

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evkeeza 150 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg evinakumabot tartalmaz milliliterenként.

345 mg evinakumabot tartalmaz a 2,3 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

1200 mg evinakumabot tartalmaz a 8 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Az evinakumabot kínai hörcsög ovariumsejtekben állítják elő rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy kissé opálos, színtelen–halványsárga steril oldat, 6,0 pH-értékkel és körülbelül 500 mmol/kg ozmolalitással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Evkeeza étrend és más alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterinszint- (LDL-C) csökkentő terápiák kiegészítéseként javallott homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában (HoFH) szenvedő felnőttek és legalább 6 hónapos gyermekek és serdülők kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az evinakumab-kezelés megkezdése előtt a betegnek optimális LDLC-csökkentő kezelési protokoll szerinti kezelést kell kapnia.

Az evinakumab-kezelést a zsíryanagcserezavarok kezelésében tapasztalt orvosnak kell elkezdenie és ellenőriznie.

Adagolás

A készítmény ajánlott dózisa 15 mg/ttkg intravénás infúzióban, 60 perc alatt beadva, havonta egyszer (4 hetente).

Kimaradt dózis

Amennyiben egy dózis kimarad, a lehető leghamarabb alkalmazni kell. Ezt követően az evinakumab-kezelést az utolsó dózis napjától számítva havonta kell ütemezni.

Idősek (≥ 65 év)

Nem szükséges a dózis módosítása idős betegek esetén (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Nem szükséges a dózis módosítása veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Nem szükséges a dózis módosítása májelégtelenségben szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Nem szükséges a dózis módosítása 6 hónap és betöltött 18 év közötti korú gyermekek és serdülők esetén (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont). Az Evkeeza biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Evkeeza kizárólag intravénás infúziós beadásra szolgál.

Az Evkeeza a lipoprotein apheresistől függetlenül alkalmazható.

Alkalmazás

- Ha hűtve van, hagyni kell, hogy az oldat alkalmazás előtt elérje a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C).
- Az evinakumabot 60 perc alatt, intravénás infúzióban kell alkalmazni steril, 0,2 mikron–5 mikron méretű in-line vagy kiegészítő szűrővel ellátott intravénás szereléken keresztül. Az evinakumabot nem szabad intravénás lökés vagy bolus adag formájában alkalmazni.
- Az evinakumabot nem szabad más gyógyszerekkel keverni, és nem szabad más gyógyszerekkel egyidejűleg ugyanazon az infúziós szereléken keresztül beadni.

Az infúzió sebessége csökkenthető, a beadás felfüggeszthető vagy leállítható, ha a beteg bármilyen mellékhatás jelét mutatja, ideértve az infúziós reakciókat (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasítások lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenységi és infúziós reakciók

Az evinakumabbal kapcsolatban túlérzékenységi reakciókról, többek közt anaphylaxiáról és infúziós reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). Amennyiben súlyos túlérzékenység vagy súlyos infúziós reakció jelei vagy tünetei fordulnak elő, hagyja abba az evinakumab-kezelést, kezelje a beteget az ellátási gyakorlat szerint, és ellenőrizze a beteg állapotát a jelek és tünetek megszűnéséig.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 30 mg prolint tartalmaz milliliterenként. A prolin ártalmas lehet I-es vagy II-es típusú hiperprolinémiában szenvedő betegek esetében.

Ez a gyógyszer 1 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Nem figyeltek meg interakciós mechanizmusokat az evinakumab és más lipidszintcsökkentő gyógyszerek között.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az evinakumab-kezelés során és az utolsó evinakumab-dózis beadását követően legalább 5 hónapig.

Terhesség

Az evinakumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a humán IgG antitestek átjutnak a placentán; ezért fennáll a lehetősége annak, hogy az evinakumab átjut az anya szervezetéből a fejlődő magzathoz. Az evinakumab magzati károsodást okozhat, ha terhes nőnek adják, és nem javasolt terhesség alatt, illetve olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást, kivéve, ha az előnyök a beteg szempontjából meghaladják az esetleges kockázatot a magzat szempontjából.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az evinakumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismert, hogy a humán IgG antitestek a születés utáni első néhány napban kiválasztódnak az anyatejbe, majd röviddel azt követően koncentrációjuk lecsökken az anyatejben; ebből következően az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni ezen rövid időszak alatt. Ezt követően az Evkeeza klinikailag indokolt esetben alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok az evinakumab termékenységre gyakorolt hatásáról. Állatkísérletek nem igazoltak káros hatásokat hím és nőtény termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Evkeeza kismértékben befolyásolhatja a kerékpározáshoz, a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Evkeeza alkalmazását követően szédülés, fáradtság és gyengeség jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban előforduló mellékhatások a nasopharyngitis (13,7%), az influenzaszerű betegség (7,7%), a szédülés (6,0%), a hátfájdalom (5,1%) és a hányinger (5,1%). A legsúlyosabb mellékhatás az anaphylaxia (0,9%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat az evinakumab-kezelés klinikai vizsgálataiban előforduló mellékhatásokat sorolja fel, amelyek 137 kezelt beteg (összesített kontrollos klinikai vizsgálatokból 117 HoFH-ban és tartós hypercholesterinaemiában szenvedő felnőtt és serdülőkorú beteg és az R1500-CL-17100 vizsgálatból 20, >5 – 11 éves HoFH-ban szenvedő gyermekkorú beteg) részvételével zajlottak. A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriáinként és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyógyszer-mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nasopharyngitis	Nagyon gyakori
	Felső légúti fertőzés	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxia	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Rhinorrhoea	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Gyakori
	Hasi fájdalom	Gyakori
	Obstipatio	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Hátfájás	Gyakori
	Végtagfájdalom	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség*	Nagyon gyakori
	Influenzaszerű betegség	Gyakori
	Asthenia	Gyakori
	Infúziós reakció	Gyakori
	Infúzió beadási helyén kialakuló reakciók	Gyakori

* Lásd alább a Gyermek és serdülők pontot

Kiválasztott mellékhatások leírása

Túlérzékenységi reakciók

Anaphylaxiáról egy evinakumabbal kezelt betegnél (0,9%) számoltak be (lásd 4.4 pont).

Infúziós reakciók

Infúziós reakciókról (pl. az infúzió beadási helyének viszketéséről) 9 evinakumabbal kezelt betegnél (7,7%) és 2 placebóval kezelt betegnél (3,7%) számoltak be.

Gyermekek és serdülők

A HoFH-ban szenvedő, 12–17 év közötti, 4 hetente 15 mg/ttkg intravénás evinakumabbal kezelt 14 gyermek- és serdülőkorú beteg körében megfigyelt biztonságossági profil megfelelt a felnőtt HoFH-betegek biztonságossági profiljának.

Az evinakumab biztonságosságát 20, ≥ 5 és 11 év közötti korú gyermekkorú betegnél mérték fel. Az evinakumab biztonságossági profilja ezeknél a betegeknél megfelelt a legalább 12 éves, felnőtt és gyermek- vagy serdülőkorú betegeknél megfigyelt biztonságossági profilnak, kiegészítve a kimerültség mellékhatással. Kimerültségről 3 (15%) betegnél számoltak be (lásd 5.1 pont).

Adatok állnak rendelkezésre 5, legalább 1 év és 5 év közötti korú betegről, akiket evinakumabbal kezelték engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazás (ún. „compassionate use”) keretei között. A kezelés

időtartama 12 hét és 90 hét között volt. A beérkezett biztonságossági adatok alapján nem merült fel új biztonságossági aggály (lásd 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az evinakumab-túladagolásnak nincs speciális kezelése. Túladagolás esetén tüneti kezelést kell alkalmazni, és szükség szerint szupportív intézkedéseket kell bevezetni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb lipidmódosító szerek, ATC kód: C10AX17

Hatásmechanizmus

Az evinakumab rekombináns humán monoklonális antitest, amely specifikusan kötődik az ANGPTL3 fehérjéhez, és gátolja azt. Az ANGPTL3 az angiopoietinszerű fehérjék családjának tagja, amely elsősorban a májban expresszálódik, és a zsírsanyagcsere szabályozásában játszik szerepet a lipoprotein-lipáz (LPL) és az endothelialis lipáz (EL) gátlása révén.

Az ANGPTL3 evinakumab által elért blokkolása csökkenti a TG-szintet az LPL aktivitásának ANGPTL3-gátlás alól való felszabadításával, illetve csökkenti a HDL-C-szintet az EL aktivitásának ANGPTL3-gátlás alól való felszabadításával. Az evinakumab az LDL-receptor (LDLR) jelenlététől függetlenül csökkenti az LDL-C-szintet a nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein (VLDL) feldolgozásának és a VLDL maradványainak LDL-képződés előtti clearance-ének EL-függő mechanizmus révén történő támogatásával.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Homozigóta familiaris hypercholesterinaemia (HoFH)

ELIPSE-HoFH vizsgálat

Ez egy multicentrikus, kettős vak, randomizált, placebokontrollos vizsgálat volt, amely az evinakumab hatásosságát és biztonságosságát értékelte placebóval összehasonlítva 65 HoFH-betegnél. A vizsgálat egy 24 hetes kettős vak kezelési időszakból és egy 24 hetes nyílt elrendezésű kezelési időszakból állt. A kettős vak kezelési időszakban 43 beteget randomizáltak 4 hetente 15 mg/kg intravénásan adagolt evinakumab adására, és 22 beteget placebo adására. A betegek egyéb lipidszint-csökkentő háttérterápiát kaptak (pl. sztatínok, ezetimib, PCSK9-inhibitor antitestek, lomitapid és lipoprotein apheresis). A HoFH diagnózisát genetikai vizsgálattal vagy a következő klinikai kritériumok jelenlétével állapították meg: > 500 mg/dl (13 mmol/l) kezletlen TC a kórtörténetben, vagy a 10 éves életkor előtt xanthomával együtt, vagy mindkét szülőnél igazolt > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) TC-szinttel együtt. A betegeket a mutációs státusztól függetlenül vonták be a vizsgálatba. A betegeket akkor tekintették null/null vagy negatív/negatív variánsokkal rendelkezőknek, ha a variánsok kevés LDLR funkciót eredményeztek, vagy nem eredményeztek maradvány LDLR funkciót; a null/null variánsok meghatározása: < 15% LDLR funkció *in vitro* assay-k alapján, a negatív/negatív variánsok meghatározása: korai terminációs kodonok, illesztési hely variációk, keretváltások, inszerciók/deléciók vagy másolatszám-variánsok vannak jelen. Ebben a vizsgálatban a betegek 32,3%-ának (65 betegből

21-nek) volt null/null variánsa, és a betegek 18,5%-ának (65 betegből 12-nek) volt negatív/negatív variánsa.

Az átlagos LDL-C-szint a kiinduláskor 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l) volt, a null/null variánsokat mutató betegek alcsoportjában 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l), a negatív/negatív variánsokat mutató betegek alcsoportjában 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). A kiinduláskor a betegek 93,8%-a kapott sztatinokat, 75,4% ezetimibet, 76,9%-a PCSK9-inhibitor antitesteket, 21,5%-a lomitapidot és 33,8%-a részesült lipoprotein apheresis-ben. Az átlagos életkor a kiinduláskor 42 év volt (tartomány: 12–75); a betegek 12,3%-a volt ≥ 65 éves; 53,8%-a nő, 73,8% fehér bőrű, 15,4% ázsiai, 3,1% fekete bőrű és 7,7% egyéb vagy nem közölték.

Az elsődleges hatásossági végpont az LDL-C-szint százalékos változása volt a kiindulástól a 24. hétre. A 24. héten az LS (legkisebb négyzetek módszerével számolt) átlagos kezelési különbség az evinakumab és a placebo között az LDL-C-szintnek a kiinduláshoz képest átlagos százalékos változásában -49,0% volt (95%-os CI: -65,0% – -33,1%; $p < 0,0001$). A hatásossági eredményeket a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat: Az evinakumab hatása a lipid paraméterekre HoFH-ban szenvedő betegek körében, ELIPSE-HoFH vizsgálat

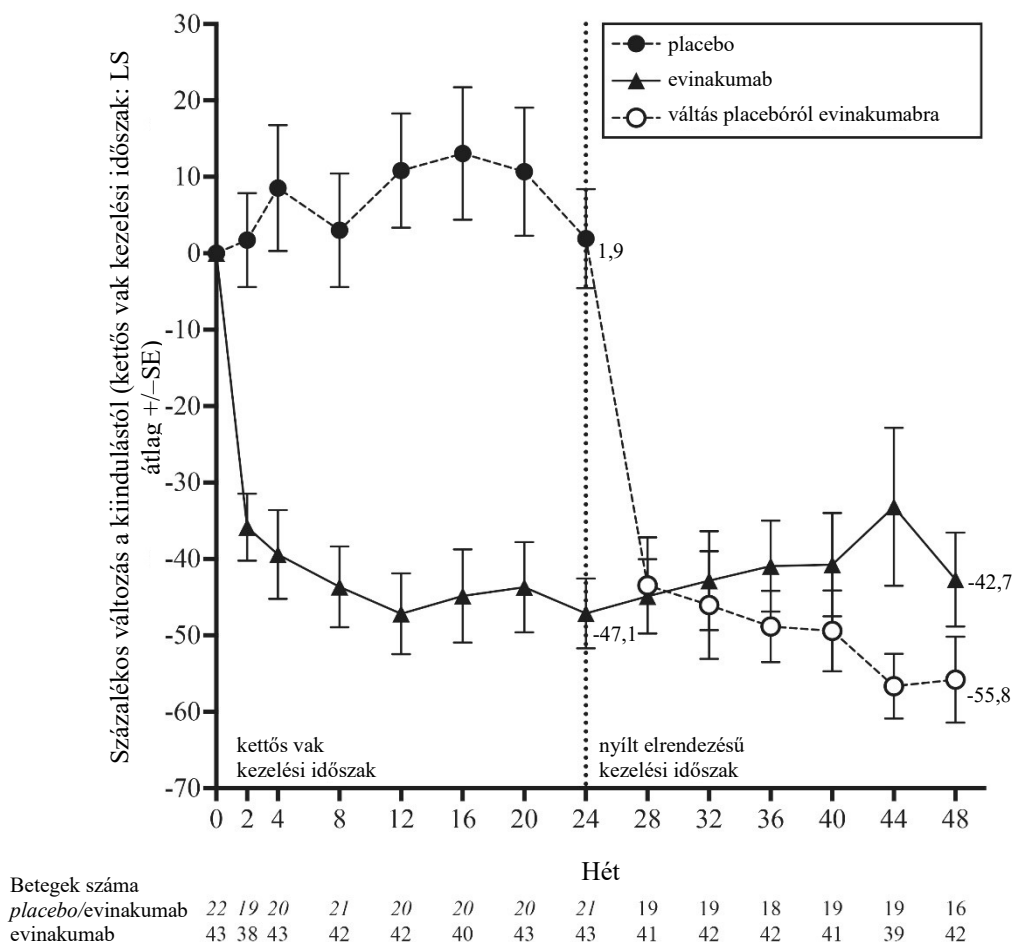
	Kiindulási érték (átlag), mmol/l (N = 65)	Az LS átlagos százalékos változása vagy változás a kiindulástól a 24. hétre		Eltérés a placebótól (95%-os CI)	P-érték
		evinakumab (N = 43)	placebo (N = 22)		
LDL-C (százalékos változás)	6,6	-47,1%	+1,9%	-49% (-65,0 – -33,1)	< 0,0001
LDL-C (abszolút változás) (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
Nem-HDL-C	7,2	-49,7%	+2,0%	-51,7% (-64,8 – -38,5)	< 0,0001
TC	8,3	-47,4%	+1,0%	-48,4% (-58,7 – -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0%	-4,6%	-50,4% (-65,6 – -35,2)	< 0,0001 ^a
HDL-C^b	1,2	-29,6%	+0,8%	-	-

^a nominális p-érték, mivel a TG nem fő másodlagos végpont

^b A 24. hétre az átlagos százalékos változás eredményei a biztonságossági populációban kapott tényleges kezelés (evinakumab, n = 44; placebo, n = 20) alapján kerülnek bemutatásra; nem áll rendelkezésre szakmai szabályoknak megfelelő statisztikai tesztelés a biztonságossági populációban

A kettős vak kezelési időszakot követően a 65 randomizált betegből 64, aki belépett a nyílt elrendezésű kezelési időszakba, evinakumabot kapott. Az LDL-C-szint átlagos százalékos változása a kiindulástól a 48. hétig -42,7% és -55,8% között mozgott. Az 1. ábra az LDL-C-szint átlagos százalékos változását mutatja a kiindulástól a kettős vak, illetve a megfigyelt átlagos százalékos változást a nyílt kezelési időszak esetében azoknál a betegeknél, akik a kettős vak kezelési időszakban evinakumabot vagy placebót kaptak.

1. ábra: Számított LDL-C LS átlagos százalékos változás az idő függvényében a kiindulástól a 24. hétig, illetve megfigyelt átlagos százalékos változás a 28. héttől a 48. hétig az ELIPSE-HoFH vizsgálatban



A 24. héten az LDL-C-szintnek az evinakumab mellett megfigyelt csökkenése hasonló volt a különböző előre meghatározott alcsoportokban, ideértve az életkort, a nemet, a null/null vagy negatív/negatív variánsokat, a lipoprotein apheresissel való egyidejű kezelést, illetve az egyidejű lipidszint-csökkentő háttér gyógyszereket is (sztatinok, ezetimib, PCSK9-inhibitor antitestek és lomitapid). Az evinakumabnak a kardiovaszkuláris morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását nem állapították meg.

ELIPSE-OLE vizsgálat

Ez egy többközpontú, nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálat volt, amelyben 116 HoFH-ban szenvedő beteg vett részt. A 24. héten 86 betegről származó adatok 43,6%-os LDL-C-szint-csökkenést mutattak 4 hetente alkalmazott, 15 mg/ttkg intravénás evinakumab-kezelést követően, a más lipidcsökkentő terápiákon (pl. sztatinok, ezetimib, PCSK9-gátló antitestek, lomitapid és lipoprotein-aferézis) felül. Az LDL-C-szint kiindulási szinthez viszonyított csökkenései konzisztensek voltak a 48. és a 96. héten; a számított LDL-C-szint átlagos százalékos változása a kiinduláshoz képest a 48. héten (n=95) -43,9%, a 96. héten (n=63) pedig -37,2% volt. A vizsgálatba a mutációs státusztól függetlenül vontak be betegeket, köztük null/nulla vagy negatív/negatív variánsokkal rendelkező betegeket is.

ELIPSE-HoFH

Az ELIPSE-HoFH vizsgálatban 1 serdülő kapott 4 hetente 15 mg/ttkg intravénás evinakumabot és 1 serdülő kapott placebót más lipidszint-csökkentő terápiák (pl. sztatinok, ezetimib, PCSK9-inhibitor antitestek és lipoprotein apheresis) kiegészítéseként. Mindkét beteg LDLR null/null variánsokat mutatott. A 24. héten az LDL-C-szint százalékos változása az evinakumab mellett -73,3%, placebo mellett +60% volt.

ELIPSE-OLE

Az ELIPSE-OLE vizsgálatban 14 gyermek- és serdülőkorú beteg 4 hetente 15 mg/ttkg intravénás evinakumabot kapott más lipidcsökkentő terápiák (pl. sztatinok, ezetimib, PCSK9-gátló antitestek és lipoprotein-aferézis) kiegészítéseként. Az ELIPSE-HoFH vizsgálat befejezése után két beteg lépett be és 12 beteg nem kapott korábban evinakumab-kezelést. Ezen serdülőkorú betegek átlagos kiindulási LDL-C értéke 300,4 mg/dl (7,88 mmol) volt. Az átlagéletkor 14,4 év volt (tartomány: 12–17 év), 64,3% fiú és 35,7% lány volt. Kiinduláskor minden beteg sztatin-kezelést, 71,4% ezetimibet, 42,9% PCSK9-gátlót, 64,3% lipoprotein-aferézist kapott. Négy (28,6%) betegnél null/nulla variánsok, és 4 (28,6%) betegnél negatív/negatív variánsok voltak az LDLR mutációkra. A 24. héten az LDL-C százalékos változása az evinakumab-kezelés mellett -55,4% (n=12) volt.

R1500-CL-17100-as vizsgálat

Ez egy multicentrikus, háromrészes, egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amely az evinakumab hatásosságát, biztonságosságát és tolerálhatóságát értékelte ≥ 5 és 11 év közötti, HoFH-ban szenvedő gyermekkorú betegeknél. A vizsgálat három részből állt: A., B. és C. részből. Az A. rész egyszeri dózisú, nyílt elrendezésű vizsgálat volt az intravénásan alkalmazott 15 mg/ttkg evinakumab-dózis biztonságosságának, farmakokinetikájának és farmakodinámiájának felmérésére 6, HoFH-ban szenvedő betegnél, amelyet 16 hetes megfigyelési időszak követett a vizsgálat hátralévő részében alkalmazott dózis meghatározásához. A B. rész egykaros, 24 hetes, nyílt elrendezésű kezelési időszak volt, amely a 4 hetente intravénásan alkalmazott 15 mg/ttkg-os dózisú evinakumab-kezelés hatásosságát és biztonságosságát értékelte 14, HoFH-ban szenvedő betegnél. A C. rész az A. részből és a B. részből kiterjesztett vizsgálat volt, amely a 4 hetente, intravénásan alkalmazott 15 mg/ttkg-os dózisú evinakumab-kezelés hosszú távú biztonságosságát értékeli 20, HoFH-ban szenvedő betegnél. Ez 48 hetes kezelési időszakból és 24 hetes utánkövetési időszakból áll (folyamatban). A C. részbe a betegeket közvetlenül az A. részből vagy a B. részből vonták be.

A betegek lipidcsökkentő terápiák bármilyen kombinációját kapták, beleértve a maximálisan tolerált sztatinokat, ezetimibet, lomitapidot és lipoprotein aferézist.

A HoFH diagnózisát genetikai teszteléssel vagy a következő klinikai kritériumok fennállása alapján határozták meg: kezeletlen összkoleszterin (TC) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) és TG $< 7,8$ mmol/l (< 690 mg/dl) ÉS vagy tendinosus xantóma 10 éves kor előtt, vagy TC $> 6,47$ mmol/l (> 250 mg/dl) bizonyítottan mindkét szülőnél; LDL-C $> 3,36$ mmol/l (> 130 mg/dl); testtömeg ≥ 15 kg.

Összességében az A. részben és a B. részben részt vevő betegek esetében az átlagos LDL-C értéke a kiinduláskor 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl) volt.

Kiinduláskor a betegek 90%-a sztatin-kezelést, 95%-a ezetimibet, 60%-a lipoprotein-aferézist kapott.

A kiinduláskor az átlagéletkor 9,0 év volt (tartomány $\geq 5 - < 12$); 40% fiú és 60% lány; 70% fehér bőrű, 5% fekete bőrű, 10% ázsiai, 5% amerikai őslakos vagy alaszakai őslakos és 10% egyéb származású. Az átlagos testtömeg 37,9 kg, a testtömegindex (BMI) pedig 18,8 kg/m² volt.

A B. részben az elsődleges hatásossági végpont a számított LDL-C-érték százalékos változása volt a kiindulástól a 24. hétig. A 24. héten a számított LDL-C-érték átlagos százalékos változása a kiinduláshoz képest -48,3% volt (95%-os konfidencia-intervallum: -68,8%-tól -27,8%-ig). A hatásossági eredményeket lásd a 3. táblázatban.

3. táblázat: Lipidparaméterek HoFH-ban szenvedő, más lipidcsökkentő terápiákkal is kezelt (≥ 5–11 éves) gyermekeknél a 24. héten

	LDL-C	ApoB	Nem-HDL-C	TC	Lp(a)
Kiindulás (átlag) (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
Százalékos változás a kiinduláshoz képest (95%-os CI)	-48,3 (-68,8-től -27,8-ig)	-41,3 (-58,9-től -23,8-ig)	-48,9 (-68,1-től -29,7-ig)	-49,1 (-64,9-től -33,2-ig)	-37,3 (-42,2-től -32,3-ig)

A 24. héten az LDL-C-érték evinakumab-kezelés melletti csökkenése hasonló volt az eltérő kiindulási jellemzőkkel bírók között, beleértve az életkort, a nemet, a korlátozott LDLR aktivitást, a lipoprotein aferézissel történő egyidejű kezelést és az egyidejűleg alkalmazott lipidcsökkentő gyógyszeres háttérkezelést (sztatinok, ezetimib és lomitapid).

Egyéb vizsgálatok

Az evinakumab hatásosságát a 6 hónaposnál idősebb és 5 évesnél fiatalabb gyermekek esetében integrált PK/PD modellezés és szimulációk alapján jósolták meg (lásd az 5.2 pont). A 4 hetente 15 mg/ttkg evinakumabot kapó 6 hónaposnál idősebb és 5 évesnél fiatalabb gyermekeknél az előrejelzések szerint a 24. héten az LDL-C-szint százalékos változása hasonló vagy nagyobb mértékű lesz, mint a felnőtteknél, miközben a 24. héten magasabb abszolút LDL-C-koncentrációjú platót ér el.

Ezen túlmenően 5 fő, legalább 1 év és 5 év közötti korú, HoFH-ban szenvedő betegről állnak rendelkezésre adatok, akik engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazás (ún. „compassionate use”) keretei között evinakumabot kaptak. Az előírt dózis 15 mg/ttkg evinakumab volt 4 hetente, ugyanaz, mint amit idősebb gyermekek és felnőttek esetében alkalmaznak. Az evinakumab alkalmazása az LDL-C-szint klinikailag jelentős csökkenését mutatta, amely összhangban volt a klinikai vizsgálatokban a legalább 5 éves betegeknél megfigyelttel. Az előnyök közé tartozott az LDL-C-szint 37,1%-os csökkenése a 90. héten az egyik betegnél, akinél a plazmaferézis gyakoriságát a kezelési időszak alatt csökkentették, és 43,1%-os csökkenés a 72. héten, 66,3%-os csökkenés a 62. héten, 77,3%-os csökkenés a 16. héten, illetve 75,0%-os csökkenés a 12. héten a többi betegnél. A xanthómák teljesen megszűntek annál a betegnél, akinél a plazmaferézis gyakoriságát a körülbelül 1 éves evinakumab-kezelés után csökkentették.

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az evinakumabot intravénásan alkalmazzák HoFH-ban szenvedő betegeknél. Populációs PK modellezés alapján az infúzió beadásának végén dinamikus egyensúlyi állapotban az átlag $\pm$ SD $C_{\max}$ 681 $\pm$ 185 mg/l felnőtt betegeknél, 4 hetente adott 15 mg/ttkg dózis beadását követően. Az akkumulációs arány körülbelül 2. Az átlagos $\pm$ SD mélyponti dinamikus egyensúlyi (steady-state trough) koncentráció 230 $\pm$ 81,3 mg/l felnőtt betegeknél.

Eloszlás

A dinamikus egyensúlyi eloszlási térfogat, amelyet populációs PK analízis segítségével becsültek meg, egy 72 kg-os tipikus személynél, körülbelül 4,9 l volt felnőtt betegnél, ami azt jelzi, hogy az evinakumab elsősorban az érrendszerben oszlik el.

Biotranszformáció

Nem végeztek specifikus anyagcsere-vizsgálatokat, mert az evinakumab fehérje. Humán monoklonális IgG4 antitestként az evinakumab várhatóan katabolikus útvonalakon kisméretű peptidekre és aminosavakra bomlik, ugyanúgy, ahogy az endogén IgG.

Elimináció

Az evinakumab eliminációját párhuzamos, lineáris és nem lineáris útvonalak mediálják. Nagyobb koncentrációkban az evinakumab eliminációja elsősorban nem telíthető proteolitikus útvonalon történik, míg kisebb koncentrációkban a nem lineáris telíthető ANGPTL3 célpont-mediálta elimináció van túlsúlyban. Az eliminációs felezési idő a szérumban lévő evinakumab-koncentrációk függvénye, és nem állandó érték.

A 4 hetente intravénásan beadott, utolsó 15 mg/ttkg-os dózis dinamikus egyensúlyi állapotát követően az evinakumab koncentrációk alsó kimutathatósági határérték (78 ng/ml) alá csökkenésének medián ideje körülbelül 21 hét.

Linearitás/nem-linearitás

Nem-lineáris clearance miatt a dózissal arányos növekedésnél kissé magasabb növekedést figyeltek meg, a koncentráció-idő görbe alatti terület dinamikus egyensúlyi állapotban ($AUC_{tau,ss}$) történő 4,3-szoros emelkedésével a 4 hetente, intravénásan beadott 5 mg/ttkg-os dózissal 15 mg/ttkg-ra történő, háromszoros emelése esetén.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Az evinakumab farmakodinámiás hatása az LDL-C-szint csökkentésére közvetett, és az ANGPTL3 fehérjéhez kötődően keresztül mediálódik. Az összes ANGPTL3 koncentrációja az evinakumab alkalmazásakor emelkedik a kiindulástól, és az emelkedés eléri a platót, amikor a célzott telítettséget megközelíti. Amikor a célérték telítődik, az evinakumab koncentrációjának további emelkedése várhatóan nem eredményezi az LDL-C-szint további csökkenését.

Különleges betegcsoportok

Egy populációs PK analízis, amelyet 183 egészséges felnőtt résztvevőtől és 139, HoFH-ban szenvedő betegről származó adatokon végeztek, azt mutatja, hogy a következő tényezőknek nincs klinikailag jelentős hatása az evinakumab expozíciójára: életkor (5–75 év), nem, testtömeg (19,7–152 kg), rassz. Úgy tűnt, hogy az apheresis nem befolyásolja jelentősen az evinakumab farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

14, 12–17 éves korú HoFH-beteg kapott 4 hetente, intravénásan 15 mg/ttkg dózisban evinakumabot, a dinamikus egyensúlyi állapotú mélyponti és a maximális koncentrációk általában a felnőtt betegek jellemző tartományon belül voltak. Az átlagos dinamikus egyensúlyi állapot C_{max} 566 ± 206 mg/l volt 12 – < 18 éves, HoFH-ban szenvedő betegeknél.

Az 5–11 éves HoFH-ban szenvedő 20 beteg esetében, akik 4 hetente intravénásan 15 mg/ttkg dózisban kaptak evinakumabot, az átlagos (SD) dinamikus egyensúlyi állapotú mélyponti evinakumab-koncentráció a populációs PK elemzések alapján 160 ± 57,6 mg/l volt, az átlagos (SD) dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} pedig 419 ± 99,4 mg/l volt 5–11 éves, HoFH-ban szenvedő betegeknél.

Az evinakumab farmakokinetikáját 5 évesnél fiatalabb, HoFH-ban szenvedő gyermekek esetében modellalapú extrapolációs elemzéssel jósolták meg. Ez az elemzés populációs PK-modellezést és szimulációkat alkalmazott, amelyek az idősebb gyermekek, serdülők és felnőttek esetében korábban megfigyelt adatokon, valamint a HoFH-ban szenvedő fiatalabb gyermekek biológiai fejlődésére és patofiziológiás körülményeire vonatkozó feltételezéseken alapultak. A 6 hónaposnál idősebb és 5 évesnél fiatalabb betegeknek az előrejelzett átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú mélyponti koncentrációk és átlagos akkumulációs arányok alacsonyabbak voltak, azonban az 5 éves és idősebb betegeknek előrejelzett tartományokon belül. A 6 hónaposnál idősebb és 2 évesnél fiatalabb betegek esetében az előrejelzett átlagos dinamikus egyensúlyi maximális koncentráció 499 ± 185 mg/l, a 2 évesnél idősebb és 5 évesnél fiatalabb betegek esetében pedig 513 ± 179 mg/l volt.

Vesekárosodás

Az evinakumab várhatóan nem eliminálódik jelentős mértékben a vesén keresztül. A dinamikus egyensúlyi állapotban megfigyelt mélyponti koncentrációk hasonlóak voltak az enyhe és a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek, illetve a normális vesefunkciójú betegek körében. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem állnak rendelkezésre adatok.

Májkárosodás

Az evinakumab várhatóan nem eliminálódik jelentős mértékben a májon keresztül. Májkárosodásban szenvedő betegek körében nem állnak rendelkezésre adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok (a juvenilis toxicitási vizsgálatokat is ideértve) azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Karcinogenitás és mutagenitás

Nem végeztek karcinogenitási és genotoxicitási vizsgálatokat az evinakumabbal. A monoklonális antitestek várhatóan nem módosítják a DNS-t vagy a kromoszómákat.

Reproduktív toxicitás

Nem figyeltek meg a termékenység helyettesítő markereire gyakorolt hatást a hím és nőstény reprodukciós szervekben egy nemileg érett makákókkal végzett 6 hónapos krónikus toxikológiai vizsgálatban. Reprodukciós állatkísérletekben az evinakumabot subcutan alkalmazták vemhes nyulaknál a 7. gesztációs naptól a 19. gesztációs napig 3 naponta, az organogenezis során. Valamennyi dózisonál megfigyeltek anyai toxicitást (korai újszülöttkori halált, a magzat elvesztését és/vagy korai kezdetű ellést) és a legkisebb dózist (1 mg/ttkg) kivéve valamennyi dózisonál megfigyeltek magzati eltéréseket (lágyszöveti és csontrendszeri rendellenességeket). A gesztációs időszak alatt mért átlagos szisztémás expozíció nyulaknál alacsonyabb volt, mint amit a maximális javasolt humán dózisonál, 4 hetente 15 mg/ttkg-nál mértek. Mivel a nyulak lipidprofilja jelentősen eltér az emberekéétől, különösen vemhesség alatt, ezen eredmények klinikai relevanciája bizonytalan.

Nem volt hatással az embrio-foetalis fejlődésre, amikor patkányoknál subcutan alkalmaztak evinakumabot a 6. gesztációs naptól a 18. gesztációs napig 3 naponta, az organogenezis során. A gesztációs időszak alatt mért átlagos szisztémás expozíció patkányoknál alacsonyabb volt, mint amit a maximális javasolt humán dózisonál, 4 hetente 15 mg/ttkg-nál mértek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

prolin
arginin-hidroklorid
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
poliszorbát 80
hisztidin
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év

Hígítás után

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelőssége, hogy alkalmazás előtt kövesse a felbontás utánra meghatározott a tárolási időket és körülményeket.

Amennyiben a felhígított oldatot nem alkalmazzák azonnal, átmenetileg tárolható vagy:

- 2 °C és 8 °C között hűtőszekrényben, az infúzió elkészítésének idejétől az infúzió beadásának végéig számítva legfeljebb 24 óráig;
- vagy
- szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on az infúzió elkészítésének idejétől az infúzió beadásának végéig számítva legfeljebb 6 óráig.

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üveg

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Nem fagyasztható!

Ne rázza fel!

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

2,3 ml koncentrátumot tartalmazó, szürke, bevonatos klór-butil dugóval és lepattintható gombos zárókupakkal ellátott 3 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg, amely 345 mg evinakumabot tartalmaz.

A kiszerelés 1 db injekciós üveget tartalmaz.

8 ml koncentrátumot tartalmazó, szürke, bevonatos klór-butil dugóval és lepattintható gombos zárókupakkal ellátott 20 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg, amely 1200 mg evinakumabot tartalmaz.

A kiszerelés 1 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az oldat elkészítése

Az Evkeeza kizárólag egyszeri felhasználásra szánt injekciós üvegben kapható. Előkészítés és feloldás során szigorúan aseptikus technika alkalmazandó.

- Alkalmazás előtt tekintse meg a gyógyszert, és vizsgálja meg, hogy nem zavaros-e, nem színeződött-e el, és nincsenek-e benne látható részecskék.
- Semmisítse meg a bontatlan injekciós üveget, ha az oldat zavaros vagy elszíneződött, vagy ha látható részecskéket tartalmaz.
- Ne rázza fel az injekciós üveget.
- A beteg testtömege alapján számított szükséges mennyiségű evinakumabot szívja fel az injekciós üveg(ek)ből, és vigye át egy 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot vagy 50 mg/ml-es (5%-os) dextróz infúziós oldatot tartalmazó intravénás infúziós zsákba. Óvatos forgatással keverje össze a hígított oldatot.
 - 45 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek esetében az intravénás infúziós zsák legfeljebb 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot vagy 50 mg/ml-es (5%) dextróz-oldatot tartalmazhat.
 - A 26 kg és 44 kg testtömegű betegek esetében az intravénás infúziós zsák legfeljebb 150 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot vagy 50 mg/ml-es (5%) dextróz-oldatot tartalmazhat.
 - A 3 kg és 25 kg közötti testtömegű betegek esetében az intravénás infúziós zsák legfeljebb 5 ml/ttkg térfogatot tartalmazhat. A 3 kg és 25 kg közötti testtömegű betegek esetében a megfelelő térfogat legyen 15 ml és 125 ml között, amely 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot vagy 50 mg/ml-es (5%) dextróz-oldatot tartalmazhat, legfeljebb 5 ml/ttkg/óra sebességgel adagolva.
- Ne fagyassza le és ne rázza fel az oldatot.
- Semmisítse meg az injekciós üvegben maradt részt.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. június 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2026. február 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): homozigóta familiaris hypercholesterinaemiában (HoFH) szenvedő, evinakumabbal kezelt betegeknél a hosszú távú biztonságossági kimenetek értékeléséhez, valamint evinakumabbal kezelt, HoFH-ban szenvedő nőknél a jelentett terhességek gyakoriságának és kimenetelének az értékeléséhez, valamint HoFH-ban szenvedő, evinakumabbal kezelt és szív képalkotó vizsgálatán áteső betegeknél az atherosclerosis alakulásának időbeli értékeléséhez a forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy vizsgálatot a HoFH-ban szenvedő betegek regiszterének alapján, és a vizsgálat eredményét be kell nyújtania.	Az éves vizsgálati jelentés az éves újraértékeléssel együtt kerül benyújtásra.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evkeeza 150 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
evinakumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

150 mg of evinakumabot tartalmaz milliliterenként.
345 mg evinakumabot tartalmaz a 2,3 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
1200 mg evinakumabot tartalmaz a 8 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: prolin, arginin-hidroklorid, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

345 mg/2,3 ml
1200 mg/8 ml
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Nem fagyasztható!

Ne rázza fel!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlin

Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1551/001

EU/1/21/1551/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Evkeeza 150 mg/ml steril koncentrátum
evinakumab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

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

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Evkeeza 150 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz evinakumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Evkeeza és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Evkeeza beadása előtt
3. Hogyan alkalmazzák az Evkeeza-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Evkeeza-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Evkeeza és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Evkeeza?

Az Evkeeza az evinakumab hatóanyagot tartalmazza. A készítmény a „monoklonális antitestek” nevű gyógyszercsoportba tartozik. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, amelyek a szervezetben más anyagokhoz kötődnek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Evkeeza?

Az Evkeeza felnőtteknél, valamint legalább 6 hónapos gyermekeknél és serdülőknél kialakuló nagyon magas koleszterinszint kezelésére szolgál, amit a „homozigóta familiáris hiperkoleszterinémia” nevű betegség okoz. Az Evkeeza-t alacsony zsírtartalmú étrenddel és más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák a koleszterinszint csökkentésére.

A homozigóta familiáris hiperkoleszterinémia örökletes betegség, és rendszerint az apától és az anyától együtt öröklődik.

Az ebben a betegségben szenvedőknél már születéstől rendkívül magas az LDL-koleszterin („rossz koleszterin”) szintje. Az ilyen magas koleszterinszint szívrohamhoz, szívbillentyű-betegséghez és más problémákhoz vezethet már fiatal korban is.

Hogyan hat az Evkeeza?

Az evinakumab, az Evkeeza hatóanyaga az ANGPTL3-nak nevezett fehérjéhez kötődik a szervezetben, és gátolja ennek hatását. Az ANGPTL3 a koleszterintermelés szabályozásában vesz részt, és hatásának gátlása csökkenti a koleszterintermelést. Ezáltal az Evkeeza csökkentheti az LDL-koleszterin szintjét a vérben, és így megelőzi a magas LDL-koleszterinszint okozta problémákat.

2. Tudnivalók az Evkeeza beadása előtt

Nem kaphat Evkeeza-t:

- ha allergiás az evinakumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Evkeeza beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyeljen a súlyos mellékhatásokra

Az Evkeeza súlyos allergiás reakciókat okozhat.

- Ha Önénél súlyos allergiás reakció bármilyen tünete jelentkezik, haladéktalanul tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. A tüneteket a 4. pont „Súlyos mellékhatások” című része sorolja fel.

Gyermekek és serdülők

Az Evkeeza nem javasolt 6 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél, mivel egyelőre nincs elegendő információ az említett betegcsoportban való alkalmazásával kapcsolatban.

Egyéb gyógyszerek és az Evkeeza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és fogamzásgátlás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önénél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Az Evkeeza károsíthatja a magzatot.
- Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha teherbe esik az Evkeeza-kezelés alatt.

Ha Ön fogamzóképes nő, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a teherbeesés megakadályozása érdekében.

- Használjon hatékony fogamzásgátlást az Evkeeza-kezelés alatt, és
 - használjon hatékony fogamzásgátlást az utolsó Evkeeza adagot követően legalább 5 hónapig.
- Beszéljen kezelőorvosával az Ön számára ez idő alatt legmegfelelőbb fogamzásgátlási módszer kiválasztása kapcsán.

Szoptatás

- Ha szoptat, vagy szoptatni szeretne, kérjen tanácsot kezelőorvosától, mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert.
- Nem ismert, hogy az Evkeeza átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Előfordulhat, hogy az Evkeeza alkalmazása miatt szédülést és fáradtságot tapasztal, továbbá a gyógyszer befolyásolhatja a kerékpározáshoz, a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha úgy gondolja, hogy a gyógyszer ilyen hatással van Önre, akkor ne kerékpározzon, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, továbbá tájékoztassa kezelőorvosát (lásd 4. pont).

Az Evkeeza prolint tartalmaz

Ez a gyógyszer 30 mg prolint tartalmaz milliliterenként. A prolin ártalmas lehet a hiperprolinémiában szenvedő betegeknek. Ez egy olyan ritka genetikai rendellenesség, ami a prolin szervezetbeni felhalmozódásával jár. Ha Ön (vagy gyermeke) hiperprolinémiában szenved, ne alkalmazza ezt a gyógyszert, kivéve, ha kezelőorvosa ezt javasolta.

Az Evkeeza poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 1 mg poliszorbát 80-at tartalmaz milliliterenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön (vagy gyermeke) allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan alkalmazzák az Evkeeza-t?

Mennyi Evkeeza-t alkalmaznak?

Kezelőorvosa fogja megállapítani, mennyi gyógyszert adjon Önnek. A mennyiség az Ön testsúlyától függ majd.

- A készítmény ajánlott adagja testsúlykilogrammonként 15 milligramm.
- Körülbelül havonta egyszer fogja kapni a gyógyszert.

Hogyan alkalmazzák az Evkeeza-t?

Az Evkeeza-t általában kezelőorvos vagy a gondozást végző egészségügyi szakember adja be. A gyógyszert vénás cseppinfúzióként (intravénás infúzió, iv.) adják be, 60 percen keresztül.

Ha kihagy egy adag Evkeeza-t

Ha kihagyott egy, az Evkeeza adására szolgáló időpontot, a lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Súlyos allergiás reakciók (nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet).

Ha Önél súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció) bármilyen alábbi tünete jelentkezik, haladéktalanul tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Azonnal leállítják a gyógyszer beadását, és előfordulhat, hogy más gyógyszereket kell szednie a reakció kezelésére:

- duzzanat – főként az ajkak, a nyelv vagy torok duzzanata, ami megnehezíti a nyelést és lélegzést;
- légzési problémák vagy zihálás;
- szédülés vagy ájulásérzés;
- kiütés, csalánkiütés;
- viszketés.

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha észreveszi bármelyik alábbi mellékhatást:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- a nátha tünetei, például orrfolyás, torokfájás és köhögés (orr-garatgyulladás).

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- torokfájás vagy az orrmelléküregek és a homloküreg fertőzése (felső légúti fertőzés);
- szédülés;
- hányinger;
- gyomorfájás;
- székrekedés;

- hátfájás;
- kézfájdalom vagy lábfájdalom (végtagfájdalom);
- influenza tünetei;
- fáradtság vagy kimerültség érzése (aszténia);
- infúziós reakció, például viszketés az infúzió beadásának helyén, kipirulás, kiütés vagy hidegrázás.

További mellékhatások 5–11 éves gyermekeknél

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- fáradtság érzése (kimerültség).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Evkeeza-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható! Ne rázza fel!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha észreveszi, hogy zavaros, elszíneződött, vagy látható részecskéket tartalmaz.

Ne tárolja az infúziós oldat fel nem használt részét újbóli alkalmazásra. Az infúziós oldat fel nem használt részét tilos másik alkalommal felhasználni, és meg kell semmisíteni a helyi előírások szerint.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Evkeeza?

- A készítmény hatóanyaga az evinakumab.
150 mg evinakumabot tartalmaz milliliterként.

345 mg evinakumabot tartalmaz 2,3 ml koncentrátumban, vagy 1200 mg evinakumabot 8 ml koncentrátumban injekciós üvegenként.

- Egyéb összetevők: prolin, arginin-hidroklorid, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, hisztidin, injekcióhoz való víz. Lásd a 2. pontot „Az Evkeeza prolint tartalmaz” és „Az Evkeeza poliszorbát 80-at tartalmaz”.

Milyen az Evkeeza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Evkeeza koncentrátum oldatos infúzióhoz átlátszó vagy kissé opálos, színtelen–halványsárga oldat.

1 db, 2,3 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg, vagy 1 db, 8 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg kiszerezésekben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, 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/Τηλ./Tlf/Puh/Sími: + 49 30 20179810

EL

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

ES

Ultragenyx Iberia, S.L., ES
Tel: +34 900 838 238

FR

Ultragenyx France SAS, FR
Tél: + 33 185 653761 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Használati útmutató

Az oldat elkészítése

Az Evkeeza kizárólag egyszeri felhasználásra szánt injekciós üvegben kerül forgalomba. Előkészítés és feloldás során szigorúan aseptikus technika alkalmazandó.

- Alkalmazás előtt tekintse meg a gyógyszert, és vizsgálja meg, hogy nem zavaros-e, nem színeződött-e el, és nincsenek-e benne látható részecskék.
- Semmisítse meg a bontatlan injekciós üveget, ha az oldat zavaros vagy elszíneződött, vagy ha látható részecskéket tartalmaz.
- Ne rázza fel az injekciós üveget.
- A beteg testtömege alapján számított szükséges mennyiségű evinakumabot szívja fel az injekciós üveg(ek)ből, és vigye át egy 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot vagy 50 mg/ml-es (5%-os) dextróz infúziós oldatot tartalmazó intravénás infúziós zsákba. Óvatos forgatással keverje össze a hígított oldatot.
 - 45 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek esetében az intravénás infúziós zsák legfeljebb 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot vagy 50 mg/ml-es (5%) dextróz-oldatot tartalmazhat.
 - A 26 kg és 44 kg testtömegű betegek esetében az intravénás infúziós zsák legfeljebb 150 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot vagy 50 mg/ml-es (5%) dextróz-oldatot tartalmazhat.
 - A 3 kg és 25 kg közötti testtömegű betegek esetében az intravénás infúziós zsák legfeljebb 5 ml/ttkg térfogatot tartalmazhat. A 3 kg és 25 kg közötti testtömegű betegek esetében a megfelelő térfogat legyen 15 ml és 125 ml között, amely 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid-oldatot vagy 50 mg/ml-es (5%) dextróz-oldatot tartalmazhat, legfeljebb 5 ml/ttkg/óra sebességgel adagolva.
- Ne fagyassza le és ne rázza fel az oldatot.
- Semmisítse meg az injekciós üvegben maradt részt.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Hígítás után

Elkészítés után azonnal alkalmazza a hígított oldatot. Amennyiben a felhígított oldatot nem alkalmazzák azonnal, átmenetileg tárolható vagy:

- 2 °C és 8 °C között, hűtőszekrényben, az infúzió elkészítésének idejétől az infúzió beadásának végéig számítva legfeljebb 24 óráig
vagy
- szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on az infúzió elkészítésének idejétől az infúzió beadásának végéig számítva legfeljebb 6 óráig.

Alkalmazás

- Ha hűtve van, hagyni kell, hogy az oldat alkalmazás előtt elérje a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C).
- Az evinakumab-infúziót 60 perc alatt, intravénás infúzióban kell alkalmazni steril, 0,2 mikron–5 mikron méretű in-line vagy kiegészítő szűrővel ellátott intravénás szereléken keresztül. Az evinakumabot nem szabad intravénás lökés vagy bolus adag formájában alkalmazni.
- Az evinakumabot nem szabad más gyógyszerekkel keverni, és nem szabad más gyógyszerekkel egyidejűleg ugyanazon az infúziós szereléken keresztül beadni.

Az infúzió sebessége csökkenthető, a beadás felfüggeszthető vagy leállítható, ha a beteg bármilyen mellékhatás jelét mutatja, ideértve az infúziós reakciókat is.