I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evkeeza 150 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs mililitrs koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 150 mg evinakumaba (evinakumab).

Viens flakons ar 2,3 ml koncentrāta satur 345 mg evinakumaba.
Viens flakons ar 8 ml koncentrāta satur 1 200 mg evinakumaba.

Evinakumabs tiek izgatavots Ķīnas kāmja olnīcu šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens sterils šķīdums ar pH 6,0 un osmolalitāti aptuveni 500 mmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Evkeeza ir paredzētas papildus diētai un citām zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBLH) līmeni pazeminošām terapijām, lai ārstētu pieaugušos un bērnus no 6 mēnešu vecuma ar homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju (*homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar evinakumabu pacientam jābūt optimālam ZBLH līmeņa pazeminināšanas režīmam.

Ārstēšana ar evinakumabu jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze lipīdu traucējumu ārstēšanā.

<u>Devas</u>

Ieteicamā deva ir 15 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā reizi mēnesī (ik pēc 4 nedēļām).

Ja deva tiek izlaista, tā jāievada pēc iespējas drīzāk. Pēc tam ārstēšana ar evinakumabu jāplāno ik mēnesi no pēdējās devas dienas.

Ja pacientam attīstās nevēlamu blakusparādību pazīmes, tostarp ar infūziju saistīti simptomi, infūzijas ātrumu var samazināt, to var apturēt vai pārtraukt.

Evkeeza var ievadīt neatkarīgi no lipoproteīnu aferēzes.

Vecāka gadagājuma cilvēki
Vecāka gadagājuma cilvēkiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 17 gadiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.8, 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Evkeeza drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 6 mēnešiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Evkeeza paredzētas lietošanai tikai intravenozas infūzijas veidā.

Lietošana
- Ja šķīdums ir bijis ledusskapī, pirms lietošanas jāļauj tam sasilt līdz istabas temperatūrai (līdz 25ºC).
- Evinakumabs jāievada intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā, izmantojot intravenozo sistēmu ar sistēmā ietvertu vai tai pievienotu sterilu 0,2–5 mikronu filtru. Neievadīt evinakumabu paātrinātā intravenozā vai bolus veidā.
- Nelietot evinakumabu maisījumā ar citām zālēm un neievadīt vienlaicīgi, izmantojot to pašu infūzijas sistēmu.

Ja pacientam attīstās nevēlamu blakusparādību pazīmes, tostarp ar infūziju saistīti simptomi, infūzijas ātrumu var samazināt, to var apturēt vai pārtraukt.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstinātas jutības un ar infūziju saistītas reakcijas

Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaksi, un ar infūziju saistītām reakcijām saistībā ar evinakumaba lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja parādās smagas paaugstinātas jutības vai smagas ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes vai simptomi, pārtraukt ārstēšanu ar evinakumabu, ārstēt saskaņā ar standarta aprūpi un novērot, līdz pazīmes un simptomi izzūd.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 30 mg prolīna katrā mililitrā. Prolīns var būt kaitīgs pacientiem ar I vai II tipa hiperprolinēmiju.

Šīs zāles satur 1 mg polisorbāta 80 katrā mililitrā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Nav novēroti mijiedarbības mehānismi starp evinakumabu un citām lipīdu līmeni pazeminošām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar evinakumabu un vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās evinakumaba devas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par evinakumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ir zināms, ka cilvēka IgG antivielas šķērso placentas barjeru, tāpēc evinakumabam ir iespēja tikt pārnestam no mātes uz augošo augli. Ja evinakumabu lieto grūtniece, tas var izraisīt kaitējumu auglim, un tas nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvu kontracepcijas metodi, ja vien paredzamais ieguvums pacientei nav lielāks par potenciālo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai evinakumabs izdalās cilvēka pienā. Ir zināms, ka cilvēka IgG izdalās pienā dažu pirmo dienu laikā pēc dzemdībām, kas drīz vien samazinās līdz zemai koncentrācijai; līdz ar to nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim šī īsā perioda laikā. Pēc tam Evkeeza var izmantot krūts barošanas laikā, ja tas ir klīniski nepieciešams.

Fertilitāte

Dati par evinakumaba ietekmi uz cilvēku auglību nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nepierāda kaitīgu ietekmi saistītu ar tēviņu un mātīšu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Evkeeza maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Evkeeza ievadīšanas var rasties reibonis, nogurums un astēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma profilu

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir nazofaringīts (13,7%), gripai līdzīga saslimšana (7,7%), reibonis (6,0%), sāpes mugurā (5,1%) un slikta dūša (5,1%). Smagākā nevēlamā blakusparādība ir anafilakse (0,9%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā uzskaitīta nevēlamo blakusparādību sastopamība evinakumaba terapijas klīniskajos pētījumos, kuros bija iesaistīti 137 pacienti (117 pieaugušie un pusaudži ar HoFH un pastāvīgu

hiperholesterinēmiju no apkopotiem, kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, un 20 bērni vecumā no 5 līdz 11 gadiem ar HoFH no R1500-CL-17100 pētījuma). Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži (≥1/10); bieži (no ≥1/100 līdz <1/10); retāk (no ≥1/1 000 līdz <1/100); reti (no ≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1 tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	**Ieteicamais termins**	**Biežuma iedalījums**
Infekcijas un infestācijas	Nazofaringīts	Ļoti bieži
	Augšējo elpošanas ceļu infekcija	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilakse	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Iesnas	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Bieži
	Sāpes vēderā	Bieži
	Aizcietējums	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes mugurā	Bieži
	Ekstremitāšu sāpes	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums*	Ļoti bieži
	Gripai līdzīga saslimšana	Bieži
	Astēnija	Bieži
	Ar infūziju saistīta reakcija	Bieži
	Infūzijas vietas reakcijas	Bieži

* Skatīt zemāk sadaļu Pediatriskā populācija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstinātas jutības reakcijas
Par anafilaksi tika ziņots 1 (0,9%) pacientam, kas tika ārstēts ar evinakumabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infūzijas reakcijas
Par infūzijas reakcijām (piemēram, niezi infūzijas vietā) ziņoja 9 (7,7%) pacienti, kas tika ārstēti ar evinakumabu, un 2 (3,7%) pacienti, kas tika ārstēti ar placebo.

Pediatriskā populācija

Drošuma profils, kas tika novērots 14 pusaudžu vecuma pacientiem ar HoFH vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuri tika ārstēti ar intravenozu evinakumaba devu 15 mg/kg ik pēc 4 nedēļām, atbilda drošuma profilam pieaugušiem pacientiem ar HoFH.

Evinakumaba drošums tika novērtēts 20 pediatriskiem pacientiem vecumā no ≥ 5 līdz 11 gadiem. Evinakumaba drošuma profils, kas novērots šiem pacientiem, atbilda drošuma profilam, kas novērots pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem ar papildu blakusparādību - nogurums. Par nogurumu ziņoja 3 (15 %) pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ir pieejami dati par 5 pacientiem vecumā no ≥ 1 līdz 5 gadiem, kuri tika ārstēti ar evinakumabu kā līdzjūtības zālēm. Ārstēšanas ilgums bija no 12 nedēļām līdz 90 nedēļām. Pamatojoties uz saņemtajiem drošuma datiem, jaunas bažas par drošumu nav konstatētas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Evinakumaba pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas ārstēšanas. Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski, un pēc vajadzības jāveic atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi lipīdus modificējoši līdzekļi, ATĶ kods: C10AX17

Darbības mehānisms

Evinakumabs ir rekombinanta cilvēku monoklonālā antiviela, kas specifiski saistās ar ANGPTL3 un to inhibē. ANGPTL3 ir angiopoetīnam līdzīgs proteīnu grupas pārstāvis, kas primāri izpaužas aknās un kam ir loma lipīdu vielmaiņas regulācijā, inhibējot lipoproteīnu lipāzi (LPL) un endotēlija lipāzi (EL).

Evinakumabs, bloķējot ANGPTL3, pazemina TG un ZBLH līmeni, atbrīvojot attiecīgi LPL un EL, kas var darboties bez ANGPTL3 inhibīcijas. Evinakumabs samazina ZBLH neatkarīgi no ZBL receptora (ZBLR) klātbūtnes, veicinot ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (ĻZBL) apstrādi un ĻZBL atlieku izvadīšanu augšupejoši no ZBL veidošanās, izmantojot no EL atkarīgu mehānismu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Homozigota ģimenes hiperholesterinēmija (HoFH)

Pētījums ELIPSE-HoFH

Tas bija daudzcentru, dubultmaskēts, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā novērtēja evinakumaba efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar placebo 65 pacientiem ar HoFH. Pētījums sastāvēja no 24 nedēļu dubultmaskēta ārstēšanas perioda un 24 nedēļu atklātas ārstēšanas perioda. Dubultmaskētajā ārstēšanas periodā 43 pacienti tika randomizēti, lai intravenozi saņemtu 15 mg/kg evinakumaba devu ik pēc 4 nedēļām, un 22 pacienti — lai saņemtu placebo. Pacientiem bija pamata terapija ar citiem lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem (piemēram, statīniem, ezetimibu, PCSK9 inhibitora antivielām, lomitapīdu un lipoproteīnu aferēzi). HoFH diagnoze tika noteikta ar gēnu testu vai ar šādiem klīniskajiem kritērijiem: slimības vēsturē bez ārstēšanas KH> 500 mg/dl (13 mmol/l) kopā ar ksantomu pirms 10 gadu vecuma vai pierādītu KH> 250 mg/dl (6,47 mmol/l) abiem vecākiem. Pacienti pētījumā tika iekļauti neatkarīgi no mutāciju statusa. Pacienti tika definēti kā tādi, kuriem ir nulles/nulles vai negatīvā/negatīvā variācija, ja variācijas rezultātā bija maza atlikusī ZBLR funkcija vai tās nebija nemaz; nulles/nulles variācijas tika definētas kā tādas, kurām bija < 15% ZBLR funkcijas, pamatojoties uz *in vitro* testiem, un negatīvās/negatīvās variācijas tika definētas kā tādas, kurām bija priekšlaicīgas pārtraukšanas kodoni, savienojuma vietas variācijas, nobīdes mutācijas, insercijas/delēcijas vai kopiju skaita variācijas. Šajā pētījumā 32,3% (21 no 65) pacientu bija nulles/nulles variācijas un 18,5% (12 no 65) pacientu bija negatīvās/negatīvās variācijas.

Vidējais sākotnējais ZBLH bija 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l), un pacientu apakškopā ar nulles/nulles variācijām tas bija 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l) un ar negatīvām/negatīvām variācijām 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). Sākumā 93,8% pacientu saņēma statīnus, 75,4% ezetimibu, 76,9% PCSK9 inhibitora antivielas, 21,5% lomitapīdu un 33,8% lipoproteīnu aferēzi. Sākumā vidējais vecums bija 42 gadi

(diapazonā no 12 līdz 75 gadiem) ar 12,3% ≥65 gadu vecumā; 53,8% sievietēm, 73,8% baltās rases, 15,4% Āzijas rases, 3,1% melnās rases un 7,7% citiem vai bez informācijas.

Primārais mērķa kritērijs bija ZBLH procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai. 24. nedēļā vidējā ārstēšanas atšķirība ar mazāko kvadrātu metodi starp evinakumabu un placebo, novērtējot ar ZBLH vidējām procentuālajām izmaiņām no sākotnējā stāvokļa, bija -49,0% (95% TI: no -65,0% līdz -33,1%; p< 0,0001). Efektivitātes rezultātus skatīt 2. tabulā.

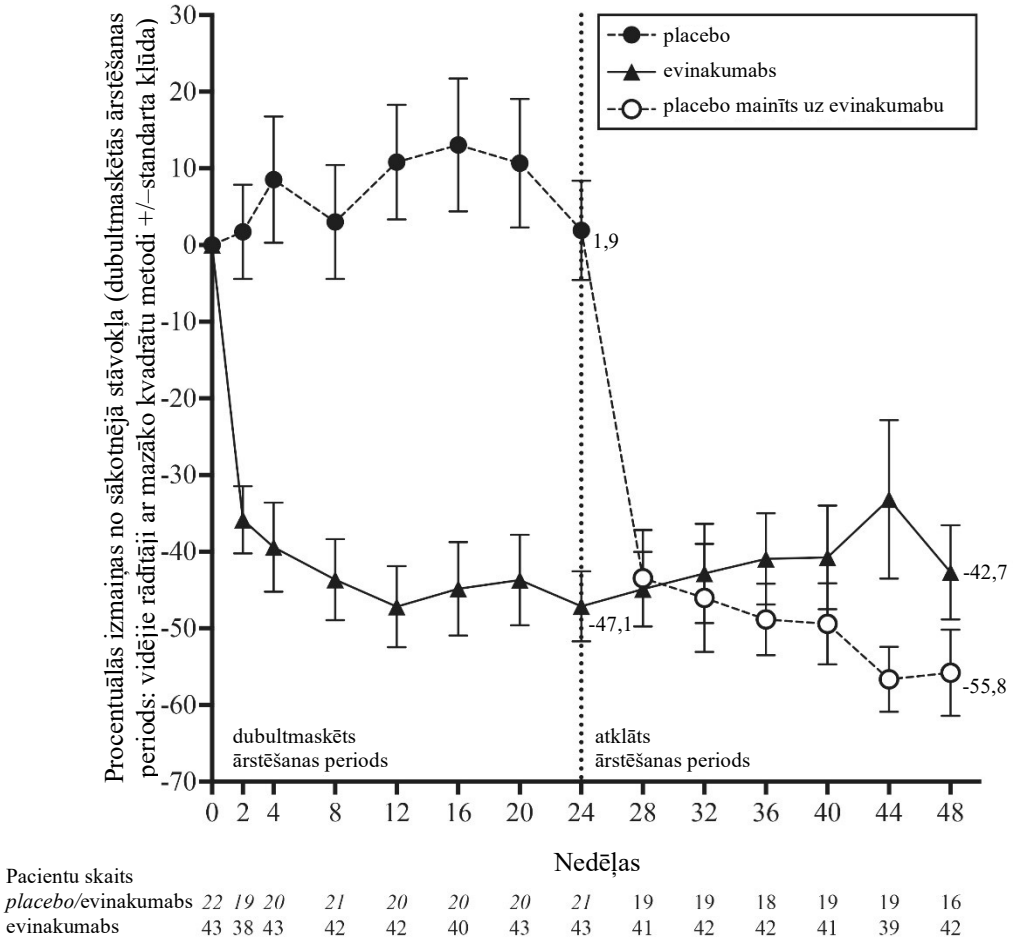
2 tabula. Evinakumaba efektivitāte uz lipīdu parametriem pacientiem ar HoFH pētījumā ELIPSE-HoFH

	Sākotnēji (vidēji), mmol/l (N=65)	**Vidējās procentuālās izmaiņas ar mazāko kvadrātu metodi vai salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem 24. nedēļā**		**Atšķirība no placebo (95% TI)**	**P vērtība**
		evinakumabs (N=43)	**placebo (N=22)**		
ZBLH (procentuālās izmaiņas)	6,6	-47,1%	+1,9%	-49% (no -65,0 līdz -33,1)	< 0,0001
ZBLH (absolūtās izmaiņas) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (no -4,5 līdz -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	-41,4%	-4,5%	-36,9% (no -48,6 līdz -25,2)	< 0,0001
Ne ZBLH	7,2	-49,7%	+2,0%	-51,7% (no -64,8 līdz -38,5)	< 0,0001
KH	8,3	-47,4%	+1,0%	-48,4% (no -58,7 līdz -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0%	-4,6%	-50,4% (no -65,6 līdz -35,2)	< 0,0001[a]
ZBLH[b]	1,2	-29,6%	+0,8%	-	-

[a] Nominālā p vērtība, jo TG nav galvenais sekundārais mērķa kritērijs.
[b] Vidējie 24. nedēļas procentuālo izmaiņu rezultāti ir parādīti, pamatojoties uz faktisko ārstēšanu, ko saņēma drošuma pārbaudes populācija (evinakumabs, n=44; placebo, n=20); nav formālas statistiskās pārbaudes drošuma pārbaudes populācijā.

Pēc dubultmaskētā ārstēšanas perioda 64 no 65 randomizētajiem pacientiem, kuri uzsāka atklātas ārstēšanas periodu, saņēma evinakumabu. Vidējās ZBLH procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 48. nedēļai bija diapazonā no -42,7% līdz -55,8%. 1. attēlā redzamas ZBLH vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa dubultmaskētajā periodā un novērotās vidējās procentuālās izmaiņas atklātas ārstēšanas periodā pacientiem, kuri lietoja evinakumabu vai placebo dubultmaskētās ārstēšanas periodā.

1 attēls. Ar mazāko kvadrātu metodi aprēķinātās ZBLH vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa laika periodā līdz 24. nedēļai un novērotās vidējās procentuālās izmaiņas no 28. nedēļas līdz 48. nedēļai pētījumā ELIPSE-HoFH



24. nedēļā novērotais ZBLH samazinājums, lietojot evinakumabu, bija līdzīgs iepriekš definētajās apakšgrupās, tostarp vecumu, dzimumu, nulles/nulles vai negatīvās/negatīvās variācijām, vienlaicīgu ārstēšanu ar lipoproteīna aferēzi un vienlaicīgu fona ārstēšanu ar lipīdu līmeni pazeminošām zālēm (statīniem, ezetimibu, PCSK9 inhibitora antivielām un lomitapīdu). Evinakumaba ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību nav noteikta.

Pētījums ELIPSE-OLE

Tas bija daudzcentru, atklātā pagarinājuma pētījumā, kurā piedalījās 116 pacienti ar HoFH, pieejamie dati par 86 pacientiem 24. nedēļā uzrādīja ZBLH samazināšanos par 43,6 % pēc ārstēšanas ar evinakumabu 15 mg/kg intravenozi ik pēc 4 nedēļām papildus terapijai ar citiem lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem (piemēram, statīniem, ezetimibu, PCSK9 inhibitora antivielām, lomitapīdu un lipoproteīnu aferēzi). ZBLH samazinājums no sākumstāvokļa bija nemainīgs pēc 48. un 96. nedēļām; vidējā procentuālā izmaiņa no sākumstāvokļa aprēķinātajā ZBLH pēc 48. nedēļas (n=95) bija –43,9 %, un pēc 96. nedēļas (n=63) bija –37,2 %. Pacienti pētījumā tika iekļauti neatkarīgi no mutāciju statusa, tostarp pacienti ar nulles/nulles vai negatīvām/negatīvām variācijām.

Pediatriskā populācija

ELIPSE-HoFH

Pētījumā ELIPSE-HoFH 1 pusaudžu vecuma pacients intravenozi saņēma 15 mg/kg evinakumaba devu ik pēc 4 nedēļām un 1 pusaudžu vecuma pacients saņēma placebo papildus terapijai ar citiem

lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem (piemēram, statīniem, ezetimibu, PCSK9 inhibitora antivielām un lipoproteīnu aferēzi). Abiem pusaudžu vecuma pacientiem bija ZBLH nulles/nulles variācijas. Lietojot evinakumabu, 24. nedēļā ZBLH procentuālās izmaiņas bija -73,3%, bet lietojot placebo +60%.

ELIPSE-OLE

Pētījumā ELIPSE-OLE 14 pusaudžu vecuma pacienti intravenozi saņēma 15 mg/kg evinakumaba devu ik pēc 4 nedēļām papildus terapijai ar citiem lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem (piemēram, statīniem, ezetimibu, PCSK9 inhibitora antivielām un lipoproteīnu aferēzi). Šajā pētījumā divi pacienti uzsāka dalību pēc pētījuma ELIPSE-HoFH pabeigšanas un 12 pacienti iepriekš nebija saņēmuši evinakumabu. Šiem pusaudžu vecuma pacientiem sākotnējais vidējais ZBLH līmenis bija 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Vidējais vecums bija 14,4 gadi (diapazonā no 12 līdz 17 gadiem) ar 64,3 % vīriešiem un 35,7 % sievietēm. Sākumā visi pacienti saņēma statīnus, 71,4 % ezetimibu, 42,9 % PCSK9 inhibitora antivielas un 64,3 % saņēma lipoproteīnu aferēzi. Četriem (28,6 %) pacientiem bija nulles/nulles variācijas un 4 (28,6 %) pacientiem bija negatīvās/negatīvās ZBLR mutāciju variācijas. Lietojot evinakumabu, 24. nedēļā ZBLH procentuālās izmaiņas bija -55,4 % (n=12).

Pētījums R1500-CL-17100
Šis bija daudzcentru, trīs daļu, vienas grupas, atklāts pētījums, kurā tika novērtēta evinakumaba efektivitāte, drošums un panesamība pediatriskiem pacientiem vecumā no ≥ 5 līdz 11 gadiem ar HoFH. Pētījums ietvēra trīs daļas: A, B un C daļu. A daļa bija vienas devas, atklāts pētījums, lai novērtētu intravenozi ievadīta 15 mg/kg evinakumaba drošumu, FK un FD 6 pacientiem ar HoFH, kam sekoja 16 nedēļu novērošanas periods, lai noteiktu devu pārējam pētījumam. B daļa bija vienas grupas, 24 nedēļu, atklātas ārstēšanas periods, kurā izvērtēja intravenozi ievadīta 15 mg/kg evinakumaba efektivitāti un drošumu ik pēc 4 nedēļām 14 pacientiem ar HoFH. C daļa bija pagarinājuma pētījums no A un B daļas, kurā tiek novērtēts intravenozi ievadīta 15 mg/kg evinakumaba ilgtermiņa drošums ik pēc 4 nedēļām 20 pacientiem ar HoFH. Tas sastāv no 48 nedēļu ārstēšanas perioda un 24 nedēļu apsekošanas perioda (turpinās). C daļas pacienti tika iekļauti tieši no A vai B daļas.

Pacienti lietoja jebkādu lipīdu līmeni pazeminošu terapiju kombināciju, tostarp maksimāli panesamus statīnus, ezetimibu, lomitapīdu un lipoproteīnu aferēzi.

HoFH diagnozi noteica ar ģenētisko testēšanu vai šādu klīnisko kritēriju klātbūtni: anamnēzē bez ārstēšanas kopējais holesterīns (KH) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) un TG < 7,8 mmol/l (< 690 mg/dl) UN vai nu tendinoza ksantoma pirms 10 gadu vecuma, vai pierādīts KH > 6,47 mmol/l (> 250 mg/dl) abiem vecākiem; ZBLH > 3,36 mmol/l (> 130 mg/dl); ķermeņa masa ≥ 15 kg.

Kopumā pacientiem A un B daļā vidējais ZBLH sākumstāvoklī bija 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). Sākumā 90 % pacientu saņēma statīnus, 95 % ezetimibu un 60 % saņēma lipoproteīnu aferēzi.

Vidējais vecums sākumstāvoklī bija 9,0 gadi (diapazonā no ≥ 5 līdz < 12); 40 % bija vīrieši un 60 % sievietes; 70 % baltās rases, 5 % melnās rases, 10 % Āzijas rases, 5 % Amerikas indiāņi vai Aļaskas pamatiedzīvotāji un 10 % citi. Vidējā ķermeņa masa bija 37,9 kg, un ķermeņa masas indekss (ĶMI) bija 18,8 kg/m^2.

B daļā primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija ZBLH procentuālās izmaiņas, kas tika aprēķinātas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai. 24. nedēļā aprēķinātā ZBLH procentuālā izmaiņa no sākumstāvokļa bija –48,3 % (95 % ticamības intervāls: no –68,8 % līdz –27,8 %). Efektivitātes rezultātus skatīt 3. tabulā.

3. tabula. Lipīdu rādītāji pediatriskiem pacientiem (no ≥ 5 līdz 11 gadus veciem) ar HoFH, kas saņēma citas lipīdu līmeni pazeminošās terapijas 24. nedēļā

	ZBLH	ApoB	Ne ZBLH	KH	Lp(a)
Sākumstāvoklis (vidējais) (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
Procentuālās izmaiņas no sākumstāvokļa (95 % TI)	–48,3 (no –68,8 līdz –27,8)	–41,3 (no –58,9 līdz –23,8)	–48,9 (no –68,1 līdz –29,7)	–49,1 (no –64,9 līdz –33,2)	–37,3 (no –42,2 līdz –32,3)

24. nedēļā ZBLH samazinājums, lietojot evinakumabu, bija līdzīgs sākotnējo raksturlielumu starpā, ieskaitot vecumu, dzimumu, ierobežotas ZBLR aktivitātes, vienlaikus ārstēšanu ar lipoproteīnu aferēzi un vienlaikus lietotām fona lipīdu līmeni pazeminošām zālēm (statīniem, ezetimibu un lomitapīdu).

Citas izpētes

Evinakumaba efektivitāte bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem ir prognozēta, pamatojoties uz integrētu FK/FD modelēšanu un simulācijām (skatīt 5.2. apakšpunktu). Paredzams, ka bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem, kuri saņem evinakumabu 15 mg/kg ik pēc 4 nedēļām, 24. nedēļā būs līdzīgas vai lielākas ZBLH procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar pieaugušajiem, 24. nedēļā sasniedzot augstāku absolūtās ZBLH koncentrācijas plato.

Turklāt ir pieejami dati par 5 pacientiem vecumā no ≥ 1 līdz 5 gadiem ar HoFH, kuri saņēma evinakumabu kā līdzjūtības zāles. Parakstītā deva bija 15 mg/kg evinakumaba ik pēc 4 nedēļām, tāda pati kā vecākiem bērniem un pieaugušajiem. Evinakumaba ievadīšana uzrādīja klīniski nozīmīgu ZBLH samazināšanos, kas atbilst klīniskajos pētījumos novērotajam pacientiem, kuri ir ≥ 5 gadus veci. Ieguvumi ietvēra ZBLH samazināšanos par 37,1 % 90. nedēļā vienam no pacientiem, kuram plazmaferēzes biežums ārstēšanas periodā bija samazināts, un samazināšanos par 43,1 % 72. nedēļā, 66,3 % 62. nedēļā, 77,3 % 16. nedēļā un 75,0 % attiecīgi 12. nedēļā pārējiem pacientiem. Ksantomas pilnībā izzuda pacientam, kuram plazmaferēzes biežums bija samazināts, pēc aptuveni 1 gadu ilgas ārstēšanas ar evinakumabu.

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā". Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunināš šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Evinakumabu ievada intravenozi pacientiem ar HoFH. Pamatojoties uz populācijas FK modelēšanu, infūzijas beigās līdzsvara stāvoklī vidējais ± SD C_{max} ir 681±185 mg/l pieaugušajiem pacientiem pēc 15 mg/kg devas ievadīšanas ik pēc 4 nedēļām. Uzkrāšanās attiecība ir aptuveni 2. Vidējā ± SD līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija pieaugušiem pacientiem ir 230±81,3 mg/l.

Izkliede

Izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī, kas aprēķināts, izmantojot populācijas FK analīzi tipiskam indivīdam ar ķermeņa masu 72 kg, pieaugušiem pacientiem bija aptuveni 4,9 l, norādot, ka evinakumabs galvenokārt tiek izkliedēts asinsvadu sistēmā.

Biotransformācija

Tā kā evinakumabs ir proteīns, netika veikti specifiski vielmaiņas pētījumi. Sagaidāms, ka evinakumabs kā cilvēka monoklonālā IgG4 antiviela noārdīsies līdz maziem peptīdiem un aminoskābēm, izmantojot kataboliskos ceļus tādā pašā veidā kā endogēnais IgG.

Eliminācija

Evinakumaba eliminācija notiek paralēli ar lineāru un nelineāru ceļu starpniecību. Augstākā koncentrācijā evinakumaba eliminācija primāri notiek caur nepiesātinātu proteolītisko ceļu, savukārt zemākās koncentrācijās dominē nelineārā eliminācija ar piesātināta ANGPTL3 mērķa starpniecību. Eliminācijas pusperiods ir evinakumaba koncentrācijas funkcija serumā, un tā nav konstanta.

Pēc pēdējās līdzsvara stāvokļa 15 mg/kg intravenozās devas ik pēc 4 nedēļām laika mediāna, kad evinakumaba koncentrācija samazinās zem apakšējās noteikšanas robežas (78 ng/ml), ir aptuveni 21 nedēļa.

Linearitāte/nelinearitāte

Nelineārās izdalīšanās dēļ tika novērota nedaudz lielāka nekā devai proporcionāla palielināšanās ar 4,3 reižu palielināšanos laukumā zem koncentrācijas un laika līknes pie līdzsvara stāvokļa ($AUC_{tau.ss}$) pie trīskāršas intravenozās devas palielināšanas no 5 mg/kg uz 15 mg/kg ik pēc 4 nedēļām.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Evinakumaba farmakodinamiskā ietekme uz ZBLH līmeņa samazināšanos ir netieša un tiek mediēta caur saistīšanos pie ANGPTL3. Pēc evinakumaba ievadīšanas kopējā ANGPTL3 koncentrācija palielinās no sākotnējā līmeņa, un plato vērtība palielinās, kad ir sasniegts mērķa piesātinājums. Kad mērķis ir piesātināts, nav paredzams, ka, turpinot palielināt evinakumaba koncentrāciju, turpinās samazināties ZBLH līmenis.

Īpašas populācijas

Populācijas FK analīze, kas veikta, izmantojot 183 veselu pieaugušu dalībnieku un 139 pacientu ar HoFH datus, liecina, ka šādiem faktoriem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz evinakumaba iedarbību: vecumam (5 līdz 75 gadi), dzimumam, ķermeņa masai (19,7 līdz 152 kg), rasei. Netika gūti pierādījumi, ka aferēze būtiski ietekmētu evinakumaba farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija
Evinakumabu ar intravenozu 15 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām saņēma 14 pacienti ar HoFH vecumā no 12 līdz 17 gadiem, un līdzsvara stāvokļa minimālā un maksimālā koncentrācija bija tajā pašā diapazonā, kādā tā bija pieaugušiem pacientiem. Vidējais līdzsvara stāvokļa C_{max} bija 566 ± 206 mg/l pacientiem ar HoFH vecumā no 12 līdz < 18 gadiem.

20 pacientiem ar HoFH vecumā no 5 līdz 11 gadiem, kuri saņēma evinakumabu intravenozi 15 mg/kg devā ik pēc 4 nedēļām, vidējā (SD) līdzsvara stāvokļa minimālā evinakumaba koncentrācija, pamatojoties uz populācijas FK analīzi, bija 160 ± 57,6 mg/l un vidējais (SD) līdzsvara stāvokļa C_{max} bija 419 ± 99,4 mg/l pacientiem ar HoFH vecumā no 5 līdz 11 gadiem.

Evinakumaba farmakokinētika bērniem ar HoFH vecumā līdz 5 gadiem tika prognozēta, pamatojoties uz modeli balstītu ekstrapolācijas analīzi. Šajā analīzē tika izmantota populācijas FK modelēšana un simulācijas, kuru pamatā bija iepriekš novērotie dati par vecākiem bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem, kā arī pieņēmumi par bioloģisko attīstību un patofizioloģiskajiem apstākļiem jaunākiem bērniem ar HoFH. Paredzamā vidējā līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija un vidējais uzkrāšanās koeficients pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem bija zemāks, bet robežās, kas paredzētas pacientiem no 5 gadu vecuma. Paredzamā vidējā maksimālā koncentrācija līdzsvara

stāvoklī bija 499±185 mg/l pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem un 513±179 mg/l pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem.

Nieru darbības traucējumi
Nav sagaidāms, ka evinakumabs tiks ievērojami eliminēts caur nierēm. Novērotā līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija bija salīdzināma pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi
Nav sagaidāms, ka evinakumabs tiks ievērojami eliminēts caur aknām. Dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti, tostarp toksicitātes pētījumi jaundzimušajiem, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Kancerogenitātes un genotoksicitātes pētījumi ar evinakumabu nav veikti. Nav sagaidāms, ka monoklonālās antivielas izmainīs DNS vai hromosomas.

Reproduktīvā toksikoloģija

6 mēnešu ilgā hroniskas toksicitātes pētījumā ar dzimumbriedumu sasniegušiem makaka sugas pērtiķiem netika novērota ietekme uz tēviņu un mātīšu reproduktīvo orgānu fertilitātes surogātmarķieriem. Reprodukcijas pētījumos ar dzīvniekiem evinakumabs tika ievadīts zemādā grūsniem trušiem ik pēc 3 dienām no gestācijas 7. dienas līdz gestācijas 19. dienai, kad notiek organoģenēze. Pie visām devām tika novērota toksicitāte mātītēm (priekšlaicīga neonatāla nāve, augļa zaudēšana un/vai priekšlaicīgas dzemdības), un augļiem tika novērotas atrades (mīksto audu un skeleta malformācijas) pie visām devām, izņemot zemāko devu (1 mg/kg). Vidējā sistēmiskā iedarbība, kas izmērīta gestācijas periodā trušiem, bija zemāka par to, kas izmērīta ar maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem (*maximum recommended human dose*, MRHD), kas ir 15 mg/kg ik pēc 4 nedēļām. Tā kā trušu lipīdu profils ievērojami atšķiras no cilvēkiem, jo īpaši grūtniecības laikā, šo rezultātu klīniskā nozīme ir neskaidra.

Žurkām, ievadot evinakumaba devu zemādā ik pēc 3 dienām no gestācijas 6. dienas līdz gestācijas 18. dienai, kad notiek organoģenēze, netika novērota ietekme uz embrija un augļa attīstību. Vidējā sistēmiskā iedarbība, kas izmērīta gestācijas periodā žurkām, bija zemāka par to, kas izmērīta ar MRHD, kas ir 15 mg/kg ik pēc 4 nedēļām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Prolīns
Arginīna hidrohlorīds
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80
Histidīns
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi

Pēc atšķaidīšanas

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par lietošanai paredzētā glabāšanas laika un nosacījumu ievērošanu pirms to lietošanas.

Ja atšķaidītais šķīdums netiek nekavējoties ievadīts, to var īslaicīgi uzglabāt:

- ledusskapī 2ºC – 8ºC temperatūrā ne ilgāk kā 24 stundas no infūzijas sagatavošanas brīža līdz infūzijas beigām

vai

- istabas temperatūrā līdz 25ºC ne ilgāk kā 6 stundas no infūzijas sagatavošanas brīža līdz infūzijas beigām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons

Uzglabāt ledusskapī (2ºC – 8ºC).
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Nesasaldēt.
Nesakratīt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2,3 ml koncentrāta, kas satur 345 mg evinakumaba 3 ml caurspīdīgā 1. tipa stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni, kuram ir pārklājums un izolējošs vāciņš ar atvāžamu virspusi.
Iepakojuma lielums: 1 flakons.

8 ml koncentrāta, kas satur 1 200 mg evinakumaba 20 ml caurspīdīgā 1. tipa stikla flakonā ar pelēku hlorbutila aizbāzni, kuram ir pārklājums un izolējošs vāciņš ar atvāžamu virspusi.
Iepakojuma lielums: 1 flakons.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīduma sagatavošana

Evkeeza tiek piegādātas kā flakons tikai vienreizējai lietošanai. Sagatavošanas un atšķaidīšanas laikā stingri jāievēro aseptikas noteikumi.

- Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai zāles nav saduļķojušās, mainījušas krāsu vai tajās nav nogulšņu.
- Izmetiet flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur nogulsnes.
- Nesakratiet flakonu.

- Izvelciet nepieciešamo evinakumaba daudzumu no flakona(-iem), pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un pārnesiet intravenozās infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīdu vai 50 mg/ml (5%) dekstrozi infūzijām. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, maigi apvēršot.
- Atšķaidītā šķīduma gala koncentrācijai jābūt starp 0,5 mg/ml un 20 mg/ml.
- Nesasaldējiet un nesakratiet šķīdumu.
- Izmetiet neizlietoto daļu, kas palikusi flakonā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2021. gada 17. jūnijā

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	**Izpildes termiņš**
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): Lai novērtētu evinakumaba ilgtermiņa drošuma rezultātus pacientiem ar homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju (*homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH), kuri tiek ārstēti ar evinakumanu, kā arī grūtniecības biežumu un rezultātu pacientēm ar HoFH, kas tiek ārstētas ar evinakumabu, un lai novērtētu aterosklerozes procesu laika gaitā pacientiem ar HoFH, kuri tiek ārstēti ar evinakumabu un kuriem tiek veikta kardiālā attēlveidošana, RAĪ jāveic pētījums un jāiesniedz pētījuma rezultāti, pamatojoties uz datiem no reģistra pacientiem ar HoFH.	Ikgadējie pētījumu ziņojumi tiks iesniegti kopā ar ikgadējo atkārtoto izvērtējumu.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀS KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evkeeza 150 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
evinakumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs mililitrs koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 150 mg evinakumaba.
Viens flakons ar 2,3 ml koncentrāta satur 345 mg evinakumaba.
Viens flakons ar 8 ml koncentrāta satur 1 200 mg evinakumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: prolīns, arginīna hidrohlorīds, histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Nesasaldēt.
Nesakratīt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Evkeeza 150 mg/ml sterils koncentrāts
evinakumab
IV

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Evkeeza 150 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
evinakumab

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Evkeeza un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Evkeeza saņemšanas
3. Kā Evkeeza tiek saņemtas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Evkeeza
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Evkeeza un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Evkeeza
Evkeeza satur aktīvo vielu evinakumabu. Tas ir zāļu veids, ko dēvē par monoklonālām antivielām. Monoklonālās antivielas ir proteīni, kas saistās ar citām vielām ķermenī.

Kādam nolūkam Evkeeza lieto
Evkeeza lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus no 6 mēnešu vecuma ar ļoti augstu holesterīna līmeni, ko izraisa slimība ar nosaukumu "homozigota ģimenes hiperholesterinēmija". Evkeeza tiek lietotas kopā ar diētu, kurā ir maz tauku, un citām zālēm, lai samazinātu holesterīna līmeni.

Homozigotu ģimenes hiperholesterinēmiju parasti pēcnācējiem nodod gan tēvs, gan māte.

Cilvēkiem ar šādu slimību ZBL holesterīna ("sliktā holesterīna") līmenis ir ļoti augsts jau kopš dzimšanas. Šāds augsts līmenis var izraisīt sirdslēkmes, sirds vārstuļu slimības vai citas problēmas agrīnā vecumā.

Kā Evkeeza darbojas?
Evinakumabs, Evkeeza sastāvā esošā aktīvā viela, saistās ar ķermenī esošo proteīnu ANGPTL3 un bloķē tā iedarbību. ANGPTL3 piedalās holesterīna izdalīšanās kontrolē un, bloķējot tā iedarbību, samazinās holesterīna veidošanās. Tādējādi Evkeeza var pazeminināt ZBL holesterīna līmeni asinīs un novērst problēmas, ko rada augsts ZBL holesterīna līmenis.

2. Kas Jums jāzina pirms Evkeeza saņemšanas

Jūs nedrīkstat saņemt Evkeeza šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret evinakumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Evkeeza saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Vērojiet, vai neparādās nopietnas blakusparādības
Evkeeza var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.
- Ja Jums rodas smagas alerģiskas reakcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai. Simptomi ir uzskaitīti 4. punktā sadaļā "Nopietnas blakusparādībasas".

Bērni
Evkeeza neiesaka lietot bērniem līdz 6 mēnešu vecumam, jo pagaidām nepietiek informācijas par izmantošanu šai pacientu grupai.

Citas zāles un Evkeeza
Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un kontracepcija
Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Evkeeza var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība, kamēr ārstējaties ar Evkeeza.

Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode, lai izvairītos no grūtniecības.
- Izmantojiet efektīvu kontracepcijas metodi, kamēr ārstējaties ar Evkeeza, un
- Izmantojiet efektīvu kontracepcijas metodi vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās Evkeeza devas saņemšanas.

Konsultējieties ar ārstu par vislabāko kontracepcijas metodi šajā laikā.

Barošana ar krūti
- Konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot ar krūti.
- Nav zināms, vai Evkeeza nokļūst mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Iespējams, ka Evkeeza var izraisīt reiboni un nogurumu, kā arī ietekmēt spēju braukt ar velosipēdu, vadīt transportlīdzekli vai izmantot jebkādus instrumentus vai mehānismus. Ja domājat, ka esat ietekmēts, nebrauciet ar velosipēdu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus un instrumentus, un pastāstiet par to savam ārstam (skatīt 4. punktu).

Evkeeza satur prolīnu
Šīs zāles satur 30 mg prolīna katrā ml. Prolīns var būt kaitīgs pacientiem ar hiperprolinēmiju, retu ģenētisku slimību, kurā prolīns uzkrājas organismā. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir hiperprolinēmija, nelietojiet šīs zāles, ja vien to nav ieteicis ārsts.

Evkeeza satur polisorbātu 80
Šīs zāles satur 1 mg polisorbāta 80 katrā mililitrā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir zināma alerģija.

3. Kā Evkeeza tiek saņemtas

Cik daudz Evkeeza ir jālieto
Jūsu ārsts izrēķinās, cik daudz zāles Jums dot. Daudzums būs atkarīgs no Jūsu ķermeņa masas.
- Ieteicamā deva ir 15 miligrami uz katru ķermeņa svara kilogramu.
- Zāles saņemsiet aptuveni reizi mēnesī.

Kā Evkeeza tiek saņemtas
Evkeeza parasti ievada ārsts vai medmāsa. Zāles tiek ievadītas vēnā ar pilināšanu (intravenozā infūzija) 60 minūšu laikā.

Ja esat izlaidis Evkeeza devu
Ja neesat apmeklējis vizīti, lai saņemtu Evkeeza, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pēc iespējas drīzāk.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības
Smagas alerģiskas reakcijas (retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)
Ja Jums rodas smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskās reakcijas) simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai. Zāļu ievadīšana nekavējoties tiks pārtraukta, un, iespējams, Jums būs jālieto citas zāles, lai kontrolētu reakciju:
- pietūkums — galvenokārt lūpu, mēles vai rīkles, kas apgrūtina norīšanu vai elpošanu;
- elpošanas problēmas vai sēkšana;
- reiboņa sajūta vai ģībšana;
- izsitumi, nātrene;
- nieze.

Citas blakusparādības
Ja pamanāt kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām, pastāstiet to ārstam vai medmāsai.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
- saaukstēšanās simptomi, piemēram, iesnas (nazofaringīts).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- reiboņa sajūta;
- iekaisis kakls vai deguna blakusdobumu infekcija (augšējo elpošanas ceļu infekcija);
- slikta dūša;
- sāpes vēderā;
- aizcietējums;
- sāpes mugurā;
- roku vai pēdu sāpes (ekstremitāšu sāpes);
- gripas simptomi;
- noguruma vai bezspēka sajūta (astēnija);
- infūzijas reakcija, piemēram, nieze zāļu ievadīšanas vietā.

Papildu blakusparādības bērniem vecumā no 5 līdz 11 gadiem

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
- nogurums.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5 Kā uzglabāt Evkeeza

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2ºC – 8ºC).
Nesasaldēt. Nesakratīt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur nogulsnes.

Neuzglabājiet neizlietoto infūzijas šķīduma daļu atkārtotai lietošanai. Neizlietoto infūzijas šķīduma daļu nedrīkst atkārtoti lietot, un tā jāizmet atbilstoši vietējiem noteikumiem.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Evkeeza satur
- Aktīvā viela ir evinakumabs.

1 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 150 mg evinakumaba.

Katrs flakons satur vai nu 345 mg evinakumaba 2,3 ml koncentrātā, vai 1 200 mg evinakumaba 8 ml koncentrātā.

- Citas sastāvdaļas ir prolīns, arginīna hidrohlorīds, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, histidīns un ūdens injekcijām.

Evkeeza ārējais izskats un iepakojums
Evkeeza koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.

Tas pieejams kastītēs, kas satur 1 stikla flakonu ar 2,3 ml koncentrāta vai 1 stikla flakonu ar 8 ml koncentrāta.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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)

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <mēnesis gads>.
Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā". Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Lietošanas norādījumi

Šķīduma sagatavošana
Evkeeza tiek piegādātas kā flakons tikaivienreizējai lietošanai. Sagatavošanas un atšķaidīšanas laikā stingri jāievēro aseptikas noteikumi.

- Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai zāles nav saduļķojušās, mainījušas krāsu vai tajās nav nogulšņu.
- Izmetiet flakonu, ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur nogulsnes.
- Nesakratiet flakonu.
- Izvelciet nepieciešamo evinakumaba daudzumu no flakona(-iem), pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un pārnesiet intravenozās infūzijas maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīdu vai 50 mg/ml (5%) dekstrozi infūzijām. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, maigi apvēršot.
- Atšķaidītā šķīduma gala koncentrācijai jābūt starp 0,5 mg/ml un 20 mg/ml.
- Nesasaldējiet un nesakratiet šķīdumu.
- Izmetiet neizlietoto daļu, kas palikusi flakonā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pēc atšķaidīšanas
Pēc sagatavošanas nekavējoties ievadiet atšķaidīto šķīdumu. Ja atšķaidītais šķīdums netiek nekavējoties ievadīts, to var īslaicīgi uzglabāt:

- ledusskapī 2ºC – 8ºC temperatūrā ne ilgāk kā 24 stundas no infūzijas sagatavošanas brīža līdz infūzijas beigām

vai

- istabas temperatūrā līdz 25ºC ne ilgāk kā 6 stundas no infūzijas sagatavošanas brīža līdz infūzijas beigām.

Lietošana

- Ja šķīdums ir bijis ledusskapī, pirms lietošanas ļaujiet tam sasilt līdz istabas temperatūrai (līdz 25ºC).
- Evinakumabs jāievada intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā, izmantojot intravenozo sistēmu ar sistēmā ietvertu vai tai pievienotu sterilu 0,2–5 mikronu filtru. Neievadiet evinakumabu kā intravenozu injekciju vai bolus veidā.
- Nelietojiet evinakumabu maisījumā ar citām zālēm un neievadiet vienlaicīgi, izmantojot to pašu infūzijas sistēmu.

Ja pacientam attīstās nevēlamu blakusparādību pazīmes, tostarp ar infūziju saistīti simptomi, infūzijas ātrumu var samazināt, to var apturēt vai pārtraukt.