I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Evkeeza 150 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre koncentrato infuziniam tirpalui yra 150 mg evinakumabo.

Viename 2,3 ml koncentrato flakone yra 345 mg evinakumabo.
Viename 8 ml koncentrato flakone yra 1 200 mg evinakumabo.

Evinakumabas gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (angl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) ląstelėse naudojant rekombinantinę DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba blyškiai gelsvas sterilus tirpalas, kurio pH yra 6,0, o osmoliališkumas maždaug 500 mmol/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Evkeeza skirtas papildyti dietą ir kitus mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) koncentraciją mažinančius gydymo būdus suaugusiesiems ir 6 mėnesių bei vyresniems vaikams, sergantiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija (HŠH).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Prieš pradedant gydymą evinakumabu, pacientui turi būti taikomas optimalus MTL-C koncentracijos mažinimo režimas.

Gydymą evinakumabu turi skirti ir stebėti gydytojas, turintis lipidų apykaitos sutrikimų gydymo patirties.

<u>Dozavimas</u>

Rekomenduojama dozė yra 15 mg/kg kūno svorio (ks), skiriama 60 minučių trukmės intravenine infuzija kartą per mėnesį (kas 4 savaites).

Praleidus dozę, ją reikia suvartoti kiek galima greičiau. Paskui gydymą evinakumabu reikia suplanuoti kas mėnesį, skaičiuojant nuo paskutinės dozės datos.

Jei pacientui pasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių, įskaitant su infuzija susijusius simptomus, infuzijos greitį galima sumažinti arba infuziją laikinai ar visiškai nutraukti.

Evkeeza galima vartoti neatsižvelgiant į lipoproteinų aferezę.

Senyvi pacientai
Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija
6 mėnesių–17 metų amžiaus vaikams dozės koreguoti nereikia (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius). Evkeeza saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Evkeeza skirtas tik intraveninei infuzijai.

Vartojimas
- Jei tirpalas buvo laikomas šaldytuve, leiskite jam prieš vartojimą sušilti iki kambario temperatūros (iki 25 ºC).
- Evinakumabą reikia sulašinti atliekant 60 minučių trukmės intraveninę infuziją per intraveninę sistemą su steriliu sistemoje integruotu arba atskirai pridėtu 0,2–5 mikronų filtru. Evinakumabo negalima suleisti į veną staiga arba iš karto.
- Kitų vaistinių preparatų negalima maišyti su evinakumabu ir negalima lašinti vienu metu per tą pačią infuzijos sistemą.

Jei pacientui pasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių, įskaitant su infuzija susijusius simptomus, infuzijos greitį galima sumažinti arba infuziją laikinai ar visiškai nutraukti.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjusio jautrumo ir su infuzija susijusios reakcijos

Gauta pranešimų apie su evinakumabu susijusias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją, ir apie su infuzija susijusias reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Jei pasireiškia sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų arba sunkių su infuzija susijusių reakcijų požymių ar simptomų, nutraukite evinakumabo skyrimą, gydykite pagal standartinę praktiką ir stebėkite būklę, kol požymiai ir simptomai išnyks.

Pagalbinės medžiagos

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 30 mg prolino. Prolinas gali būti kenksmingas pacientams, sergantiems I arba II tipo hiperprolinemija.

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 1 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Sąveikos mechanizmų tarp evinakumabo ir kitų lipidų koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų nepastebėta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo evinakumabu metu ir bent 5 mėnesius po paskutinės evinakumabo dozės.

Nėštumas

Duomenų apie evinakumabo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Yra žinoma, kad žmogaus IgG antikūnai pereina placentos barjerą, todėl evinakumabas gali iš motinos būti perduotas besivystančiam vaisiui. Nėštumo metu vartojamas evinakumabas gali pakenkti vaisiui, todėl jo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja veiksmingų kontracepcijos priemonių, nebent tikėtina nauda pacientei didesnė už galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar evinakumabas išsiskiria į motinos pieną. Yra žinoma, kad žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną per pirmąsias kelias dienas po gimdymo, o paskui per trumpą laiką jų koncentracija sumažėja, todėl rizikos žindomam kūdikiui per šį trumpą laikotarpį negalima atmesti. Vėliau, jei kliniškai reikalinga, Evkeeza gali būti vartojamas žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Duomenų apie evinakumabo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė kenksmingo poveikio patinų ir patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Evkeeza gali šiek tiek paveikti gebėjimą važiuoti dviračiu, vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pavartojus Evkeeza gali pasireikšti svaigulys, nuovargis ir astenija (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra nazofaringitas (13,7 %), į gripą panaši liga (7,7 %), galvos svaigimas (6,0 %), nugaros skausmas (5,1 %) ir pykinimas (5,1 %). Sunkiausia nepageidaujama reakcija yra anafilaksija (0,9 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų dažnis, nustatytas klinikiniais evinakumabo tyrimais, kuriuose dalyvavo 137 gydyti pacientai (117 suaugusių ir paauglių pacientų, sergančių HŠH ir persistuojančia hipercholesterolemija, iš jungtinių kontroliuojamų klinikinių tyrimų ir 20 5–11 metų amžiaus pacientų vaikų, sergančių HŠH, iš tyrimo R1500-CL-17100). Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį. Naudojami šie dažnio apibūdinimai: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo

≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemos klasė	**Pirmenybinis terminas**	**Dažnio kategorijos**
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas	Labai dažnas
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksija	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Rinorėja	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Dažnas
	Pilvo skausmas	Dažnas
	Vidurių užkietėjimas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas	Dažnas
	Galūnių skausmas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis*	Labai dažnas
	Į gripą panaši liga	Dažnas
	Astenija	Dažnas
	Su infuzija susijusi reakcija	Dažnas
	Reakcijos infuzijos vietoje	Dažnas

* Žr. tolesnį poskyrį „Vaikų populiacija“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Padidėjusio jautrumo reakcijos
Anafilaksija nustatyta 1 (0,9 %) evinakumabu gydytam pacientui (žr. 4.4 skyrių).

Su infuzija susijusios reakcijos
Su infuzija susijusios reakcijos (pvz., niežulys infuzijos vietoje) registruotos 9 (7,7 %) evinakumabą vartojusiems pacientams ir 2 (3,7 %) placebą vartojusiems pacientams.

Vaikų populiacija

Saugumo savybės, nustatytos tiriant 14 HŠH sergančių 12–17 metų amžiaus paauglių, kurie buvo gydomi 15 mg/kg evinakumabo i.v. kas 4 savaites, atitiko saugumo savybes HŠH sergantiems suaugusiems pacientams.

Evinakumabo saugumas buvo įvertintas dvidešimčiai ≥ 5–11 metų vaikų. Šių pacientų stebėtas evinakumabo saugumo profilis atitiko 12 metų ir vyresnių paauglių bei suaugusiųjų stebėtą saugumo profilį su papildoma nepageidaujama nuovargio reakcija. Nuovargis nustatytas 3 (15 %) pacientams (žr. 5.1 skyrių).

Turimi duomenis apie 5 pacientus, kurie yra nuo ≥ 1 iki 5 metų amžiaus, kurie buvo gydyti evinakumabu kaip vilties vaistiniu preparatu. Pacientų gydymo trukmė buvo nuo 12 iki 90 savaičių. Remiantis gautais duomenimis, nebuvo nustatyta naujų saugos problemų (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio gydymo perdozavus evinakumabo nėra. Perdozavus pacientui reikia skirti simptominį gydymą ir prireikus taikyti palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti lipidus modifikuojantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – C10AX17

Veikimo mechanizmas

Evinakumabas yra rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas, kuris specifiškai jungiasi prie ANGPTL3 ir jį slopina. ANGPTL3 priskiriamas angiopoetino tipo baltymų grupei. Jis ekspresuojamas daugiausiai kepenyse ir atlieka tam tikrą vaidmenį lipidų metabolizmo reguliacijoje, slopindamas lipoproteinų lipazę (LPL) ir endotelio lipazę (EL).

Evinakumabo sukelta ANGPTL3 blokada TG ir DTL-C koncentraciją mažina todėl, kad slopinant ANGPTL3 atitinkamai suaktyvėja LPL ir EL. Evinakumabas mažina MTL-C koncentraciją nepriklausomai nuo MTL receptorių (MTLR) buvimo, per nuo EL priklausančius mechanizmus skatindamas labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) apdorojimą ir likutinių LMTL klirensą dar prieš susidarant MTL.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija (HŠH)

Tyrimas ELIPSE-HoFH

Tai buvo daugiacentris, dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebu kontroliuojamas tyrimas, skirtas įvertinti evinakumabo veiksmingumą ir saugumą, lyginant su placebu, 65 pacientams, sergantiems HŠH. Tyrimą sudarė 24 savaičių dvigubai koduoto gydymo etapas ir 24 savaičių atviro gydymo etapas. Dvigubai koduoto gydymo etape, pacientus suskirsčius atsitiktinių imčių būdu, 43 pacientams buvo skirta vartoti 15 mg/kg evinakumabo i.v. kas 4 savaites, o 22 pacientams buvo skirta vartoti placebo. Pacientams kartu buvo taikomas kitas lipidų koncentraciją mažinantis gydymas (pvz., statinai, ezetimibas, PCSK9 inhibitorių antikūnai, lomitapidas ir lipoproteinų aferezė). HŠH diagnozė buvo nustatoma remiantis genetiniais tyrimais arba pagal toliau nurodytus klinikinius kriterijus: netaikant gydymo anksčiau nustatytas BC > 500 mg/dl (13 mmol/l) ir kartu arba ksantoma iki 10 metų amžiaus, arba abiejų tėvų BC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l). Pacientai buvo įtraukiami į tyrimą nepriklausomai nuo turimų mutacijų. Pacientai buvo apibrėžti kaip turintys nulinį / nulinį arba neigiamą / neigiamą variantus, jeigu variacijos buvo susijusios su maža likutine MTLR funkcija ar jos nebuvimu; nulinis / nulinis variantai buvo apibrėžti kaip susiję su < 15 % MTLR funkcija, remiantis *in vitro* tyrimais, o neigiamas / neigiamas variantai buvo apibrėžti kaip turintys priešlaikinio nutraukimo kodonų, splaisingo vietos variacijų, rėmelio poslinkių, insercijų / delecijų arba kopijų skaičiaus variacijų. Šiame tyrime 32,3 % (21 iš 65) pacientų turėjo nulinį / nulinį variantus ir 18,5 % (12 iš 65) pacientų turėjo neigiamą / neigiamą variantus.

Vidutinė pradinė MTL-C koncentracija buvo 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l). Nulinį / nulinį variantus turinčių pacientų pogrupyje ji buvo 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l), o neigiamą / neigiamą variantus turinčių pacientų pogrupyje ji buvo 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). Tyrimo pradžioje 93,8 % pacientų vartojo statinus, 75,4 % – ezetimibą, 76,9 % – PCSK9 inhibitorių antikūnus, 21,5 % – lomitapidą, o 33,8 % buvo taikoma lipoproteinų aferezė. Vidutinis amžius tyrimo pradžioje buvo 42 metai (ribos nuo 12 iki 75), iš jų 12,3 % buvo ≥65 metų amžiaus; 53,8 % buvo moterys, 73,8 % buvo baltieji, 15,4 % – azijiečiai, 3,1 % – juodaodžiai ir 7,7 % nurodė kitą rasę arba nenurodė jokios.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo MTL-C procentinis pokytis nuo tyrimo pradžios iki 24 savaitės. 24 savaitę vidutinio procentinio MTL-C pokyčio nuo tyrimo pradžios MK vidurkio skirtumas tarp evinakumabo ir placebo grupių buvo -49,0 % (95 % PI: nuo -65,0 % iki -33,1 %; p < 0,0001). Veiksmingumo rezultatai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Evinakumabo poveikis HŠH sergančių pacientų lipidų parametrams tyrime ELIPSE-HoFH

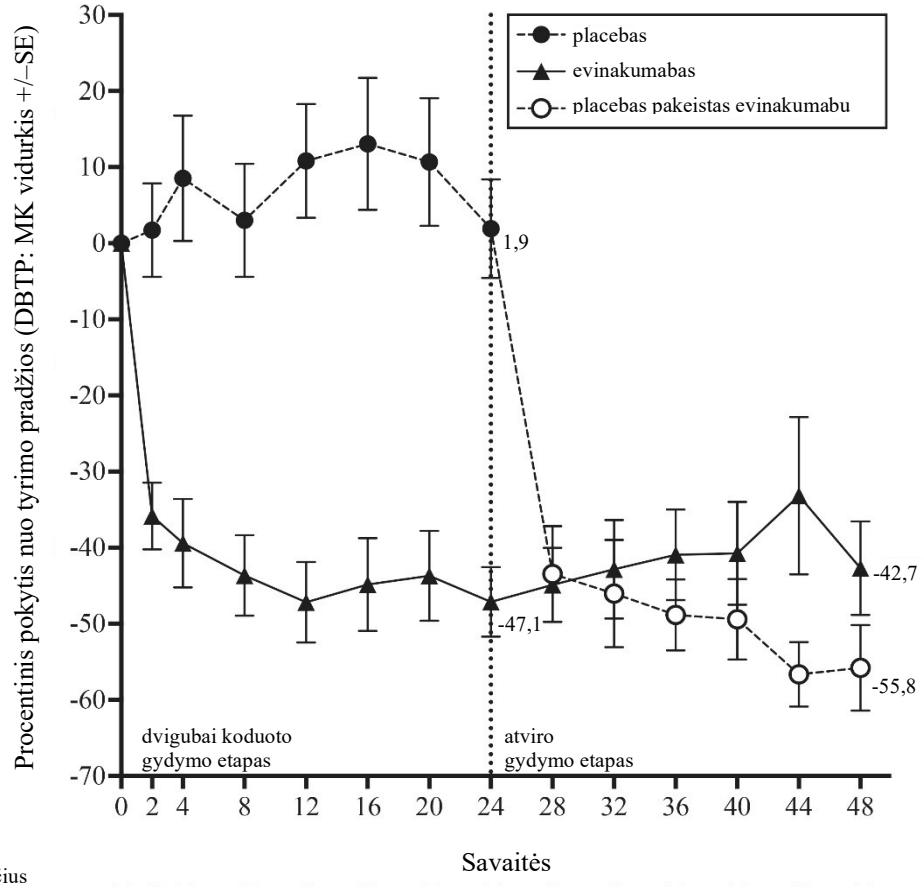
	Tyrimo pradžia (vidurkis), mmol/l (N=65)	**MK vidurkio procentinis pokytis arba pokytis nuo tyrimo pradžios iki 24 savaitės**		**Skirtumas nuo placebo (95 % PI)**	**P vertė**
		evinakumabas (N = 43)	**placebas (N = 22)**		
MTL-C (procentinis pokytis)	6,6	-47,1 %	+1,9 %	-49 % (nuo -65,0 iki -33,1)	< 0,0001
MTL-C (absoliutinis pokytis) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (nuo -4,5 iki -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	-41,4 %	-4,5 %	-36,9 % (nuo -48,6 iki -25,2)	< 0,0001
Ne DTL-C	7,2	-49,7 %	+2,0 %	-51,7 % (nuo -64,8 iki -38,5)	< 0,0001
BC	8,3	-47,4 %	+1,0 %	-48,4 % (nuo -58,7 iki -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0 %	-4,6 %	-50,4 % (nuo -65,6 iki -35,2)	< 0,0001a
DTL-C[b]	1,2	-29,6 %	+0,8 %	-	-

[a] Nominali p vertė, nes TG nėra viena iš pagrindinių papildomų vertinamųjų baigčių

[b] 24 savaitės rezultatų vidutinis procentinis pokytis pateiktas pagal faktinį saugumo populiacijoje taikytą gydymą (evinakumabas, n=44; placebas, n=20); formalaus statistinio tyrimo saugumo populiacijoje neatlikta

Po dvigubai koduoto gydymo etapo 64 iš 65 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų, perėjusių į atviro gydymo etapą, gavo evinakumabą. MTL-C vidutinis procentinis pokytis nuo tyrimo pradžios iki 48 savaitės buvo nuo -42,7 % iki -55,8 %. 1 pav. parodytas MTL-C vidutinis procentinis pokytis nuo tyrimo pradžios per dvigubai koduoto gydymo etapą ir vidutinis procentinis pokytis per atviro gydymo etapą, nustatytas pacientams, kurie dvigubai koduoto gydymo etape vartojo evinakumabą arba placebą.

1 pav. **Apskaičiuotas MK vidurkio procentinis MTL-C pokytis nuo tyrimo pradžios iki 24 savaitės ir nustatytas vidutinis procentinis pokytis nuo 28 savaitės iki 48 savaitės tyrime ELIPSE-HoFH**



Pacientų skaičius														
placebas / evinakumabas	*22*	*19*	*20*	*21*	*20*	*20*	*20*	*21*	19	19	18	19	19	16
evinakumabas	43	38	43	42	42	40	43	43	41	42	42	41	39	42

24 savaitę stebėtas MTL-C sumažėjimas vartojantiems evinakumabą buvo panašus atskiruose pogrupiuose, iš anksto apibrėžtuose pagal tokius kriterijus kaip amžius, lytis, nulinis / nulinis arba neigiamas / neigiamas variantai, kartu taikomas gydymas lipoproteinų afereze ir kartu vartojami kiti lipidų koncentraciją mažinantys vaistiniai preparatai (statinai, ezetimibas, PCSK9 inhibitorių antikūnai ir lomitapidas). Evinakumabo poveikis sergamumui ir mirtingumui dėl širdies ir kraujagyslių priežasčių nenustatytas.

Tyrimas ELIPSE-OLE

Tai buvo daugiacentris atvirasis tęstinis tyrimas, kuriame dalyvavo 116 HŠH sergančių pacientų. 24 savaitę turimi 86 pacientų duomenys rodo, kad po gydymo 15 mg/kg evinakumabo i.v. kas 4 savaites MTL-C koncentracija sumažėjo 43,6 %. Šiems pacientams kartu buvo taikomas kitas lipidų koncentraciją mažinantis gydymas (pvz., statinai, ezetimibas, PCSK9 inhibitorių antikūnai, lomitapidas ir lipoproteinų aferezė). MTL-C mažėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo pastovus 48-ą ir 96-ą savaitėmis; 48 savaitę apskaičiuotas MTL-C vidutinis procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (n = 95) buvo –43,9 %, o 96-ą savaitę (n = 63) jis buvo –37,2 %. Pacientai buvo į tyrimą įtraukiami nepriklausomai nuo turimų mutacijų, įskaitant pacientus, turinčius nulinį / nulinį ir neigiamą / neigiamą variantus.

Vaikų populiacija

ELIPSE-HoFH

Tyrimo ELIPSE-HoFH metu 1 pacientas paauglys vartojo 15 mg/kg evinakumabo i.v. kas 4 savaites ir 1 pacientas paauglys vartojo placebą kaip papildomą preparatą kartu su kitu lipidų kiekį mažinančiu gydymu (pvz., statinais, ezetimibu, PCSK9 inhibitorių antikūnais ir lipoproteinų afereze). Abu pacientai paaugliai turėjo MTLR nulinį / nulinį variantus. 24 savaitę MTL-C procentinis pokytis vartojant evinakumabą buvo -73,3 %, o vartojant placebą jis buvo +60 %.

ELIPSE-OLE

Tyrimo ELIPSE-OLE metu 14 pacientų paauglių vartojo 15 mg/kg evinakumabo i.v. kas 4 savaites kaip papildomą preparatą kartu su kitu lipidų kiekį mažinančiu gydymu (pvz., statinais, ezetimibu, PCSK9 inhibitorių antikūnais ir lipoproteinų afereze). Du pacientai pradėjo dalyvauti užbaigę tyrimą ELIPSE-HoFH, o 12 pacientų buvo nevartoję evinakumabo. Šiems pacientams paaugliams vidutinė MTL-C koncentracija tyrimo pradžioje buvo 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Amžiaus vidurkis buvo 14,4 metų (ribos nuo 12 iki 17 metų), 64,3 % buvo vyriškos lyties, o 35,7 % – moteriškos lyties. Tyrimo pradžioje visi pacientai vartojo statinus, 71,4 % – ezetimibą, 42,9 % – PCSK9 inhibitorių ir 64,3 % buvo taikoma lipoproteinų aferezė. Skirstant pagal MTLR mutacijas, keturi (28,6 %) pacientai turėjo nulinį / nulinį variantus ir 4 (28,6 %) pacientai turėjo neigiamą / neigiamą variantus. 24 savaitę MTL-C procentinis pokytis po evinakumabo vartojimo buvo –55,4 % (n=12).

Tyrimas R1500-CL-17100

Tai buvo tęstinis, daugiacentris, trijų dalių, vienos grupės, atvirasis tyrimas, skirtas įvertinti evinakumabo veiksmingumą, saugumą ir toleravimą ≥ 5–11 metų vaikams, sergantiems HŠH. Tyrimą sudarė trys dalys: A, B ir C. A dalis buvo vienos dozės atvirasis tyrimas, skirtas įvertinti evinakumabo 15 mg/kg į veną saugumą, FK ir FD šešiems HŠH sergantiems pacientams, po kurio buvo 16 savaičių stebėjimo laikotarpis, skirtas nustatyti dozę likusio tyrimo metu. B dalis buvo vienos grupės 24 savaičių atvirojo gydymo laikotarpis, skirtas įvertinti 15 mg/kg evinakumabo, leidžiamo į veną kas 4 savaites, veiksmingumą ir saugumą 14-ai HŠH sergančių pacientų. C dalis buvo tęstinis A ir B dalių tyrimas, skirtas įvertinti ilgalaikį 15 mg/kg evinakumabo, leidžiamo į veną kas 4 savaites, saugumą 20-iai HŠH sergančių pacientų. Jį sudaro 48 savaičių gydymo laikotarpis ir 24 savaičių tolesnio stebėjimo laikotarpis (tebevykstantis). Pacientai pateko į C dalį tiesiai iš A ir B dalių.

Pacientai vartojo įvairų lipidų kiekį mažinančių gydymo būdų derinį, įskaitant maksimaliai toleruojamą statinų dozę, ezetimibą, lomitapidą ir lipoproteinų aferezę.

HŠH diagnozė buvo nustatyta genetiniais tyrimais arba esant šiems klinikiniams kriterijams: negydytas bendrasis cholesterolis (BC) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) ir TG < 7,8 mmol/l (< 690 mg/dl) BEI bet kuri ksantoma iki 10 metų amžiaus arba abiejų tėvų užregistruotas BC > 6,47 mmol/l (> 250 mg/dl); MTL-C > 3,36 mmol/l (> 130 mg/dl); kūno svoris ≥ 15 kg.

Bendrai paėmus, A ir B dalyse pacientų vidutinis MTL-C kiekis pradinio įvertinimo metu buvo 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). Pradinio įvertinimo metu 90 % pacientų vartojo statinus, 95 % – vezetimibą ir 60 % buvo taikoma lipoproteinų aferezė.

Vidutinis amžius pradinio įvertinimo metu buvo 9,0 metai (nuo ≥ 5 iki < 12); 40 % berniukų ir 60 % mergaičių; 70 % baltųjų, 5 % juodaodžių, 10 % azijiečių, 5 % Amerikos indėnų ar Aliaskos čiabuvių ir 10 % kitų. Vidutinis kūno svoris buvo 37,9 kg, o kūno masės indeksas (KMI) – 18,8 kg/m^2.

B dalyje pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo apskaičiuoto MTL-C pokytis procentais nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės. 24 savaitę vidutinis apskaičiuoto MTL-C pokytis procentais nuo pradinio įvertinimo buvo −48,3 % (95 % pasikliautinasis intervalas: nuo –68,8 % iki –27,8 %). Veiksmingumo rezultatus žr. 3 lentelėje.

3 lentelė. 24 savaitės lipidų parametrai vaikams (≥ 5–11 metų), sergantiems HŠH ir gaunantiems kitus lipidų kiekį mažinančius gydymo būdus

	MTL-C	ApoB	Ne DTL-C	TC	Lp(a)
Pradinis įvertinimas (vidutinis) (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
Procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (95 % PI)	–48,3 (–68,8 – –27,8)	–41,3 (nuo –58,9 – –23,8)	–48,9 (–68,1 – –29,7)	–49,1 (–64,9 – –33,2)	–37,3 (–42,2 – –32,3)

24-ą savaitę MTL-C sumažėjimas vartojant evinakumabą buvo panašus pagal pradinio įvertinimo charakteristikas, įskaitant amžių, lytį, ribotą MTLR aktyvumą, kartu taikomą gydymą lipoproteinų afereze ir kartu vartojamus foninius lipidų kiekį mažinančius vaistinius preparatus (statinus, ezetimibą ir lomitapidą).

Kiti tyrimai

Evinakumabo veiksmingumas pacientams vaikams nuo 6 mėnesių iki 5 metų amžiaus buvo numatytas remiantis integruotuoju FK/FD modeliavimu ir simuliacijomis (žr. 5.2 skyrių). Numatoma, kad nuo 6 mėnesių iki 5 metų amžiaus pacientai vaikai, vartojantys 15 mg/kg evinakubabo dozę kas 4 savaites, 24 savaitę patirs panašų į suaugusiųjų arba didesnį MTL-C procentinį pokytį, o absoliučioji MTL-C koncentracija 24 savaitę nusistovės aukštesniame lygyje.

Be to, turimi duomenis apie 5 HŠH sergančius pacientus, kurie yra nuo ≥ 1 iki 5 metų amžiaus, kurie buvo gydyti evinakumabu kaip vilties vaistiniu preparatu. Paskirtoji dozė buvo 15 mg/kg evinakubabo kas 4 savaites – tokia buvo vartojama vyresnių vaikų ir suaugusiųjų. Evinakumabo vartojimas parodė kliniškai reikšmingą MTL-C sumažinimą, atitinkantį stebėtą klinikiniuose tyrimuose su 5 metų ir vyresniais pacientais. Nauda buvo toks MTL-C sumažėjimas: 37,1 % 90 savaitę vienam iš pacientų, kuriam plazmaferezės dažnis gydymo laikotarpiu sumažėjo; ir sumažėjimas: 43,1 % 72 savaitę, 66,3 % 62 savaitę 77,3 % 16 savaitę 75,0 % 12 savaitę atitinkamai kitiems pacientams. Ksantomos visiškai išnyko pacientui, kurio plazmaferezės dažnis sumažėjo, po maždaug 1 metų gydymo evinakumabu.

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Evinakumabas HŠH sergantiems pacientams vartojamas į veną. Remiantis populiacijos FK modeliu, vartojant 15 mg/kg dozes kas 4 savaites, infuzijos pabaigoje susidarius pusiausvyrinei koncentracijai suaugusiųjų vidutinio ± SD C_{max} yra 681 ± 185 mg/l. Kaupimosi koeficientas yra maždaug 2. Koncentracijos pusiausvyros sąlygomis suaugusiųjų vidutinio ± SD mažiausia koncentracija yra 230 ± 81,3 mg/l.

Pasiskirstymas

Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai pasiskirstymo tūris, pagal populiacijos FK analizę įvertintas tipiškam suaugusiam asmeniui, sveriančiam 72 kg, buvo maždaug 4,9 l, ir tai rodo, kad evinakumabas daugiausiai pasiskirsto kraujagyslių sistemoje.

Biotransformacija

Specifinių medžiagų apykaitos tyrimų neatlikta, nes evinakumabas yra baltymas. Kadangi evinakumabas yra žmogaus monokloninis IgG4 antikūnas, tikėtina, kad jis kataboliniu būdu skyla į mažus peptidus ir aminorūgštis taip pat kaip endogeninis IgG.

Eliminacija

Evinakumabo eliminacija vyksta lygiagrečiai tiesiniu ir netiesiniu būdu. Kai koncentracija didesnė, evinakumabas daugiausiai eliminuojamas neįsotinamuoju proteolitiniu būdu, o kai koncentracija mažesnė, vyrauja netiesinė įsotinamoji ANGPTL3 taikinio medijuojama eliminacija. Pusinės rliminacijos laikas yra evinakumabo koncentracijos serume funkcija, jis nėra konstanta.

Po paskutinės koncentracijos pusiausvyros sąlygomis kas 4 savaites skiriamos 15 mg/kg i.v. dozės, evinakumabo koncentracijos sumažėjimo žemiau apatinės aptikimo ribos (78 ng/ml) laiko mediana yra maždaug 21 savaitė.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Kadangi klirensas netiesinio pobūdžio, buvo pastebėtas šiek tiek didesnis už dozę santykinis padidėjimas: kas 4 savaites i.v. skiriamą dozę padidinus 3 kartus (nuo 5 mg/kg iki 15 mg/kg), koncentracijos ir laiko kreivės ribojamas plotas ($AUC_{tau.ss}$) koncentracijos pusiausvyros sąlygomis padidėjo 4,3 karto.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

MTL-C koncentraciją mažinantis evinakumabo farmakodinaminis poveikis yra netiesioginis, jis atsiranda dėl jungimosi prie ANGPTL3. Paskyrus evinakumabo, bendroji ANGPTL3 koncentracija didėja nuo pradinės vertės, o artėjant prie tikslinio įsotinimo augimo kreivė yra plokštėjanti. Pasiekus tikslinį įsotinimą, nėra tikėtina, kad tolesnis evinakumabo koncentracijos didėjimas dar labiau mažintų MTL-C koncentraciją.

Ypatingos populiacijos

Atlikus populiacijos FK 183 sveikų suaugusių asmenų ir 139 HŠH sergančių pacientų duomenų analizę, prieita prie išvados, kad toliau išvardyti veiksniai neturi kliniškai reikšmingos įtakos evinakumabo ekspozicijai: amžius (5–75 metai), lytis, kūno svoris (19,7–152 kg), rasė. Neatrodė, kad aferezė turėtų esminės įtakos evinakumabo farmakokinetikai.

Vaikų populiacija
Buvo 14 HŠH sergančių 12–17 metų amžiaus pacientų, kurie vartojo 15 mg/kg evinakumabo i.v. kas 4 savaites. Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai jų mažiausioji ir maksimali fiksuotos koncentracijos paprastai atitiko suaugusių pacientų rodiklius. Vidutinis stabilumo C_{max} sergančiųjų HŠH nuo 12 iki 18 metų buvo 566 ± 206 mg/l.

Dvidešimčiai pacientų, sergančių HŠH, kurių amžius 5–11 metų, vartojant 15 mg/kg į veną kas 4 savaites, susidarius pusiausvyrinei koncentracijai vidutinė (SD) evinakumabo koncentracija prieš kitos dozės suleidimą, remiantis populiacijos FK analize, buvo 160 ± 57,6 mg/l, o vidutinė (SD) C_{max} 5–11 metų HŠH pacientų buvo 419 ± 99,4 mg/l.

Evinakumabo farmakokinetika jaunesniems kaip 5 metų vaikams, sergantiems HŠH, buvo numatyta pagal modeliu pagrįstą ekstrapoliavimo analizę. Šiai analizei buvo naudojamas FK modeliavimas ir simuliacijos, pagrįstos anksčiau stebėtais vyresnių vaikų, paauglių ir suaugusiųjų duomenimis, kartu su prielaidomis dėl jaunesnių HŠH sergančių vaikų biologinio vystymosi ir patofiziologinių aplinkybių. Nuo 6 mėnesių iki 5 metų amžiaus pacientų numatytoji vidutinė pusiausvyrinė žemiausia koncentracija ir vidutinis kaupimo santykis buvo mažesni, tačiau atitiko 5 metų ir vyresniems pacientams numatytas ribas. Nuo 6 mėnesių iki 2 metų amžiaus pacientų numatytoji vidutinė

pusiausvyrinė žemiausia koncentracija buvo 499±185 mg/l, o nuo 2 metų iki 5 metų amžiaus pacientų – 513±179 mg/l.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Reikšmingos evinakumabo eliminacijos per inkstus nesitikima. Lyginant pacientus, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, su pacientais, kurių inkstų funkcija normali, koncentracijos pusiausvyros sąlygomis nustatytos mažiausiosios koncentracijos buvo panašios. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, duomenų nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Reikšmingos evinakumabo eliminacijos per kepenis nesitikima. Pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, duomenų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys, įskaitant paauglių toksiškumo tyrimus, specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Evinakumabo kancerogeniškumo ir genotoksiškumo tyrimų neatlikta. Nesitikima, kad monokloniniai antikūnai galėtų pakeisti DNR arba chromosomas.

Toksinis poveikis reprodukcijai

6 mėnesių trukmės lėtinio toksinio poveikio tyrimu poveikio lytiškai subrendusių krabaėdžių makakų patinų ir patelių reprodukciniuose organuose esantiems surogatiniams vaisingumo žymenims nenustatyta. Atliekant gyvūnų reprodukcijos tyrimus, evinakumabas buvo leidžiamas po oda vaikingoms triušėms kas 3 paras nuo 7-osios iki 19-osios gestacijos paros organogenezės metu. Toksinis poveikis vaikingai patelei (ankstyva ką tik atvestų jauniklių mirtis, vaisiaus žūtis ir (arba) pirmalaikis atsivedimas) nustatytas skiriant visas dozes, o vaisiaus radinių (minkštųjų audinių ir skeleto apsigimimų) nustatyta skiriant visas dozes, išskyrus pačią mažiausią (1 mg/kg). Vidutinė sisteminė ekspozicija, nustatyta triušėms per jų gestacijos periodą, buvo mažesnė už nustatytąją paskyrus didžiausią rekomenduojamą dozę žmonėms (DRDŽ), kuri yra 15 mg/kg kas 4 savaites. Kadangi triušių lipidų profilis reikšmingai skiriasi nuo žmonių, ypač nėštumo metu, šių rezultatų klinikinė reikšmė neaiški.

Evinakumabo leidžiant po oda žiurkėms kas 3 paras nuo 6-osios iki 18-osios gestacijos paros organogenezės metu, poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi nenustatyta. Vidutinė sisteminė ekspozicija, nustatyta žiurkėms per jų gestacijos periodą, buvo mažesnė už išmatuotąją paskyrus DRDŽ, kuri yra 15 mg/kg kas 4 savaites.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Prolinas
Arginino hidrochloridas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Polisorbatas 80
Histidinas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai

Po skiedimo

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei nevartojama nedelsiant, už laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas naudotojas.

Jei praskiestas tirpalas nevartojamas nedelsiant, jį galima laikinai laikyti:

- šaldytuve nuo 2 ºC iki 8 ºC temperatūroje, ne ilgiau kaip 24 valandas nuo infuzijos paruošimo laiko iki infuzijos pabaigos laiko

arba

- kambario temperatūroje iki 25 ºC, ne ilgiau kaip 6 valandas nuo infuzijos paruošimo laiko iki infuzijos pabaigos laiko.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidarytas flakonas

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Negalima užšaldyti.
Nekratyti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

2,3 ml koncentrato, kuriame yra 345 mg evinakumabo, 3 ml skaidriame I tipo stiklo flakone, užkimštame pilku chlorbutilo kamščiu su danga ir sandariu dangteliu su nuplėšiamu mygtuku. Pakuotėje yra 1 flakonas.

8 ml koncentrato, kuriame yra 1 200 mg evinakumabo, 20 ml skaidriame I tipo stiklo flakone, užkimštame pilku chlorbutilo kamščiu su danga ir sandariu dangteliu su nuplėšiamu mygtuku. Pakuotėje yra 1 flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tirpalo ruošimas

Evkeeza tiekiamas tik vienkartinio vartojimo flakone. Tirpinant ir ruošiant reikia griežtai laikytis aseptinės technikos.

- Prieš vartojimą apžiūrėkite vaistinį preparatą, ar jis nėra drumstas, ar nepakitusi spalva ir ar nėra dalelių.
- Jei tirpalas drumstas, jo spalva pakitusi arba jame yra dalelių, flakoną išmeskite.
- Nekratykite flakono.
- Atsižvelgdami į paciento kūno svorį, reikiamą evinakumabo kiekį švirkštu ištraukite iš flakono (-ų) ir suleiskite į intraveninės infuzijos maišelį, kuriame yra infuzinio 9 mg/ml (0,9 %) natrio

chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalo. Atsargiai vartydami sumaišykite praskiestą tirpalą.

- Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija turi būti nuo 0,5 mg/ml iki 20 mg/ml.
- Negalima užšaldyti ir kratyti tirpalo.
- Flakone likusią nepanaudotą tirpalo dalį išmeskite.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. birželio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu

II PRIEDAS

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	**Terminas**
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): tam, kad būtų įvertintos ilgalaikės saugumo baigtys homozigotine šeimine hipercholesterolemija (HŠH) sergantiems pacientams, kurie yra gydomi evinakumabu, ir HŠH sergančių evinakumabu gydomų pacienčių nėštumo dažnis ir baigtys bei būtų įvertintas HŠH sergančių pacientų, kurie gydomi evinakumabu ir tiriami širdies vaizdinimo metodais, aterosklerozės procesas laiko atžvilgiu, registruotojas turi atlikti tyrimą ir pateikti jo rezultatus, kurie būtų pagrįsti HŠH sergančių pacientų registro duomenimis.	Metinės tyrimo ataskaitos turės būti pateikiamos kartu su kasmetiniu kartotiniu vertinimu.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Evkeeza 150 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
evinakumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre koncentrato infuziniam tirpalui yra 150 mg evinakumabo.
Viename 2,3 ml koncentrato flakone yra 345 mg evinakumabo.
Viename 8 ml koncentrato flakone yra 1 200 mg evinakumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: prolinas, arginino hidrochloridas, histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Negalima užšaldyti.
Nekratyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Evkeeza 150 mg/ml sterilus koncentratas
evinakumabas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

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

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Evkeeza 150 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
evinakumabas

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Evkeeza ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Evkeeza
3. Kaip vartoti Evkeeza
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Evkeeza
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Evkeeza ir kam jis vartojamas

Kas yra Evkeeza
Evkeeza sudėtyje yra veikliosios medžiagos evinakumabo. Tai vaistas, vadinamas monokloniniu antikūnu. Monokloniniai antikūnai yra baltymai, kurie jungiasi prie kitų organizme esančių medžiagų.

Kam Evkeeza vartojamas
Evkeeza skirtas gydyti suaugusiuosius ir 6 mėnesių bei vyresnius vaikus, kurių labai didelis cholesterolio kiekis dėl būklės, vadinamos homozigotine šeimine hipercholesterolemija. Evkeeza skiriamas kartu su mažai riebalų turinčia dieta ir kitais vaistais, mažinančiais cholesterolio koncentraciją.

Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija pasireiškia šeimose ir paprastai paveldima iš tėvo ir motinos.

Šia liga sergantiems žmonėms MTL cholesterolio („blogojo“ cholesterolio) kiekis yra labai didelis nuo pat gimimo. Toks didelis šios medžiagos kiekis gali jauname amžiuje sukelti širdies smūgius, širdies vožtuvų ligą ar kitų problemų.

Kaip veikia Evkeeza?
Evinakumabas, veiklioji Evkeeza medžiaga, organizme jungiasi prie baltymo, vadinamo ANGPTL3, ir blokuoja jo veikimą. ANGPTL3 prisideda prie cholesterolio gamybos reguliavimo, todėl jo veikimo blokavimas sumažina cholesterolio gamybą. Šitaip Evkeeza gali sumažinti MTL cholesterolio kiekį kraujyje ir užkirsti kelią problemoms, kurias sukelia didelis MTL cholesterolio kiekis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Evkeeza

Evkeeza vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija evinakumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Evkeeza.

Stebėkite, ar neatsiranda sunkus šalutinis poveikis
Evkeeza gali sukelti sunkių alerginių reakcijų.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškė sunkios alerginės reakcijos simptomų. Šie simptomai išvardyti 4 skyriaus dalyje „Sunkus šalutinis poveikis“.

Vaikams
Evkeeza nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams, nes kol kas nėra pakankamai informacijos apie jo vartojimą šioje pacientų grupėje.

Kiti vaistai ir Evkeeza
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir kontracepcija
Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Evkeeza gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.
- Nedelsdama pasakykite gydytojui, jeigu pastojote gydymo Evkeeza metu.

Jeigu galite pastoti, turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones, kad apsisaugotumėte nuo nėštumo.
- Naudokite veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo Evkeeza metu ir
- naudokite veiksmingas kontracepcijos priemones mažiausiai 5 mėnesius po paskutinės Evkeeza dozės.

Pasitarkite su gydytoju, koks kontracepcijos metodas šiuo laikotarpiu geriausiai Jums tiktų.

Žindymas
- Jei žindote ar planuojate žindyti kūdikį, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.
- Nežinoma, ar Evkeeza patenka į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Gali būti, kad dėl Evkeeza Jums ims svaigti galva ir jausite nuovargį, o tai gali pakenkti Jūsų gebėjimui važiuoti dviračiu, vairuoti arba naudotis įrankiais ar mechanizmais. Jeigu manote, kad esate paveikti, nevažiuokite dviračiu, nevairuokite ir nesinaudokite mechanizmais ir įrankiais bei pasakykite gydytojui (žr. 4 skyrių).

Evkeeza sudėtyje yra prolino
Kiekviename šio vaisto mililitre yra 30 mg prolino. Prolinas gali būti kenksmingas, sergantiems hiperprolinemija, reta genetine liga, kuria sergant prolinas kaupiasi organizme. Jeigu Jums (ar Jūsų vaikui) nustatyta hiperprolinemija, Jums (ar Jūsų vaikui) šio vaisto vartoti negalima, nebent tai patarė gydytojas.

Evkeeza sudėtyje yra polisorbato 80
Kiekviename šio vaisto mililitre yra 1 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs (arba Jūsų vaikas) esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Evkeeza

Kiek Evkeeza skiriama
Gydytojas nustatys, kiek šio vaisto Jums skirti. Kiekis priklausys nuo Jūsų kūno svorio.
- Rekomenduojama dozė yra 15 miligramų vienam kilogramui svorio.
- Šio vaisto dozę Jums skirs maždaug kartą per mėnesį.

Kaip skiriamas Evkeeza
Evkeeza dažniausiai skiria gydytojas arba slaugytojas. Jis sulašinamas į veną (infuzija į veną) per 60 minučių.

Praleidus Evkeeza dozę
Jei praleidote paskirtą apsilankymą, kai Jums turėjo būti skiriamas Evkeeza, kuo greičiau pasikalbėkite su gydytoju arba slaugytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis
Sunkios alerginės reakcijos (nedažnos: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)
Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškė kurie nors iš toliau nurodytų sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinės reakcijos) simptomų. Lašelinė bus iš karto sustabdyta, ir Jums gali prireikti kitų vaistų reakcijai nuslopinti:
- tinimas (dažniausiai lūpų, liežuvio ar gerklės), dėl kurio darosi sunku ryti ar kvėpuoti;
- sunkumas kvėpuoti arba švokštimas;
- svaigimo arba alpimo pojūtis;
- išbėrimas, dilgėlinė;
- niežėjimas.

Kitas šalutinis poveikis
Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą šalutinį poveikį:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- peršalimo simptomai, tokie kaip sloga (nazofaringitas).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)
- svaigimo pojūtis;
- gerklės perštėjimas arba sinusų infekcija (viršutinių kvėpavimo takų infekcija);
- blogumo jausmas (pykinimas);
- skrandžio skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- nugaros skausmas;
- plaštakų ar pėdų skausmas (galūnių skausmas);
- gripo simptomai;
- nuovargio arba išsekimo jausmas (astenija);
- infuzijos reakcija, pavyzdžiui, niežėjimas infuzijos vietoje.

Papildomas šalutinis poveikis 5–11 metų vaikams:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- pavargimo pojūtis (nuovargis).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Evkeeza

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti. Nekratyti.
Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Pastebėjus drumstumą, pasikeitusią spalvą ar dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Nesuvartotos infuzinio tirpalo dalies negalima pasilikti, norint suvartoti vėliau. Nesuvartotos infuzinio tirpalo dalies vėliau vartoti negalima – likutį būtina išmesti pagal vietinius reikalavimus.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Evkeeza sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra evinakumabas.

Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 150 mg evinakumabo.

Kiekviename flakone yra arba 345 mg evinakumabo 2,3 ml koncentrato arba 1 200 mg evinakumabo 8 ml koncentrato.

- Pagalbinės medžiagos yra prolinas, arginino hidrochloridas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatas 80, histidinas ir injekcinis vanduo.

Evkeeza išvaizda ir kiekis pakuotėje
Evkeeza koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba blyškiai gelsvas tirpalas.

Jis tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra arba 1 stiklinis flakonas su 2,3 ml koncentrato, arba 1 stiklinis flakonas su 8 ml koncentrato.

Registruotojas
Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Vokietija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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)

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <metai mėnuo>
Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šį pakuotės lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
http://www.ema.europa.eu

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Vartojimo instrukcija

Tirpalo ruošimas
Evkeeza tiekiamas tik vienkartinio vartojimo flakone. Tirpinant ir ruošiant reikia griežtai laikytis aseptinės technikos.

- Prieš vartojimą apžiūrėkite vaistinį preparatą, ar jis nėra drumstas, ar nepakitusi spalva ir ar nėra dalelių.
- Jei tirpalas drumstas, jo spalva pakitusi arba jame yra dalelių, flakoną išmeskite.
- Nekratykite flakono.
- Atsižvelgdami į paciento kūno svorį, reikiamą evinakumabo kiekį švirkštu ištraukite iš flakono (-ų) ir suleiskite į intraveninės infuzijos maišelį, kuriame yra infuzinio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalo. Atsargiai vartydami sumaišykite praskiestą tirpalą.
- Galutinė praskiesto tirpalo koncentracija turi būti nuo 0,5 mg/ml iki 20 mg/ml.
- Negalima užšaldyti ir kratyti tirpalo.
- Flakone likusią nepanaudotą tirpalo dalį išmeskite.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Po skiedimo
Baigę ruošti, nedelsdami suvartokite praskiestą tirpalą. Jei praskiestas tirpalas nevartojamas nedelsiant, jį galima laikinai laikyti:

- šaldytuve nuo 2 ºC iki 8 ºC temperatūroje, ne ilgiau kaip 24 valandas nuo infuzijos paruošimo laiko iki infuzijos pabaigos laiko

arba

- kambario temperatūroje iki 25 ºC, ne ilgiau kaip 6 valandas nuo infuzijos paruošimo laiko iki infuzijos pabaigos laiko.

Vartojimas
- Jei tirpalas buvo laikomas šaldytuve, leiskite jam prieš vartojimą sušilti iki kambario temperatūros (iki 25 ºC).
- Evinakumabą reikia sulašinti atliekant 60 minučių trukmės intraveninę infuziją per intraveninę sistemą su steriliu sistemoje integruotu arba atskirai pridėtu 0,2–5 mikronų filtru. Evinakumabo negalima suleisti į veną staiga arba iš karto.
- Kitų vaistinių preparatų negalima maišyti su evinakumabu ir negalima lašinti vienu metu per tą pačią infuzijos sistemą.

Jei pacientui pasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių, įskaitant su infuzija susijusius simptomus, infuzijos greitį galima sumažinti arba infuziją laikinai ar visiškai nutraukti.