ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evkeeza 150 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 150 mg ewinakumabu.

Jedna fiolka o pojemności 2,3 ml koncentratu zawiera 345 mg ewinakumabu.
Jedna fiolka o pojemności 8 ml koncentratu zawiera 1 200 mg ewinakumabu.

Ewinakumab jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego sterylny roztwór o pH równym 6,0 oraz osmolalności wynoszącej ok. 500 mmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Evkeeza jest wskazany do stosowania jako środek wspomagający do diety oraz innych metod terapeutycznych obniżających stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein-cholesterol*, LDL-C) w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy i starszych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HoFH, ang. *homozygous familial hypercholesterolaemia*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia ewinakumabem pacjent powinien być na optymalnej diecie obniżającej LDL-C.

Leczenie z zastosowaniem ewinakumabu powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej.

<u>Dawkowanie</u>

Zalecana dawka to 15 mg/kg masy ciała (mc.) podawana w postaci infuzji dożylnej w ciągu 60 minut raz na miesiąc (co 4 tygodnie).

W razie pominięcia dawki produkt należy podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie leczenie ewinakumabem należy zaplanować raz na miesiąc od daty ostatniej dawki.

Szybkość infuzji można spowolnić, przerwać lub wstrzymać infuzję, jeśli u pacjenta wystąpią objawy działań niepożądanych, w tym objawy związane z infuzją.

Produkt Evkeeza można podawać bez względu na aferezę lipoprotein.

Osoby w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie ma konieczności dostosowywania dawki u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 17 lat (patrz punkty 4.8, 5.1 oraz 5.2). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Evkeeza u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Evkeeza jest przeznaczony wyłącznie do podawania w postaci infuzji dożylnej.

Podawanie
- Jeśli produkt jest przechowywany w lodówce, przed podaniem roztwór należy pozostawić, aby osiągnął temperaturę pokojową (maksymalnie 25°C).
- Ewinakumab należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 60 minut poprzez linię dożylną zawierającą sterylny, wbudowany lub zakładany filtr w rozmiarze od 0,2 do 5 mikronów. Ewinakumabu nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.
- Nie wolno mieszać innych produktów leczniczych z ewinakumabem ani podawać jednocześnie przez tę samą linię infuzyjną.

Szybkość infuzji można spowolnić, przerwać lub wstrzymać infuzję, jeśli u pacjenta wystąpią objawy działań niepożądanych, w tym objawy związane z infuzją.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości i na infuzję

U pacjentów, u których stosowano ewinakumab, obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych oraz reakcji na infuzję (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia

objawów ciężkich reakcji nadwrażliwości lub ciężkiej reakcji na infuzję, należy przerwać leczenie ewinakumabem, zastosować leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania i monitorować pacjenta do czasu ustąpienia objawów.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 30 mg proliny w każdym ml. Prolina może być szkodliwa dla pacjentów z hiperprolinemią typu I lub typu II.

Ten produkt leczniczy zawiera 1 mg polisorbatu 80 w każdym ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie stwierdzono mechanizmów interakcji pomiędzy ewinakumabem a innymi lekami obniżającymi stężenie lipidów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę

W trakcie leczenia ewinakumabem i przez przynajmniej 5 miesięcy po przyjęciu jego ostatniej dawki kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ewinakumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzkie przeciwciała IgG przenikają przez barierę łożyska. W związku z tym, ewinakumab może przenikać z organizmu matki do rozwijającego się płodu. Ewinakumab może powodować uszkodzenie płodu, gdy jest podawany kobietom w ciąży i w związku z tym nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży ani u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę niestosujących skutecznej antykoncepcji, chyba że oczekiwane korzyści dla pacjentki przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ewinakumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka ludzkiego w trakcie kilku pierwszych dni po urodzeniu, a ich stężenie zmniejsza się po tym czasie do niskich wartości; w rezultacie w tym krótkim czasie nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią. Po tym czasie produkt leczniczy Evkeeza można stosować w okresie karmienia piersią, jeśli jest to klinicznie konieczne.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu ewinakumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność ani u kobiet, ani u mężczyzn (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Evkeeza może mieć niewielki wpływ na zdolność jazdy na rowerze, prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu produktu leczniczego Evkeeza mogą wystąpić zawroty głowy, zmęczenie i osłabienie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zapalenie jamy nosowo-gardłowej (13,7%), choroba grypopodobna (7,7%), zawroty głowy (6,0%), ból pleców (5,1%) oraz nudności (5,1%). Najcięższym działaniem niepożądanym jest anafilaksja (0,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 zamieszczono listę częstości występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych ewinakumabu z udziałem 137 otrzymujących leczenie pacjentów (117 pacjentów dorosłych i młodzieży z HoFH oraz utrzymującą się hipercholesterolemią ze zbiorczych badań klinicznych z grupą kontrolną oraz 20 dzieci w wieku od > 5 do 11 lat z HoFH, biorących udział w badaniu R1500-CL-17100). Działania niepożądane zostały przestawione według klasyfikacji układów i narządów (SOC, ang. *System Organ Class*) oraz częstości występowania. Zastosowano następującą klasyfikację częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Preferowany termin**	**Kategorie częstości występowania**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Bardzo często
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wodnisty wyciek z nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Ból w jamie brzusznej	Często
	Zaparcia	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Ból kończyn	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie*	Bardzo często
	Choroba grypopodobna	Często
	Osłabienie	Często
	Reakcja związana z infuzją	Często
	Reakcje w miejscu podania infuzji	Często

* Patrz punkt dzieci i młodzież poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości
Anafilaksję zgłoszono u 1 (0,9%) pacjenta leczonego ewinakumabem (patrz punkt 4.4).

Reakcje in infuzję
Reakcje na infuzję (np. świąd w miejscu infuzji) zgłoszono u 9 (7,7%) pacjentów leczonych ewinakumabem oraz u 2 (3,7%) pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u 14 nastoletnich pacjentów z HoFH w wieku od 12 do 17 lat leczonych ewinakumabem w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie był zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania u dorosłych pacjentów z HoFH.

Bezpieczeństwo stosowania ewinakumabu oceniano u 20 dzieci w wieku od ≥ 5 do 11 lat. Profil bezpieczeństwa ewinakumabu obserwowany u tych pacjentów był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, z dodatkowym działaniem niepożądanym w postaci zmęczenia. Zmęczenie zgłoszono u 3 (15%) pacjentów (patrz punkt 5.1).

Dostępne są dane dotyczące 5 pacjentów w wieku ≥ 1 roku do 5 lat leczonych ewinakumabem w ramach programu indywidualnego stosowania. Czas trwania leczenia wynosił od 12 do 90 tygodni. Na podstawie otrzymanych danych dotyczących bezpieczeństwa nie zidentyfikowano żadnych nowych zagrożeń bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje żadna określona metoda leczenia w przypadku przedawkowania. W przypadku przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe i, w razie konieczności, wdrożyć środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX17.

Mechanizm działania

Ewinakumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które konkretnie wiąże się z oraz hamuje aktywność ANGPTL3. ANGPTL3 należy do rodziny białek podobnych do angiopoetyny, których ekspresja ma miejsce głównie w wątrobie i odgrywa rolę w regulowaniu metabolizmu lipidów, hamując lipazę lipoproteinową (LPL, ang. *lipoprotein lipase*) oraz lipazę endotelialną (EL, ang. *endothelial lipase*).

Blokowanie aktywności ANGPTL3 przez ewinakumab obniża TG oraz HDL-C, uwalniając odpowiednio czynność LPL oraz EL z hamowania ANGPTL3. Ewinakumab zmniejsza stężenie LDL-C niezależnie od obecności receptora LDL (LDLR), promując przetwarzanie lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL, ang. *very low-density lipoprotein*) oraz klirens resztkowych VLDL przed tworzeniem LDL poprzez mechanizm zależny od EL.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. Homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH)

Badanie ELIPSE-HoFH

Było to wieloośrodkowe badanie kliniczne prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ewinakumabu w porównaniu z placebo u 65 pacjentów z HoFH. Badanie to składało się z 24-tygodniowego okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby oraz 24-tygodniowego okresu leczenia prowadzonego metodą otwartej próby. W okresie leczenia prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby 43 pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej ewinakumab w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie, a 22 pacjentów do grupy otrzymującej placebo. Pacjenci otrzymywali dodatkowo inne leki obniżające stężenie lipidów (np. statyny, ezetymib, przeciwciała inhibitora PCSK9, lomitapid oraz aferezę lipoprotein). Rozpoznanie HoFH potwierdzano na podstawie badań genetycznych lub spełniania poniższych kryteriów klinicznych: nieleczone TC > 500 mg/dl (13 mmol/l) w wywiadzie oraz występowanie żółtaka przed ukończeniem 10. roku życia lub dowód w postaci TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) u obojga rodziców. Do badania włączano pacjentów niezależnie od statusu mutacji. Pacjentów zdefiniowano jako mających warianty zero/zero lub ujemny/ujemny, jeśli odmiany dawały niewielką czynność resztkowego LDLR lub jej brak. Warianty zero/zero zdefiniowano jako mające < 15% czynności LDLR na podstawie badań *in vitro,* a warianty ujemny/ujemny zdefiniowano jako mające niedojrzałe kodony terminacyjne, zmienności miejsc składania (ang. *splice site*), przesunięcia ramki odczytu, insercje/delecje lub zmienności liczby kopii. W tym badaniu 32,3% (21 z 65) oraz 18,5% (12 z 65) pacjentów miało odpowiednio warianty zero/zero oraz ujemny/ujemny.

Średnie stężenie LDL-C w punkcie wyjściowym wyniosło 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l), a w podgrupie pacjentów z wariantami zero/zero i ujemny/ujemny wyniosło odpowiednio 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l) i 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). W punkcie wyjściowym 93,8% pacjentów przyjmowało statyny, 75,4% – ezetymib, 76,9% – przeciwciała inhibitora PCSK9, 21,5% – lomitapid, a 33,8% otrzymywało aferezę lipoprotein. Średni wiek w punkcie wyjściowym wynosił 42 lata (zakres: od 12 do 75), z czego 12,3% osób miało ≥65 lat; 53,8% to kobiety, 73,8% stanowiła rasa biała, 15,4% rasa żółta, 3,1% rasa czarna i 7,7% stanowiła inna rasa lub nie zgłoszono rasy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana procentowa w stężeniu LDL-C od punktu wyjściowego do tygodnia 24. W 24. tygodniu różnica w leczeniu obliczona z użyciem średniej wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. *mean treatment difference*) pomiędzy ewinakumabem a placebo w średniej zmianie procentowej stężenia LDL-C od punktu wyjściowego wyniosła -49,0% (95% CI: od -65,0% do -33,1%; p < 0,0001). Wyniki dotyczące skuteczności, patrz Tabela 2.

Tabela 2: Wpływ ewinakumabu na parametry lipidowe u pacjentów z HoFH w badaniu ELIPSE-HoFH

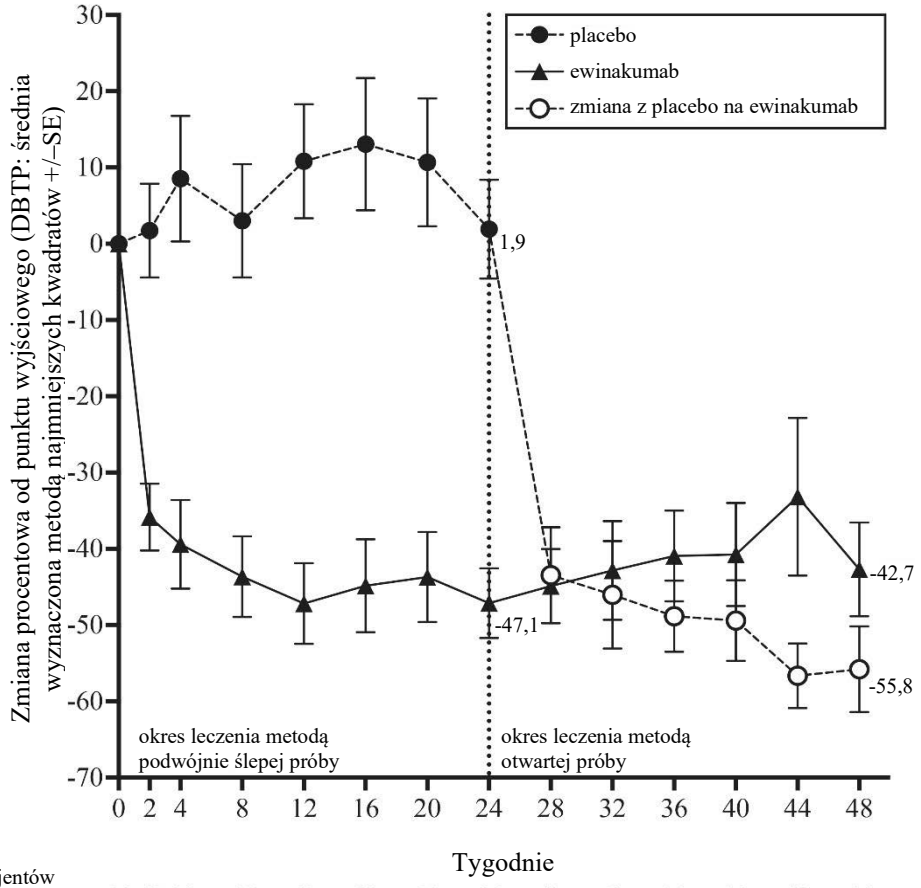
	Punkt wyjściowy (średnia), mmol/l (N=65)	Zmiana procentowa średniej wyliczona metodą najmniejszych kwadratów lub zmiana od punktu wyjściowego w tygodniu 24.		Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	Wartość p
		ewinakumab (N=43)	placebo (N=22)		
LDL-C (zmiana procentowa)	6,6	-47,1%	+1,9%	-49% (od -65,0 do -33,1)	< 0,0001
LDL-C (zmiana bezwzględna) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (od -4,5 do -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	-41,4%	-4,5%	-36,9% (od -48,6 do -25,2)	< 0,0001
Nie HDL-C	7,2	-49,7%	+2,0%	-51,7% (od -64,8 do -38,5)	< 0,0001
TC	8,3	-47,4%	+1,0%	-48,4% (od -58,7 do -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0%	-4,6%	-50,4% (od -65,6 do -35,2)	< 0,0001[a]
HDL-C[b]	1,2	-29,6%	+0,8%	-	-

a nominalna wartość p, ponieważ TG nie jest kluczowym drugorzędowym punktem końcowym

b Wyniki średniej zmiany procentowej w tygodniu 24. przedstawiono na podstawie rzeczywistego leczenia stosowanego w populacji bezpieczeństwa (ewinakumab, n=44; placebo, n=20); w populacji bezpieczeństwa nie ma formalnego badania statystycznego

Po okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby 64 z 65 zrandomizowanych pacjentów, którzy przeszli do okresu leczenia metodą otwartej próby, otrzymywało ewinakumab. Średnia zmiana procentowa stężenia LDL-C od punktu wyjściowego do tygodnia 48. wynosiła od -42,7% do -55,8%. Rysunek 1 przedstawia średnią zmianę procentową stężenia LDL-C od punktu wyjściowego dla okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby oraz zaobserwowaną średnią zmianę procentową dla okresu leczenia prowadzonego metodą otwartej próby wśród pacjentów, którzy otrzymywali ewinakumab lub placebo w okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby.

Rysunek 1: Zmiana procentowa wyliczona średnią wyznaczoną metodą najmniejszych kwadratów od punktu wyjściowego do tygodnia 24. i zaobserwowana średnia zmiana procentowa od tygodnia 28. do tygodnia 48. w badaniu ELIPSE-HoFH



Liczba pacjentów														
placebo/ewinakumab	*22*	*19*	*20*	*21*	*20*	*20*	*20*	*21*	19	19	18	19	19	16
ewinakumab	43	38	43	42	42	40	43	43	41	42	42	41	39	42

W tygodniu 24. obserwowane zmniejszenie LDL-C u pacjentów, u których stosowano ewinakumab, było podobne we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach pod względem wieku, płci, wariantów zero/zero lub ujemny/ujemny, jednoczesnego leczenia z zastosowaniem aferezy lipoprotein oraz jednoczesnego dodatkowego stosowania leków obniżających stężenie lipidów (statyn, ezetymibu, przeciwciał inhibitora PCSK9 oraz lomitapidu). Nie określono wpływu ewinakumabu na zachorowalność na choroby sercowo-naczyniowe oraz na związaną z nimi śmiertelność.

Badanie ELIPSE-OLE

Było to wieloośrodkowe badanie przedłużone, prowadzone metodą otwartej próby, mające na celu ocenę bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u 116 pacjentów z HoFH. Dane uzyskane od 86 pacjentów po 24 tygodniach wykazały 43,6% spadek stężenia LDL-C po leczeniu ewinakumabem w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie, który podawano oprócz innych leków obniżających stężenie lipidów (np. statyny, ezetymib, przeciwciała inhibitora PCSK9, lomitapid oraz aferezę lipoprotein). Zmniejszenie stężenia LDL-C w stosunku do punktu wyjściowego było spójne po 48 i 96 tygodniach; średnia zmiana procentowa stężenia LDL-C w stosunku do punktu wyjściowego po 48 tygodniach (n=95) wynosiła -43,9%, a po 96 tygodniach (n=63) -37,2%. Do badania włączano pacjentów niezależnie od statusu mutacji, w tym pacjentów z wariantami zero/zero lub ujemny/ujemny.

Dzieci i młodzież

ELIPSE-HoFH

W badaniu ELIPSE-HoFH 1 nastoletni pacjent otrzymywał ewinakumab w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie i 1 nastoletni pacjent otrzymywał placebo w ramach terapii wspomagającej do innych terapii obniżających stężenia lipidów (np. statyn, ezetymibu, przeciwciał inhibitora PCSK9 oraz aferezy lipoprotein). Obaj nastoletni pacjenci mieli warianty zero/zero w LDLR. W tygodniu 24. zmiana procentowa stężenia LDL-C w przypadku ewinakumabu wyniosła -73,3%, a w przypadku placebo +60%.

ELIPSE-OLE

W badaniu ELIPSE-OLE, 14 nastoletnich pacjentów otrzymywało ewinakumab w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie jako terapię wspomagającą do innych terapii obniżających stężenia lipidów (np. statyn, ezetymibu, przeciwciał inhibitora PCSK9 oraz aferezy lipoprotein). Dwóch pacjentów włączono po ukończeniu badania ELIPSE-HoFH, a 12 pacjentów nie było wcześniej leczonych ewinakumabem. Średnia wartość wyjściowa stężenia LDL-C u tych nastoletnich pacjentów wyniosła 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Średni wiek wynosił 14,4 roku (zakres: od 12 do 17 lat), i 64,3% pacjentów było płci męskiej, a 35,7% płci żeńskiej. W punkcie wyjściowym wszyscy pacjenci przyjmowali statyny, 71,4% – ezetymib, 42,9% – inhibitor PCSK9, a 64,3% otrzymywało aferezę lipoprotein. Czterech (28,6%) pacjentów miało warianty zero/zero, a 4 (28,6%) pacjentów miało warianty ujemny/ujemny w przypadku mutacji LDLR. W tygodniu 24. zmiana procentowa stężenia LDL-C w przypadku ewinakumabu wyniosła -55,4% (n=12).

Badanie R1500-CL-17100

Było to wieloośrodkowe, trzyczęściowe, prowadzone metodą otwartej próby w jednej grupie badanie oceniające skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i tolerancję ewinakumabu u dzieci z HoFH, w wieku od ≥ 5 do 11 lat. Badanie składało się z trzech części: część A, część B i część C. Część A była otwartym badaniem z pojedynczą dawką, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania, PK i PD ewinakumabu w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie u 6 pacjentów z HoFH, po którym nastąpił 16-tygodniowy okres obserwacji w celu określenia dawki dla pozostałej części badania. Część B była 24-tygodniowym, prowadzonym metodą otwartej próby okresem leczenia obejmującym jedną grupę leczenia, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewinakumabu w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie u 14 pacjentów z HoFH. Część C była badaniem kontynuacyjnym dla części A i części B, oceniającym długoterminowe bezpieczeństwo stosowania ewinakumabu w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie u 20 pacjentów z HoFH. Obejmowało ono 48-tygodniowy okres leczenia i 24-tygodniowy okres obserwacji kontrolnej (w toku). Pacjenci w części C zostali włączeni bezpośrednio z części A lub części B.

Pacjenci byli leczeni dowolnym skojarzeniem leków obniżających stężenie lipidów, w tym maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, ezetymibu, lomiapidu i aferezą lipoprotein.

Rozpoznanie HoFH ustalono na podstawie badania genetycznego lub obecności następujących kryteriów klinicznych: nieleczony cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*, TC) w wywiadzie > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) i TG < 7,8 mmol/l (< 690 mg/dl) ORAZ żółtakowość ścięgnista przed 10. rokiem życia lub potwierdzona wartość TC > 6,47 mmol/l (> 250 mg/dl) u obu rodziców, LDL-C > 3,36 mmol/l (> 130 mg/dl); masa ciała ≥ 15 kg.

Ogólnie rzecz biorąc, w przypadku pacjentów w części A i części B średnia wartość LDL-C w punkcie wyjściowym wynosiła 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). W punkcie wyjściowym 90% pacjentów przyjmowało statyny, 95% przyjmowało ezetymib, a 60% otrzymywało aferezę lipoprotein.

Średni wiek w punkcie wyjściowym wynosił 9,0 lat (zakres od ≥ 5 do < 12 lat); 40% stanowili mężczyzni i 60% stanowiły kobiety; 70% uczestników było rasy białej, 5% było rasy czarnej, 10% było rasy azjatyckiej, 5% stanowili rdzenni Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski oraz

10% stanowili pacjenci innego pochodzenia. Średnia masa ciała wynosiła 37,9 kg, a wskaźnik masy ciała (BMI) 18,8 kg/m^2.

W części B głównym punktem końcowym oceny skuteczności była procentowa zmiana obliczonego stężenia LDL-C od punktu wyjściowego do tygodnia 24. W tygodniu 24. średnia procentowa zmiana obliczonego stężenia LDL-C względem wartości w punkcie wyjściowym wynosiła -48,3% (95% przedział ufności: -68,8% do -27,8%). Wyniki dotyczące skuteczności podano w tabeli 3.

Tabela 3: Parametry lipidowe u dzieci (≥ 5 do 11 lat) z HoFH, otrzymujących inne terapie obniżające stężenie lipidów w tygodniu 24.

	LDL-C	**ApoB**	**Cholesterol inny niż HDL**	**TC**	**Lp(a)**
Punkt wyjściowy (średnia) (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
Procent zmiany w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI)	-48,3 (-68,8 do -27,8)	-41,3 (-58,9 to -23,8)	-48,9 (-68,1 do -29,7)	-49,1 (-64,9 to -33,2)	-37,3 (-42,2 to -32,3)

W tygodniu 24. obniżenie stężenia LDL-C przy zastosowaniu ewinakumabu było podobne w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej, w tym wieku, płci, ograniczonej aktywności LDL-R, jednoczesnego leczenia aferezą lipoprotein oraz jednoczesnego stosowania leków obniżających stężenie lipidów (statyny, ezetymib i lomitapid).

Inne badania

Skuteczność ewinakumabu u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 5 lat została przewidziana na podstawie zintegrowanego modelowania i symulacji PK/PD (patrz punkt 5.2). Przewiduje się, że u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 5 lat otrzymujących ewinakumab w dawce 15 mg/kg mc. co 4 tygodnie wystąpi podobna lub wyższa wielkość procentowej zmiany stężenia LDL-C w tygodniu 24. w porównaniu z dorosłymi, przy jednoczesnym plateau przy wyższym bezwzględnym stężeniu LDL-C w tygodniu 24.

Ponadto dostępne są dane dotyczące 5 pacjentów w wieku ≥ 1 roku do 5 lat z HoFH, którzy otrzymali ewinakumab w ramach programu indywidualnego stosowania. Zalecana dawka wynosiła 15 mg/kg mc. ewinakumabu co 4 tygodnie, taka sama jak stosowana u starszych dzieci i dorosłych. Podawanie ewinakumabu wykazało klinicznie istotne zmniejszenie stężenia LDL-C zgodne z obserwowanym u pacjentów w wieku ≥ 5 lat w badaniach klinicznych. Korzyści obejmowały zmniejszenie stężenia LDL-C o 37,1% w tygodniu 90 u jednego z pacjentów, u którego w okresie leczenia zmniejszono częstość stosowania plazmaferezy, i zmniejszenie o 43,1% w tygodniu 72, o 66,3% w tygodniu 62, o 77,3% w tygodniu 16 i odpowiednio o 75,0% w tygodniu 12 u innych pacjentów. Żółtaki całkowicie ustąpiły u pacjenta, u którego zmniejszono częstość stosowania plazmaferezy, po około 1 roku leczenia ewinakumabem.

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszelkich nowych informacji, które mogą być dostępne i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ewinakumab jest podawany dożylnie pacjentom z HoFH. Na podstawie modelowania PK populacji, po zakończeniu infuzji w stanie stacjonarnym średnia ± SD C_{max} wynosi 681 ± 185 mg/l u dorosłych pacjentów po podaniu dawki 15 mg/kg co 4 tygodnie. Wskaźnik kumulacji wynosi około 2. Średnie stężenie minimalne w stanie stacjonarnym ± SD wynosi 230 ± 81,3 mg/l u dorosłych pacjentów.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym, oszacowana na podstawie analizy PK populacji u typowej osoby o masie ciała 72 kg, wynosiła około 4,9 l u dorosłych pacjentów, co wskazuje, że ewinakumab jest rozprowadzany głównie w układzie naczyniowym.

Metabolizm

Nie przeprowadzono konkretnych badań dotyczących metabolizmu, ponieważ ewinakumab jest białkiem. Uważa się, że ewinakumab jako ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4 rozkładany jest w procesach katabolicznych do niewielkich cząsteczek peptydów i aminokwasów w taki sam sposób jak endogenne IgG.

Eliminacja

Eliminacja ewinakumabu jest warunkowana przez równoległe szlaki liniowe oraz nieliniowe. Przy większych stężeniach eliminacja ewinakumabu odbywa się głównie przez niewysycalny szlak proteolityczny, natomiast przy niższych stężeniach dominuje nieliniowa wysycalna eliminacja katalizowana przez docelowe ANGPTL3. Okres półtrwania w fazie eliminacji jest funkcją stężeń ewinakumabu w surowicy i nie jest wartością stałą.

Po podaniu ostatniej dawki w stanie stacjonarnym wynoszącej 15 mg/kg mc. co 4 tygodnie mediana czasu dla stężeń ewinakumabu do spadku poniżej dolnej granicy wykrywania (78 ng/ml) wynosi około 21 tygodni.

Liniowość lub nieliniowość

Ze względu na klirens nieliniowy obserwowano nieznacznie większy niż proporcjonalny do dawki wzrost, tj. 4,3-krotny wzrost w polu pod krzywą stężenia do czasu w stanie stacjonarnym ($AUC_{tau.ss}$) dla 3-krotnego wzrostu dawki od 5 mg/kg mc. do 15 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne ewinakumabu na obniżanie stężenia LDL-C jest pośrednie i ma miejsce poprzez wiązanie z ANGPTL3. Stężenie całkowite ANGPTL3 zwiększa się od punktu wyjściowego po podaniu ewinakumabu i zwiększa plateau w momencie osiągnięcia docelowego nasycenia. Gdy wartość docelowa jest nasycona, dalszy wzrost stężeń ewinakumabu nie będzie raczej skutkował dalszym zmniejszeniem stężenia LDL-C.

Szczególne grupy pacjentów

Analiza PK populacji przeprowadzona z wykorzystaniem danych pochodzących od 183 zdrowych dorosłych uczestników oraz 139 pacjentów z HoFH wskazuje, że poniższe czynniki nie miały działania istotnego kliniczne na ekspozycję ewinakumabu: wiek (od 5 do 75 lat), płeć, masa ciała (od 19,7 do 152 kg), rasa. Afereza nie wydawała się mieć istotnego wpływu na farmakokinetykę ewinakumabu.

Dzieci i młodzież
14 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z HoFH otrzymywało ewinakumab w dawce 15 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie; minimalne stężenia w stanie stacjonarnym i maksymalne stężenie mieściły się na ogół w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów.
Średnia wartość C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła 566 ± 206 mg/l u pacjentów z HoFH, w wieku od 12 do < 18 lat.

W przypadku 20 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat z HoFH, otrzymujących ewinakumab w dawce 15 mg/kg dożylnie co 4 tygodnie, średnie (SD) minimalne stężenie ewinakumabu w stanie stacjonarnym na podstawie populacyjnych analiz PK wynosiło 160 ± 57,6 mg/l, a średnie (SD) C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiło 419 ± 99,4 mg/l u pacjentów w wieku od 5 do 11 lat z HoFH.

Farmakokinetyka ewinakumabu u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku poniżej 5 lat z HoFH została przewidziana na podstawie analizy ekstrapolacji opartej na modelu. W analizie tej wykorzystano modelowanie PK populacji i symulacje oparte na wcześniej obserwowanych danych u starszych dzieci, młodzieży i dorosłych, wraz z założeniami dotyczącymi rozwoju biologicznego i uwarunkowań patofizjologicznych u młodszych dzieci z HoFH. Przewidywane średnie stężenia w stanie stacjonarnym i średnie współczynniki kumulacji u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 5 lat były niższe, ale mieściły się w zakresach przewidywanych dla pacjentów w wieku 5 lat i starszych. Przewidywane średnie maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło 499±185 mg/l u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do mniej niż 2 lata i 513±179 mg/l u pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 5 lat.

Zaburzenia czynności nerek
Nie przewiduje się, aby ewinakumab przechodził istotną eliminację w nerkach. Obserwowane minimalne stężenia w stanie stacjonarnym były porównywalne pomiędzy pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przewiduje się, aby ewinakumab przechodził istotną eliminację w wątrobie. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne obejmujące badania toksyczności na młodych osobnikach, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Rakotwórczość oraz mutagenność

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczością oraz genotoksycznością ewinakumabu. Nie przewiduje się, aby przeciwciała monoklonalne zmieniały DNA lub chromosomy.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie zaobserwowano wpływu na markery zastępcze płodności w męskich oraz żeńskich narządach rozrodczych w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym przewlekłej toksyczności u seksualnie dojrzałych makaków jawajskich. W badaniach reprodukcji na zwierzętach ewinakumab podawano podskórnie ciężarnym królikom co 3 dni od 7. dnia ciąży do 19. dnia ciąży w trakcie organogenezy. Toksyczność matczyną (przedwczesny zgon noworodka, utrata płodu i (lub) przedwczesny poród) obserwowano w przypadku wszystkich dawek, a toksyczny wpływ na płód (malformacje tkanki miękkiej oraz szkieletu) obserwowano w przypadku wszystkich dawek z wyjątkiem najniższej (1 mg/kg mc.). Średnia ekspozycja układowa mierzona w okresie ciąży u królików była niższa niż mierzona przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi (MRHD, ang. *maximum recommended human dose*) wynoszącej 15 mg/kg co 4 tygodnie. Ze względu na fakt, że profil lipidowy królików różni się znacząco od profilu ludzkiego, w szczególności w okresie ciąży, istotność kliniczna tych wyników jest niepewna.

Nie stwierdzono wpływu na rozwój zarodka i płodu, gdy szczurom podskórnie podawano ewinakumab co 3 dni od 6. dnia ciąży do 18. dnia ciąży w trakcie organogenezy. Średnia ekspozycja ogólnoustrojowa mierzona w okresie ciąży u szczurów była niższa niż mierzona przy MRHD wynoszącej 15 mg/kg podawanej co 4 tygodnie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Prolina
Chlorowodorek argininy
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80
Histydyna
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata

Po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt ten należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie natychmiast zużyty, za przestrzeganie czasu i warunków przechowywania przed zastosowaniem produktu odpowiada użytkownik.

Jeśli rozcieńczony roztwór nie został natychmiast podany, można go tymczasowo przechowywać:

- w lodówce w temp. od 2°C do 8°C przez nie dłużej niż 24 godziny od czasu przygotowania infuzji do zakończenia infuzji

lub

- w temperaturze pokojowej do maksymalnie 25°C przez nie dłużej niż 6 godzin od czasu przygotowania infuzji do zakończenia infuzji.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.
Nie potrząsać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2,3 ml koncentratu w fiolce z przezroczystego szkła typu 1 o pojemności 3 ml z szarym korkiem z chlorobutylu, z powlekaną i szczelną zatyczką z kapslem typu flip-off, zawierającej 345 mg ewinakumabu.
Wielkość opakowania: 1 fiolka.

8 ml koncentratu w fiolce z przezroczystego szkła typu 1 o pojemności 20 ml z szarym korkiem z chlorobutylu, z powlekaną i szczelną zatyczką z kapslem typu *flip-off*, zawierającej 1 200 mg ewinakumabu.
Wielkość opakowania: 1 fiolka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu

Produkt Evkeeza jest dostarczany w fiolce wyłącznie do jednorazowego użytku. Podczas przygotowywania i rekonstytucji należy ściśle przestrzegać techniki aseptycznej.

- Przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo produkt leczniczy pod kątem zmętnienia, odbarwienia lub obecności cząstek stałych.
- Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny lub odbarwiony albo zawiera cząstki stałe.
- Nie wstrząsać fiolką.
- Pobrać wymaganą objętość ewinakumabu z fiolki (fiolek) wyliczoną na podstawie masy ciała pacjenta i przenieść do worka infuzyjnego do podania dożylnego zawierającego chlorek sodu o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub dekstrozę 5% (50 mg/ml) do infuzji. Wymieszać rozcieńczony roztwór, delikatnie odwracając worek.
    - W przypadku pacjentów o masie ciała 45 kg i większej, worek infuzyjny do podania dożylnego powinien zawierać maksymalnie 250 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu dekstrozy o stężeniu 5% (50 mg/ml)
    - W przypadku pacjentów o masie ciała od 26 kg do 44 kg worek infuzyjny do podania dożylnego powinien zawierać maksymalnie 150 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu dekstrozy o stężeniu 5% (50 mg/ml).
    - W przypadku pacjentów o masie ciała od 3 kg do 25 kg worek infuzyjny do podania dożylnego powinien zawierać maksymalnie 5 ml/kg. Odpowiednia objętość dla pacjentów o masie ciała od 3 kg do 25 kg powinna wynosić od 15 ml do 125 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu dekstrozy o stężeniu 5% (50 mg/ml) i należy podawać z maksymalną szybkością 5 ml/kg/godz.
- Nie zamrażać roztworu ani nie potrząsać nim.
- Usunąć wszelkie niewykorzystane pozostałości znajdujące się w fiolce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 czerwca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	**Termin**
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): W celu dokonania oceny wyników długoterminowego bezpieczeństwa u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HoFH) leczonych ewinakumabem oraz częstości występowania oraz wyniku ciąży u kobiet z HoFH leczonych ewinakumabem oraz oceny procesu miażdżycy tętnic w czasie u pacjentów z HoFH leczonych ewinakumabem i poddawanych obrazowaniu serca, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badanie oparte na bazie danych pochodzących z rejestrów u pacjentów z HoFH oraz przedstawić jego wyniki.	Coroczne raporty będą przedstawiane wraz z coroczną ponowną oceną.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evkeeza 150 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ewinakumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 150 mg ewinakumabu.
Jedna fiolka koncentratu o pojemności 2,3 ml zawiera 345 mg ewinakumabu.
Jedna fiolka koncentratu o pojemności 8 ml zawiera 1 200 mg ewinakumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: prolina, chlorowodorek argininy, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 oraz woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

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

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie dożylne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.
Nie potrząsać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOLCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Evkeeza 150 mg/ml koncentrat jałowy
ewinakumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

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

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Evkeeza 150 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ewinakumab

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Evkeeza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Evkeeza
3. Jak przyjmować lek Evkeeza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Evkeeza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Evkeeza i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Evkeeza
Lek Evkeeza zawiera substancję czynną ewinakumab. Jest to rodzaj leku zwanego „przeciwciałem monoklonalnym”. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się z innymi substancjami w organizmie.

W jakim celu stosuje się lek Evkeeza
Lek Evkeeza jest stosowany w leczeniu osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 miesięcy i starszych z bardzo wysokim stężeniem cholesterolu spowodowanym stanem chorobowym zwanym „homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną”. Produkt Evkeeza stosuje się razem z dietą niskotłuszczową oraz innymi lekami, aby obniżyć stężenie cholesterolu.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą rodzinną i zazwyczaj jest dziedziczona zarówno po ojcu, jak i po matce.

Osoby chorujące na tę chorobę mają bardzo wysokie stężenie cholesterolu LDL („złego cholesterolu”) od urodzenia. Takie wysokie stężenie może powodować zawał serca, chorobę zastawki serca i inne problemy w młodym wieku.

Jak działa lek Evkeeza?
Ewinakumab, substancja czynna w leku Evkeeza, przyłącza się do białka w organizmie zwanego ANGPTL3 i blokuje jego działanie. ANGPTL3 bierze udział w kontrolowaniu produkcji cholesterolu, a blokowanie jego działania zmniejsza wytwarzanie cholesterolu. W ten sposób lek Evkeeza może obniżać stężenie cholesterolu LDL we krwi i tym samym zapobiegać problemom spowodowanym wysokim stężeniem cholesterolu LDL.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Evkeeza

Kiedy nie przyjmować leku Evkeeza
- jeśli pacjent ma uczulenie na ewinakumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Evkeeza należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Zwracanie uwagi na ciężkie działania niepożądane
Lek Evkeeza może powodować ciężkie reakcje alergiczne.
- Należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej. Objawy te wymieniono w podpunkcie „Ciężkie działania niepożądane" w punkcie 4.

Dzieci
Nie zaleca się stosowania leku Evkeeza u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania tego leku w tej grupie pacjentów.

Lek Evkeeza a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i antykoncepcja
Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Evkeeza może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.
- Kobiety, które zajdą w ciążę w trakcie stosowania leku Evkeeza, powinny niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

Jeżeli pacjentka może zajść w ciążę, powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiegać ciąży;
- stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem Evkeeza oraz
- stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez przynajmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Evkeeza.

Należy porozmawiać z lekarzem o wyborze najlepszej metody antykoncepcji w tym okresie.

Karmienie piersią
- Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku.
- Nie wiadomo, czy lek Evkeeza przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Evkeeza może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie oraz może wpływać na zdolność jazdy na rowerze, prowadzenia pojazdów lub obsługiwania narzędzi lub maszyn. Jeśli pacjent uważa, że lek wywiera na niego niekorzystny wpływ, nie należy jeździć na rowerze, prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn i narzędzi oraz należy poinformować o tym lekarza (patrz punkt 4).

Lek Evkeeza zawiera prolinę
Ten lek zawiera 30 mg proliny w każdym ml. Prolina może być szkodliwa dla pacjentów z hiperprolinemią, rzadkim zaburzeniem genetycznym, w którym prolina gromadzi się w organizmie. Jeśli u pacjenta występuje hiperprolinemia, nie należy stosować tego leku, chyba że zaleci to lekarz.

Evkeeza zawiera polisorbat 80
Ten lek zawiera 1 mg polisorbatu 80 w każdym ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek znane alergie.

3. Jak przyjmować lek Evkeeza

Ilość podawanego leku Evkeeza
Lekarz określi ilość leku, którą należy podać pacjentowi. Ilość ta będzie zależała od masy ciała pacjenta.

- Zalecana dawka to 15 miligramów na każdy kilogram masy ciała pacjenta.
- Pacjent będzie otrzymywał lek około raz na miesiąc.

Jak przyjmować lek Evkeeza
Lek Evkeeza jest zazwyczaj podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Jest on podawany jako kroplówka do żyły („wlew dożylny") w ciągu 60 minut.

Pominięcie dawki leku Evkeeza
Jeśli pacjent nie przybył na wizytę w celu otrzymania leku Evkeeza, należy porozmawiać o tym z lekarzem lub pielęgniarką tak szybko, jak to możliwe.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Ciężkie reakcje alergiczne (niezbyt często: mogą występować u maksymalnie 1 na 100 pacjentów)
Należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z następujących objawów ciężkiej reakcji alergicznej (reakcja anafilaktyczna). Podawanie wlewu zostanie natychmiast wstrzymane i może być konieczne przyjęcie innych leków stosowanych w leczeniu reakcji alergicznych:

- obrzęk – głównie ust, języka oraz gardła, który utrudnia połykanie lub oddychanie
- problemy z oddychaniem lub świszczący oddech
- zawroty głowy lub omdlenia
- wysypka, pokrzywka
- swędzenie.

Inne działania niepożądane
Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- objawy przeziębienia, na przykład katar (zapalenie jamy nosowo-gardłowej).

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób)

- zawroty głowy
- ból gardła lub zapalenie zatok (zakażenie górnych dróg oddechowych)
- nudności
- ból brzucha
- zaparcia
- ból pleców
- ból rąk lub nóg (ból kończyn)
- objawy grypy
- uczucie zmęczenia lub braku energii (astenia)
- reakcja na wlew, na przykład swędzenie w miejscu podania.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci w wieku od 5 do 11 lat:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
- uczucie zmęczenia (męczliwość).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Evkeeza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu lub fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).
Nie zamrażać. Nie potrząsać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmętnienie, odbarwienie lub obecność cząstek stałych.

Nie przechowywać żadnych niewykorzystanych resztek roztworu do infuzji w celu ponownego zastosowania. Nie należy stosować ponownie niewykorzystanych resztek roztworu do infuzji i należy je usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Evkeeza
- Substancją czynną leku jest ewinakumab.

Każdy 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 150 mg ewinakumabu.

Każda fiolka zawiera 345 mg ewinakumabu w 2,3 ml koncentratu lub 1 200 mg ewinakumabu w 8 ml koncentratu.

- Pozostałe składniki to: prolina, chlorowodorek argininy, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, histydyna oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Evkeeza i co zawiera opakowanie
Lek Evkeeza koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji to przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór.

Jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 szklaną fiolkę o pojemności 2,3 ml koncentratu lub 1 szklaną fiolkę o pojemności 8 ml koncentratu.

Podmiot odpowiedzialny
Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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)

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <miesiąc rok>
Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszelkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Instrukcja użycia

Przygotowanie roztworu
Produkt Evkeeza jest dostarczany w fiolce wyłącznie do jednorazowego użytku. Podczas przygotowywania i rekonstytucji należy ściśle przestrzegać techniki aseptycznej.

- Przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo produkt leczniczy pod kątem zmętnienia, odbarwienia lub obecności cząstek stałych.
- Wyrzucić fiolkę, jeśli roztwór jest mętny lub odbarwiony albo zawiera cząstki stałe.
- Nie wstrząsać fiolką.
- Pobrać wymaganą objętość ewinakumabu z fiolki (fiolek) wyliczoną na podstawie masy ciała pacjenta i przenieść do worka infuzyjnego do podania dożylnego zawierającego chlorek sodu o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub dekstrozę 5% (50 mg/ml) do infuzji. Wymieszać rozcieńczony roztwór, delikatnie odwracając worek.

- W przypadku pacjentów o masie ciała 45 kg i większej, worek infuzyjny do podania dożylnego powinien zawierać maksymalnie 250 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu dekstrozy o stężeniu 5% (50 mg/ml)
- W przypadku pacjentów o masie ciała od 26 kg do 44 kg worek infuzyjny do podania dożylnego powinien zawierać maksymalnie 150 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu dekstrozy o stężeniu 5% (50 mg/ml).
- W przypadku pacjentów o masie ciała od 3 kg do 25 kg worek infuzyjny do podania dożylnego powinien zawierać maksymalnie 5 ml/kg. Odpowiednia objętość dla pacjentów o masie ciała od 3 kg do 25 kg powinna wynosić od 15 ml do 125 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) lub roztworu dekstrozy o stężeniu 5% (50 mg/ml) i należy podawać z maksymalną szybkością 5 ml/kg/godz.

- Nie zamrażać roztworu ani nie potrząsać nim.
- Usunąć wszelkie niewykorzystane pozostałości znajdujące się w fiolce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Po rozcieńczeniu
Po przygotowaniu, niezwłocznie podać rozcieńczony roztwór. Jeśli rozcieńczony roztwór nie został natychmiast podany, można go tymczasowo przechowywać:

- w lodówce w temp. od 2°C do 8°C przez nie dłużej niż 24 godziny od czasu przygotowania infuzji do zakończenia infuzji

lub

- w temperaturze pokojowej do maksymalnie 25°C przez nie dłużej niż 6 godzin od czasu przygotowania infuzji do zakończenia infuzji.

Podawanie
- Jeśli produkt jest przechowywany w lodówce, przed podaniem roztwór należy pozostawić, aby osiągnął temperaturę pokojową (maksymalnie 25°C).
- Ewinakumab należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 60 minut poprzez linię dożylną zawierającą sterylny, wbudowany lub zakładany filtr w rozmiarze od 0,2 do 5 mikronów. Ewinakumabu nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa.
- Nie wolno mieszać innych produktów leczniczych z ewinakumabem ani podawać jednocześnie przez tę samą linię infuzyjną.

Szybkość infuzji można spowolnić, przerwać lub wstrzymać infuzję, jeśli u pacjenta wystąpią objawy działań niepożądanych, w tym objawy związane z infuzją.