFH-om. Ispitivanje se sastojalo od tri dijela: dijela A, dijela B i dijela C. Dio A bilo je otvoreno ispitivanje jednokratne doze za procjenu sigurnosti, farmakokinetike i farmakodinamike evinakumaba u dozi od 15 mg/kg i.v. u 6 bolesnika s HoFH-om nakon čega je uslijedilo 16-tjedno opservacijsko razdoblje za utvrđivanje doze za ostatak ispitivanja. Dio B bio je 24-tjedno razdoblje otvorenog liječenja u jednoj skupini za procjenu djelotvornosti i sigurnosti evinakumaba u dozi od 15 mg/kg i.v. svaka 4 tjedna u 14 bolesnika s HoFH-om. Dio C bio je nastavak ispitivanja iz dijela A i dijela B za procjenu dugoročne sigurnosti evinakumaba u dozi od 15 mg/kg i.v. svaka 4 tjedna u 20 bolesnika s HoFH-om. Sastoji se od 48-tjednog razdoblja liječenja i 24-tjednog razdoblja praćenja (u tijeku). Bolesnici u dijelu C uključeni su izravno iz dijela A ili dijela B.

Bolesnici su primali bilo koju kombinaciju terapija za snižavanje lipida, uključujući maksimalne podnošljive statine, ezetimib, lomitapid i aferezu lipoproteina.

Dijagnoza HoFH-a utvrđena je genetskim testiranjem ili prisutnošću sljedećih kliničkih kriterija: povijest neliječenog ukupnog kolesterola (engl. *total cholesterol*, TC) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) i TG-a $< 7,8$ mmol/l (< 690 mg/dl) TE JOŠ ili tendinozni ksantom prije dobi od 10 godina ili dokaz TC-a $> 6,47$ mmol/l (> 250 mg/dl) u oba roditelja; LDL kolesterol $> 3,36$ mmol/l (> 130 mg/dl); tjelesna težina ≥ 15 kg.

Sveukupno, za bolesnike u dijelu A i dijelu B, srednja vrijednost LDL kolesterola na početku ispitivanja iznosila je 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). Na početku ispitivanja, 90 % bolesnika primalo je statine, 95 % ezetimib, a 60 % aferezu lipoproteina.

Srednja vrijednost za dob na početku ispitivanja bila je 9,0 godina (raspon od ≥ 5 do < 12); 40 % bilo je muškog spola, a 60 % ženskog spola; 70 % bijelaca, 5 % crnaca, 10 % azijata, 5 % američkih indijanaca ili starosjedilaca Aljaske i 10 % drugih. Srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 37,9 kg, a indeks tjelesne mase (ITM) 18,8 kg/m².

U dijelu B, primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je postotna promjena izračunatog LDL kolesterola od početka ispitivanja do 24. tjedna. U 24. tjednu, srednja postotna promjena izračunatog LDL kolesterola od početka ispitivanja iznosila je $-48,3\%$ (95 %-tni interval pouzdanosti: od $-68,8\%$ do $-27,8\%$). Za rezultate djelotvornosti vidjeti Tablicu 3.

Tablica 3: Parametri lipida u 24. tjednu u pedijatrijskih bolesnika (od ≥ 5 do 11 godina) s HoFH-om koji primanju druge terapije za snižavanje lipida

	LDL-C	ApoB	Ne-HDL-C	TC	Lp(a)
Početna vrijednost (srednja vrijednost) (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
Postotna promjena od početka ispitivanja (95 % CI)	$-48,3$ ($-68,8$ do $-27,8$)	$-41,3$ ($-58,9$ do $-23,8$)	$-48,9$ ($-68,1$ do $-29,7$)	$-49,1$ ($-64,9$ do $-33,2$)	$-37,3$ ($-42,2$ do $-32,3$)

U 24. tjednu, smanjenje LDL kolesterola evinakumabom bilo je slično bez obzira na početne značajke, uključujući dob, spol, ograničenu aktivnost LDLR-a, istodobno liječenje aferezom lipoproteina i usporednim osnovnim lijekovima za snižavanje lipida (statin, ezetimib i lomitapid).

Ostala ispitivanja

Djelotvornost evinakumaba za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 mjeseci do manje od 5 godina predviđena je na temelju integriranog PK/PD modeliranja i simulacija (vidjeti dio 5.2). Predviđa se da će pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 mjeseci do manje od 5 godina koji primaju evinakumab u dozi od 15 mg/kg svaka 4 tjedna imati sličnu ili višu postotnu promjenu LDL kolesterola u 24. tjednu u usporedbi s odraslima koji su postigli plato pri višim apsolutnim koncentracijama LDL kolesterola u 24. tjednu.

Osim toga, dostupni su podaci za 5 pacijenata u dobi od ≥ 1 do 5 godina s HoFH-om koji su primali evinakumab putem milosrdne primjene. Propisana doza bila je 15 mg/kg evinakumaba svaka 4 tjedna, ista kao i u starije djece i odraslih. Primjena evinakumaba pokazala je klinički značajno smanjenje LDL kolesterola u skladu s onim zabilježenim u bolesnika u dobi od ≥ 5 godina u kliničkim ispitivanjima. Prednosti su uključivale smanjenje LDL kolesterola od $37,1\%$ u 90. tjednu u jednog od bolesnika kod kojih je učestalost plazmafereze bila smanjena tijekom razdoblja liječenja, te smanjenja od $43,1\%$ u 72. tjednu, $66,3\%$ u 62. tjednu, $77,3\%$ u 16. tjednu, odnosno $75,0\%$ u 12. tjednu u drugih bolesnika. Ksantomi su potpuno nestali u bolesnika kod kojeg je učestalost plazmafereze bila smanjena, nakon približno 1 godine liječenja evinakumabom.

Ovaj lijek odobren je u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U bolesnika s HoFH-om, evinakumab se primjenjuje intravenski. Na temelju modeliranja populacijske farmakokinetike, na kraju infuzije u stanju dinamičke ravnoteže, srednja vrijednost $\pm$ SD $C_{\max}$ iznosi 681 ± 185 mg/l u odraslih bolesnika nakon doze od 15 mg/kg primijenjene svaka 4 tjedna. Omjer akumulacije je približno 2. Srednja vrijednost $\pm$ SD najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi $230 \pm 81,3$ mg/l u odraslih bolesnika.

Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže procijenjen analizom populacijske farmakokinetike iznosio je za tipičnog pojedinca tjelesne težine 72 kg približno 4,9 l u odraslih bolesnika, što ukazuje na to da se evinakumab primarno distribuira u krvožilni sustav.

Biotransformacija

Nisu provedena posebna ispitivanja metabolizma jer je evinakumab protein. Budući da je evinakumab ljudsko IgG4 monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se razgraditi na male peptide i aminokiseline kataboličkim putevima na isti način kao i endogeni IgG.

Eliminacija

Eliminacija evinakumaba posredovana je paralelnim linearnim i nelinearnim putevima. Kod većih koncentracija eliminacija evinakumaba primarno se provodi nesaturabilnim proteolitičkim putem, dok kod manjih koncentracija prevladava nelinearna saturabilna eliminacija posredovana ANGPTL3 ciljnim mjestom. Poluvijek eliminacije funkcija je koncentracija evinakumaba u serumu i nije konstanta.

Nakon zadnje doze u stanju dinamičke ravnoteže od 15 mg/kg primijenjene intravenski svaka 4 tjedna, medijan vremena potrebnog da se koncentracije evinakumaba smanje ispod donje granice detekcije (78 ng/ml) iznosi približno 21 tjedan.

Linearnost/nelinearnost

Zbog nelinearnog klirensa povećanje je bilo malo veće nego proporcionalno dozi, uz povećanje od 4,3 puta u području ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže ($AUC_{tau,ss}$) za trostruko povećanje doze, s 5 mg/kg na 15 mg/kg, primijenjene intravenski svaka 4 tjedna.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Farmakodinamički učinak evinakumaba na snižavanje LDL kolesterola nije izravan i posredovan je vezanjem na ANGPTL3. Koncentracija ukupnog ANGPTL3 povećava se od početne vrijednosti kod primjene evinakumaba i porast dolazi do platoa kada se približi zasićenje ciljne molekule. Kada je došlo do zasićenja ciljne molekule, ne očekuje se da će daljnje povećanje koncentracija evinakumaba dovesti do daljnjeg smanjenja razina LDL kolesterola.

Posebne populacije

Analiza populacijske farmakokinetike provedena na podacima dobivenim od 183 zdrava odrasla ispitanika i 139 bolesnika s HoFH-om ukazuje na to da sljedeći čimbenici nemaju klinički značajan učinak na izloženost evinakumabu: dob (od 12 do 75 godina), spol, tjelesna težina (od 42 do 152 kg), rasa. Ne čini se da je afereza značajno utjecala na farmakokinetiku evinakumaba.

Pedijatrijska populacija

Bilo je 14 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s HoFH-om koji su primali evinakumab u dozi od 15 mg/kg i.v. svaka 4 tjedna; najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže i maksimalne koncentracije općenito su bile unutar raspona onih u odraslih bolesnika. Srednja vrijednost C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže bila je 566 ± 206 mg/l u bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina s HoFH-om.

Za 20 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina s HoFH-om koji su primali evinakumab u dozi od 15 mg/kg i.v. svaka 4 tjedna, srednja vrijednost (SD) najniže koncentracije evinakumaba u stanju dinamičke ravnoteže na temelju analiza populacijske farmakokinetike iznosila je $160 \pm 57,6$ mg/l, a srednja

vrijednost (SD) $C_{\max}$ u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je $419 \pm 99,4$ mg/l u bolesnika u dobi od 5 do 11 godina s HoFH-om.

Farmakokinetika evinakumaba u pedijatrijskih bolesnika s HoFH-om mlađih od 5 godina predviđena je iz analize ekstrapolacije temeljene na modelu. U ovoj analizi korišteni su modeliranje i simulacije populacijske farmakokinetike na temelju prethodno zabilježenih podataka u starije djece, adolescenata i odraslih, zajedno s pretpostavkama o biološkom razvoju i patofiziološkim okolnostima u mlađe djece s HoFH-om. Predviđene srednje vrijednosti najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže i srednje vrijednosti omjera nakupljanja u bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 5 godina bile su niže, ali unutar raspona predviđenih za bolesnike u dobi od 5 godina i starije. Predviđena srednja vrijednost maksimalne koncentracije u stanju ravnoteže bila je 499 ± 185 mg/l za bolesnike u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine i 513 ± 179 mg/l za bolesnike u dobi od 2 do manje od 5 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne očekuje se značajna eliminacija evinakumaba putem bubrega. Zabilježene najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bile su usporedive među bolesnicima s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Nisu dostupni podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Ne očekuje se značajna eliminacija evinakumaba putem jetre. Nisu dostupni podaci u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci, uključujući ispitivanja juvenilne toksičnosti, ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti i genotoksičnosti s evinakumabom. Ne očekuje se da će monoklonska protutijela izmijeniti DNA ili kromosome.

Reproduktivna toksičnost

Nisu zabilježeni učinci na surogatne markere plodnosti u muškim i ženskim reproduktivnim organima tijekom 6-mjesečnog ispitivanja kronične toksičnosti na spolno zreli makaki majmunima. U ispitivanjima reprodukcije u životinja evinakumab se supkutano primjenjivao u skotnih ženki kunića svaka 3 dana, od 7. dana do 19. dana gestacije tijekom organogeneze. Toksičnost za majku (prerana neonatalna smrt, gubitak fetusa i/ili prerani okot) zabilježena je kod svih doza te su zabilježeni nalazi fetusa koji ukazuju na toksičnost (malformacije mekog tkiva i skeleta) kod svih doza osim najniže doze (1 mg/kg). Srednja vrijednost sistemske izloženosti izmjerene tijekom gestacijskog razdoblja u kunića bila je ispod razine izmjerene kod primjene maksimalne preporučene doze za ljude od 15 mg/kg svaka 4 tjedna. Budući da se profil lipida kunića značajno razlikuje od ljudskog, osobito tijekom trudnoće, klinički je značaj ovih rezultata neizvjestan.

Nije bilo učinaka na embriofetalni razvoj kada su štakori supkutano primili evinakumab svaka 3 dana, od 6. do 18. dana gestacije tijekom organogeneze. Srednja vrijednost sistemske izloženosti izmjerene tijekom gestacijskog razdoblja u štakora bila je ispod razine izmjerene kod primjene maksimalne preporučene doze za ljude od 15 mg/kg svaka 4 tjedna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

prolin
argininklorid
histidinklorid hidrat
polisorbat 80
histidin
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Nakon razrjeđivanja

S mikrobiološkog stanovišta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika.

Ako se razrijeđena otopina ne primijeni odmah, može se privremeno čuvati:

- u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C pri čemu ne smije proći više od 24 sata od vremena pripreme infuzije do kraja infuzije
- ili
- na sobnoj temperaturi do 25 °C pri čemu ne smije proći više od 6 sati od vremena pripreme infuzije do kraja infuzije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Ne tresti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica (staklo tip 1) od 3 ml s 2,3 ml koncentrata, sa sivim obloženim klorobutilnim čepom i zaštitnim zatvaračem s *flip-off* kapicom, koja sadrži 345 mg evinakumaba.
Veličina pakiranja od 1 bočice.

Prozirna staklena bočica (staklo tip 1) od 20 ml s 8 ml koncentrata, sa sivim obloženim klorobutilnim čepom i zaštitnim zatvaračem s *flip-off* kapicom, koja sadrži 1200 mg evinakumaba.
Veličina pakiranja od 1 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema otopine

Evkeeza se isporučuje samo u bočici za jednokratnu uporabu. Tijekom pripreme i rekonstitucije potrebno je primjenjivati isključivo aseptičku tehniku.

- Prije primjene, lijek treba vizualno pregledati kako bi se isključila zamućenost, promjena boje ili prisutnost čestica.
- Bacite bočicu ako je otopina zamućena, promijenila je boju ili sadrži čestice.
- Ne tresite bočicu.
- Izvucite odgovarajući volumen evinakumaba iz bočice(a) ovisno o tjelesnoj težini bolesnika i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili dekstroze od 50 mg/ml (5 %) za infuziju. Promiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem.
- Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 0,5 mg/ml i 20 mg/ml.
- Ne zamrzavajte i ne tresite otopinu.
- Bacite neiskorišteni dio koji je preostao u bočici.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Sjedinjene Američke Države

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se ocijenili dugoročni sigurnosni ishodi u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (HoFH) liječenih evinakumabom, kao i učestalost i ishodi trudnoća u bolesnica s HoFH-om liječenih evinakumabom te kako bi se u bolesnika s HoFH-om liječenih evinakumabom koji su podvrgnuti metodama oslikavanja srca procijenilo napredovanje aterosklerotskog procesa tijekom vremena, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti ispitivanje i dostaviti rezultate ispitivanja na temelju podataka iz registra bolesnika s HoFH-om.	Godišnja izvješća o ispitivanju podnosit će se uz ponovljeno godišnje ocjenjivanje.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA**

1. NAZIV LIJEKA

Evkeeza 150 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
evinakumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 150 mg evinakumaba.
Jedna bočica od 2,3 ml koncentrata sadrži 345 mg evinakumaba.
Jedna bočica od 8 ml koncentrata sadrži 1200 mg evinakumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: prolin, argininklorid, histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80 i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

345 mg/2,3 ml
1200 mg/8 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Ne tresti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlin

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1551/001

EU/1/21/1551/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Evkeeza 150 mg/ml sterilni koncentrat
evinakumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

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

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Evkeeza 150 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju evinakumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Evkeeza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Evkeeza
3. Kako se daje Evkeeza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Evkeeza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Evkeeza i za što se koristi

Što je Evkeeza

Evkeeza sadrži djelatnu tvar evinakumab. To je vrsta lijeka koji se naziva „monoklonsko protutijelo“. Monoklonska protutijela su bjelančevine koje se vežu na druge tvari u tijelu.

Za što se Evkeeza koristi

Evkeeza se koristi za liječenje odraslih osoba i djece u dobi od 6 i više mjeseci s vrlo visokim kolesterolom uzrokovanim stanjem poznatim pod nazivom „homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija“. Lijek Evkeeza primjenjuje se uz dijetu s niskim unosom masti i drugim lijekovima kako bi snizio razine kolesterola.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija je nasljedna i obično se nasljeđuje i od oca i majke.

Osobe s tom bolešću imaju izrazito visoke razine LDL kolesterola („lošeg kolesterola“) od rođenja. Tako visoke razine LDL kolesterola mogu dovesti do srčanog udara, bolesti srčanog zaliska ili drugih problema u ranoj dobi.

Kako Evkeeza djeluje?

Evinakumab, djelatna tvar u lijeku Evkeeza, veže se na bjelančevinu u tijelu poznatu pod nazivom ANGPTL3 i blokira njezin učinak. ANGPTL3 je uključen u kontroliranje proizvodnje kolesterola te se blokiranjem njegovog učinka smanjuje proizvodnja kolesterola. Na taj način Evkeeza može sniziti razine LDL kolesterola u krvi i tako spriječiti probleme koje uzrokuju visoke razine LDL kolesterola.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Evkeeza

Ne smijete primati lijek Evkeeza:

- ako ste alergični na evinakumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Evkeeza.

Pripazite na ozbiljne nuspojave

Evkeeza može izazvati ozbiljne alergijske reakcije.

- Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete bilo koji od simptoma teške alergijske reakcije. Simptomi su navedeni u dijelu 4. „Ozbiljne nuspojave“.

Djeca

Ne preporučuje se primjena lijeka Evkeeza u djece mlađe od 6 mjeseci jer još nema dovoljno podataka o njegovoj primjeni u toj skupini bolesnika.

Drugi lijekovi i Evkeeza

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i kontracepcija

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Evkeeza može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Evkeeza.

Ako možete zatrudnjeti, trebate koristiti učinkovitu kontracepciju kako biste izbjegli trudnoću.

- Koristite učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Evkeeza i
- koristite učinkovitu kontracepciju najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Evkeeza.

Obratite se svom liječniku za savjet o najboljoj metodi kontracepcije za Vas u to vrijeme.

Dojenje

- Ako dojite ili planirate dojit, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.
- Nije poznato izlučuje li se lijek Evkeeza u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Evkeeza može uzrokovati omaglicu i umor te može utjecati na Vašu sposobnost vožnje biciklom, upravljanja vozilima ili rada s alatima ili strojevima. Ako mislite da imate navedene simptome, nemojte voziti bicikl, upravljati vozilom ili raditi sa strojevima i alatima te obavijestite svog liječnika (pogledajte dio 4.).

Evkeeza sadrži prolin

Ovaj lijek sadrži 30 mg prolina u jednom ml. Prolin može naškoditi bolesnicima s hiperprolinemijom, rijetkim genetskim poremećajem kod kojeg se prolin nakuplja u tijelu. Ako Vi (ili Vaše dijete) bolujete od hiperprolinemije, nemojte uzimati ovaj lijek osim ako Vam je to preporučio liječnik.

Evkeeza sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 1 mg polisorbata 80 u jednom ml. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi (ili Vaše dijete) imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se daje Evkeeza

Koliko ćete lijeka Evkeeza primiti

Vaš će liječnik odlučiti o količini lijeka koju ćete primiti. Količina će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini.

- Preporučena doza je 15 miligrama po kilogramu tjelesne težine.
- Primit ćete lijek otprilike jednom mjesečno.

Kako se daje Evkeeza

Lijek Evkeeza obično daje liječnik ili medicinska sestra. Primjenjuje se ukapavanjem (dripom) u venu (intravenskom infuzijom) u trajanju od 60 minuta.

Ako propustite dozu lijeka Evkeeza

Ako ste propustili termin za primanje lijeka Evkeeza, obratite se što prije svom liječniku ili medicinskoj sestri.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Teške alergijske reakcije (manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete bilo koji od sljedećih simptoma teške alergijske reakcije (anafilaktička reakcija). Ukapavanje (drip) će odmah biti prekinuto te ćete možda trebati uzeti druge lijekove kako bi se reakcija stavila pod kontrolu:

- oticanje – uglavnom usana, jezika ili grla što otežava gutanje ili disanje
- problemi s disanjem ili piskanje
- osjećaj omaglice ili nesvjestice
- osip, koprivnjača
- svrbež.

Druge nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- simptomi obične prehlade, kao što je curenje nosa (nazofaringitis).

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- osjećaj omaglice
- grlobolja ili sinusna infekcija (infekcija gornjih dišnih puteva)
- mučnina
- bol u trbuhu
- zatvor
- bol u leđima
- bol u šakama ili stopalima (bol u udovima)
- simptomi gripe
- osjećaj umora ili iscrpljenosti (astenija)
- reakcija na infuziju, kao što je svrbež na mjestu gdje je primijenjeno ukapavanje (drip).

Dodatne nuspojave u djece u dobi od 5 do 11 godina

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj umora.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Evkeeza

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati. Ne tresti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen, da je promijenio boju ili sadrži čestice.

Nemojte čuvati neupotrijebljeni dio otopine za infuziju za ponovnu primjenu. Neupotrijebljeni dio otopine za infuziju ne smije se ponovno primijeniti i treba se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Evkeeza sadrži

- Djelatna tvar je evinakumab.

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 150 mg evinakumaba.

Jedna bočica sadrži ili 345 mg evinakumaba u 2,3 ml koncentrata ili 1200 mg evinakumaba u 8 ml koncentrata.

- Drugi sastojci su prolin, argininklorid, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, histidin i voda za injekcije.

Kako Evkeeza izgleda i sadržaj pakiranja

Evkeeza koncentrat za otopinu za infuziju bistra je do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina.

Dostupan je u pakiranjima koja sadrže ili 1 staklenu bočicu s 2,3 ml koncentrata ili 1 staklenu bočicu s 8 ml koncentrata.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlin

Njemačka

Proizvođač

Ultragenyx Netherlands B. V.

Evert van de Beekstraat 1, Unit 104

1118 CL Schiphol

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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)

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <mjesec godina>

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za primjenu

Priprema otopine

Evkeeza se isporučuje samo za jednokratnu uporabu. Tijekom pripreme i rekonstitucije potrebno je primjenjivati isključivo aseptičku tehniku.

- Prije primjene, lijek treba vizualno pregledati kako bi se isključila zamućenost, promjena boje ili prisutnost čestica.
- Bacite bočicu ako je otopina zamućena, promijenila je boju ili sadrži čestice.
- Ne tresite bočicu.
- Izvucite odgovarajući volumen evinakumaba iz bočice(a) ovisno o tjelesnoj težini bolesnika i prenesite ga u vrećicu za intravensku infuziju koja sadrži otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili dekstroze od 50 mg/ml (5 %) za infuziju. Promiješajte razrijeđenu otopinu laganim preokretanjem.
- Konačna koncentracija razrijeđene otopine treba biti između 0,5 mg/ml i 20 mg/ml.
- Ne zamrzavajte i ne tresite otopinu.
- Bacite neiskorišteni dio koji je preostao u bočici.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Nakon razrijeđivanja

Razrijeđenu otopinu, kada je pripremljena, treba primijeniti odmah. Ako se razrijeđena otopina ne primijeni odmah, može se privremeno čuvati:

- u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C pri čemu ne smije proći više od 24 sata od vremena pripreme infuzije do kraja infuzije
- ili
- na sobnoj temperaturi do 25 °C pri čemu ne smije proći više od 6 sati od vremena pripreme infuzije do kraja infuzije.

Primjena

- Ako se čuva u hladnjaku, otopinu treba prije primjene ostaviti da se izjednači sa sobnom temperaturom (do 25 °C).
- Evinakumab treba primijeniti intravenskom infuzijom tijekom 60 minuta putem intravenske linije koja sadrži sterilni, ugrađeni ili pričvršćeni filter s porama od 0,2 do 5 mikrona. Nemojte primjenjivati evinakumab brzom intravenskom injekcijom niti u obliku bolus injekcije.
- Nemojte miješati druge lijekove s evinakumabom ili ih istodobno primjenjivati putem iste infuzijske linije.

Brzina infuzije može se smanjiti te infuzija privremeno ili trajno prekinuti ako se u bolesnika pojave bilo kakvi znakovi nuspojava, uključujući simptome povezane s infuzijom.