

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Evkeeza 150 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 150 mg evinakumabu.

Jedna injekčná liekovka s 2,3 ml koncentráta obsahuje 345 mg evinakumabu.

Jedna injekčná liekovka s 8 ml koncentráta obsahuje 1 200 mg evinakumabu.

Evinakumab je produkovaný v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý sterilný roztok s pH 6,0 a osmolalitou približne 500 mmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Evkeeza je indikovaná ako doplnok k diéte a iným terapiám na zníženie hladiny cholesterolu prenášaného lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C) na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HoFH).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pred začatím liečby evinakumabom má byť pacient na optimálnom režime na zníženie LDL-C.

Liečbu evinakumabom má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch lipidov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 15 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná formou intravenózneho infúzie v trvaní 60 minút raz za mesiac (každé 4 týždne).

Ak sa dávka vynechá, má sa podať čo najskôr. Následne sa má liečba evinakumabom naplánovať raz za mesiac od dátumu poslednej dávky.

Ak sa u pacienta vyskytnú akékoľvek prejavy nežiaducich reakcií vrátane príznakov spojených s infúziou, rýchlosť infúzie sa môže znížiť, infúzia sa môže prerušiť alebo ukončiť.

Evkeeza sa môže podávať bez ohľadu na lipoproteínovú aferézu.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 17 rokov nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2). Bezpečnosť a účinnosť lieku Evkeeza u detí mladších ako 6 mesiacov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Evkeeza je určená iba na intravenóznú infúziu.

Podávanie

- Ak je roztok schladený, nechajte ho pred podaním zohriať na izbovú teplotu (do 25 °C).
- Evinakumab sa má podávať 60 minút formou intravenózne infúzie cez intravenóznú hadičku obsahujúcu sterilný, sériovo pripojený alebo prídavný filter s veľkosťou pórov 0,2 mikrónu až 5 mikrónov. Nepodávajte evinakumab formou intravenózne injekcie metódou „push“ ani bolusovej injekcie.
- Nemiešajte s evinakumabom iné lieky ani ich nepodávajte súbežne cez rovnakú infúznú hadičku.

Ak sa u pacienta vyskytnú akékoľvek prejavy nežiaducich reakcií vrátane príznakov spojených s infúziou, rýchlosť infúzie sa môže znížiť, infúzia sa môže prerušiť alebo ukončiť.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie z precitlivosti a infúzne reakcie

Pri použití evinakumabu boli hlásené reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie a infúzne reakcie (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky závažných reakcií z precitlivosti alebo závažných infúzných reakcií, prerušte liečbu evinakumabom, liečte v súlade s postupmi štandardnej starostlivosti a monitorujte, kým prejavy a príznaky neodznejú.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 30 mg prolínu v každom ml. Prolín môže byť škodlivý pre pacientov s hyperprolinémiou typu I alebo typu II.

Tento liek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v každom ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Nepozorovali sa žiadne interakčné mechanizmy medzi evinakumabom a inými liekmi na zníženie hladiny lipidov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby evinakumabom a aspoň 5 mesiacov po poslednej dávke evinakumabu.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití evinakumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Je známe, že ľudské protilátky IgG prechádzajú cez placentálnu bariéru, evinakumab sa preto môže preniesť z matky na vyvíjajúci sa plod. Evinakumab môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Neodporúča sa užívať ho počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu, ak očakávaný prínos pre pacientku neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa evinakumab vylučuje do ľudského mlieka. Je známe, že ľudské protilátky IgG sa vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po narodení, pričom krátko nato ich koncentrácia klesne na nízku úroveň. Riziko pre dojčených novorodencov preto počas tohto krátkeho obdobia nemôže byť vylúčené. Následne sa môže Evkeeza používať počas dojčenia, ak si to klinický stav vyžaduje.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku evinakumabu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepoukazujú na škodlivé účinky z hľadiska samčej a samičej fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Evkeeza môže mať malý vplyv na schopnosť riadiť bicykel, viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Evkeezy sa môžu vyskytnúť závraty, únava a asténia (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie sú nazofaryngitída (13,7 %), ochorenie podobné chrípke (7,7 %), závraty (6,0 %), bolesť chrbta (5,1 %) a nauzea (5,1 %). Najzávažnejšou nežiaducou reakciou je anafylaxia (0,9 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 je uvedený výskyt nežiaducich reakcií v klinických skúšaníach liečby evinakumabom zahŕňajúcich 137 pacientov (117 dospelých a dospievajúcich pacientov s HoFH a perzistentnou hypercholesterolémiou zo zlúčených kontrolovaných klinických skúšaní a 20 detských pacientov vo veku >5 až 11 rokov s HoFH zo skúšania R1500-CL-17100). Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov (SOC) a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až

< 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov). Nežiaduce reakcie sú v rámci každého zoskupenia frekvencie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Preferovaný výraz	Kategórie frekvencie
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Veľmi časté
	Infekcia horných dýchacích ciest	Časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaxia	Menej časté
Poruchy nervového systému	Závraty	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Rinorea	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevôľnosť	Časté
	Abdominálna bolesť	Časté
	Zápcha	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Časté
	Bolesť v končatine	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava*	Veľmi časté
	Ochorenie podobné chrípke	Časté
	Asténia	Časté
	Reakcia spojená s infúziou	Časté
	Reakcie v mieste infúzie	Časté

* Pozri časť Pediatrická populácia nižšie.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie z precitlivenosti

Anafylaxia bola hlásená u 1 (0,9 %) pacienta liečeného evinakumabom (pozri časť 4.4).

Infúzne reakcie

U 9 (7,7 %) pacientov liečených evinakumabom a u 2 (3,7 %) pacientov liečených placebom boli hlásené infúzne reakcie (napr. pruritus v mieste infúzie).

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil pozorovaný u 14 dospievajúcich pacientov s HoFH vo veku od 12 do 17 rokov liečených i.v. evinakumabom v dávke 15 mg/kg každé 4 týždne bol v súlade s bezpečnostným profilom dospelých pacientov s HoFH.

Bezpečnosť evinakumabu sa hodnotila u 20 pediatrických pacientov vo veku ≥ 5 až 11 rokov. Bezpečnostný profil evinakumabu pozorovaný u týchto pacientov bol v súlade s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších, s dodatočnou nežiaducou reakciou únavou. Únava bola hlásená u 3 (15 %) pacientov (pozri časť 5.1).

Sú k dispozícii údaje o 5 pacientoch vo veku ≥ 1 až 5 rokov liečených evinakumabom prostredníctvom použitia „zo súcitu“. Trvanie liečby bolo 12 až 90 týždňov. Na základe získaných údajov o bezpečnosti nebolo identifikované žiadne nové bezpečnostné riziko (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania evinakumabom. V prípade predávkovania má byť pacient liečený symptomaticky a v prípade potreby sa majú zaviesť podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné látky upravujúce lipidy, ATC kód: C10AX17

Mechanizmus účinku

Evinakumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na proteín ANGPTL3 a inhibuje ho. ANGPTL3 je člen skupiny proteínov podobných angiopoetínu, ktorý je exprimovaný najmä v pečeni a hrá úlohu pri regulácii metabolizmu lipidov inhibíciou lipoproteínovej lipázy (LPL) a endoteliálnej lipázy (EL).

Blokáda ANGPTL3 evinakumabom znižuje TG a HDL-C uvoľnením pôsobenia inhibície ANGPTL3 na LPL, resp. EL. Evinakumab znižuje LDL-C nezávisle od prítomnosti receptora LDL (LDLR) podporou spracovania lipoproteínu s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a klírensu zvyškov VLDL proti prúdu tvorby LDL mechanizmom závislým od EL.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

Štúdia ELIPSE-HoFH

Išlo o multicentrické, dvojito zaslepené, randomizované, placebo kontrolované skúšanie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti evinakumabu v porovnaní s placebo u 65 pacientov s HoFH. Skúšanie zahŕňalo 24-týždňové dvojito zaslepené liečebné obdobie a 24-týždňové otvorené liečebné obdobie. V dvojito zaslepenom liečebnom období bolo 43 pacientov randomizovaných na podávanie i.v. evinakumabu v dávke 15 mg/kg každé 4 týždne a 22 pacientov na podávanie placebo. Pacienti dostávali ďalšie základné terapie na zníženie hladiny lipidov (napr. statíny, ezetimib, protilátky inhibujúce PCSK9, lomitapid a lipoproteínovú aferézu). Diagnóza HoFH bola určená na základe genetického testovania alebo prítomnosti týchto klinických kritérií: anamnéza neliečeného TC > 500 mg/dl (13 mmol/l) spolu s akýmkoľvek xantómom pred dosiahnutím veku 10 rokov alebo preukázaný TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) u obidvoch rodičov. Do skúšania boli zahrnutí pacienti bez ohľadu na stav mutácií. Pacienti boli definovaní ako osoby s nulovými/nulovými alebo negatívnymi/negatívnymi variantmi, ak variácie viedli k nízkej až žiadnej reziduálnej funkcii LDLR; nulové/nulové varianty boli definované ako < 15 % funkcia LDLR na základe *in vitro* testov a negatívne/negatívne varianty boli definované ako predčasné terminačné kodóny, variácie zostrihových miest, rámcové posuny, inzercie/delécie alebo variácie počtu kópií. V tomto skúšaní malo 32,3 % (21 z 65) pacientov nulové/nulové varianty a 18,5 % (12 z 65) pacientov malo negatívne/negatívne varianty.

Priemerná hladina LDL-C na začiatku bola 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l), v podskupine pacientov s nulovými/nulovými variantmi bola 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l) a s negatívnymi/negatívnymi variantmi bola 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). Na začiatku užívalo 93,8 % pacientov statíny, 75,4 % ezetimib, 76,9 % protilátky inhibujúce PCSK9, 21,5 % lomitapid a 33,8 % dostávalo lipoproteínovú aferézu. Priemerný vek na začiatku bol 42 rokov (rozsah 12 až 75 rokov), pričom 12,3 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov, 53,8 % boli ženy, 73,8 % boli belosi, 15,4 % boli Ázijčania, 3,1 % boli černoši a 7,7 % boli iní alebo nebolo uvedené.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola percentuálna zmena LDL-C od začiatku do 24. týždňa. V 24. týždni bol priemerný (LS) rozdiel v liečbe medzi evinakumabom a placebo vyjadrený ako priemerná percentuálna zmena LDL-C oproti začiatku -49,0 % (95% IS: -65,0 % až -33,1 %; $p < 0,0001$). Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Účinok evinakumabu na parametre lipidov u pacientov s HoFH v štúdií ELIPSE-HoFH

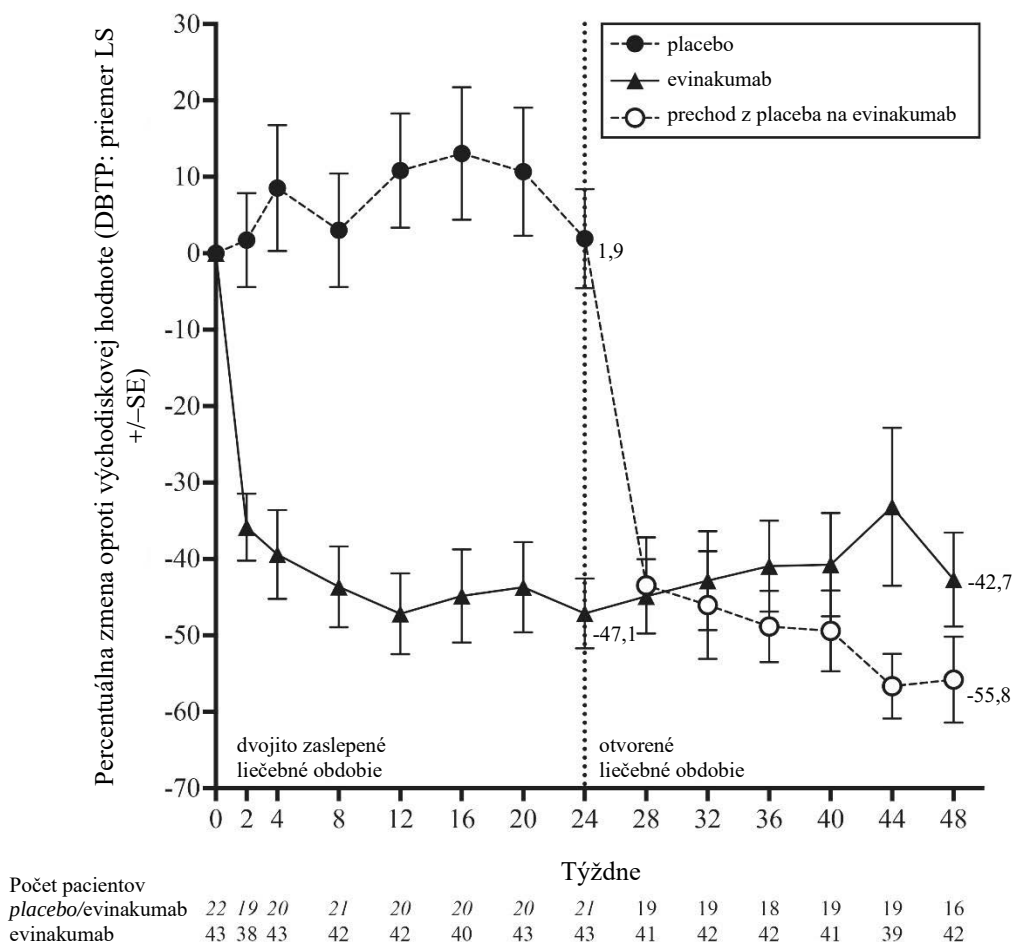
	Východisková hodnota (priemer), mmol/l (N = 65)	Priemerná (LS) percentuálna zmena alebo zmena v 24. týždni oproti východiskovej hodnote		Rozdiel oproti placebo (95% IS)	Hodnota p
		evinakumab (N = 43)	placebo (N = 22)		
LDL-C (percentuálna zmena)	6,6	-47,1 %	+1,9 %	-49 % (-65,0 až -33,1)	< 0,0001
LDL-C (absolútna zmena) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (-4,5 až -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	-41,4 %	-4,5 %	-36,9 % (-48,6 až -25,2)	< 0,0001
Cholesterol iný ako HDL-C	7,2	-49,7 %	+2,0 %	-51,7 % (-64,8 až -38,5)	< 0,0001
TC	8,3	-47,4 %	+1,0 %	-48,4 % (-58,7 až -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0 %	-4,6 %	-50,4 % (-65,6 až -35,2)	< 0,0001 ^a
HDL-C^b	1,2	-29,6 %	+0,8 %	-	-

^a Nominálna hodnota p, pretože TG nie sú kľúčovým sekundárnym ukazovateľom.

^b Výsledky pre priemernú percentuálnu zmenu v 24. týždni sú uvedené na základe skutočnej liečby v bezpečnostnej populácii (evinakumab: n = 44, placebo: n = 20). V bezpečnostnej populácii sa nevykonalo formálne štatistické testovanie.

Po období dvojito zaslepenej liečby dostávalo evinakumab 64 zo 65 randomizovaných pacientov, ktorí vstúpili do otvoreného liečebného obdobia. Priemerná percentuálna zmena LDL-C od začiatku do 48. týždňa bola v rozsahu -42,7 % až -55,8 %. Obrázok 1 znázorňuje priemernú percentuálnu zmenu LDL-C oproti východiskovej hodnote pre dvojito zaslepené liečebné obdobie a pozorovanú priemernú percentuálnu zmenu pre otvorené liečebné obdobie u pacientov, ktorí dostávali evinakumab alebo placebo počas dvojito zaslepeného liečebného obdobia.

Obrázok 1: Vypočítaná priemerná (LS) percentuálna zmena LDL-C v priebehu času od začiatku do 24. týždňa a pozorovaná priemerná percentuálna zmena od 28. týždňa do 48. týždňa v štúdi ELIPSE-HoFH



V 24. týždni bolo pozorované zníženie hladiny LDL-C pri použití evinakumabu podobné vo všetkých vopred definovaných podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie nulové/nulové alebo negatívne/negatívne varianty, súbežnú liečbu lipoproteínovou aferézou a súbežné základné lieky na zníženie hladiny lipidov (statíny, ezetimib, protilátky inhibujúce PCSK9 a lomitapid). Účinok evinakumabu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol stanovený.

Štúdia ELIPSE-OLE

Bola to multicentrická, otvorená, rozšírená štúdia u 116 pacientov s HoFH. Údaje od 86 pacientov v 24. týždňoch preukázali 43,6 % pokles hladiny LDL-C 24 týždňov po vystavení liečbe evinakumabom podávaným v dávke 15 mg/kg každé 4 týždne okrem iných terapií na zníženie hladiny lipidov (napr. statíny, ezetimib, protilátky inhibujúce PCSK9, lomitapid a lipoproteínovú aferézu). Zníženie LDL-C oproti východiskovej hodnote bolo konzistentné v 48. a 96. týždni. Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote vypočítaného LDL-C v 48. týždni (n = 95) bola -43,9 % a v 96. týždni (n = 63) bola -37,2 %. Do skúšania boli zahrnutí pacienti bez ohľadu na stav mutácií vrátane pacientov s nulovými/nulovými alebo negatívnymi/negatívnymi variantmi.

Pediatrická populácia

ELIPSE-HoFH

V štúdi ELIPSE-HoFH dostával 1 dospelý pacient i.v. evinakumab v dávke 15 mg/kg každé 4 týždne a 1 dospelý pacient dostával placebo ako doplnok k iným terapiám na zníženie hladiny

lipidov (napr. statíny, ezetimib, protilátky inhibujúce PCSK9 a lipoproteínová aferéza). Obidvaja dospievajúci pacienti mali nulové/nulové varianty LDLR. V 24. týždni bola percentuálna zmena LDL-C pri použití evinakumabu -73,3 % a pri použití placebo +60 %.

ELIPSE-OLE

V štúdií ELIPSE-OLE dostávalo 14 dospievajúcich pacientov i.v. evinakumab v dávke 15 mg/kg každé 4 týždne ako doplnok k iným terapiám na zníženie hladiny lipidov (napr. statíny, ezetimib, protilátky inhibujúce PCSK9 a lipoproteínová aferéza). Dvaja pacienti vstúpili do štúdie po dokončení štúdie ELIPSE-HoFH a 12 pacientov dovtedy neužívalo evinakumab. Priemerná východisková hodnota LDL-C u týchto dospievajúcich pacientov bola 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Priemerný vek bol 14,4 roka (rozsah 12 až 17 rokov), pričom 64,3 % boli chlapci a 35,7 % boli dievčatá. Na začiatku užívali všetci pacienti statíny, 71,4 % pacientov užívalo ezetimib, 42,9 % pacientov užívalo inhibítor PCSK9 a 64,3 % pacientov dostávalo lipoproteínovú aferézu. Štyria (28,6 %) pacienti mali nulové/nulové varianty a 4 (28,6 %) pacienti mali negatívne/negatívne varianty mutácií LDLR. V 24. týždni bola percentuálna zmena LDL-C pri použití evinakumabu -55,4 % (n = 12).

Skúšanie R1500-CL-17100

Bolo to multicentrické, trojdielne, nezaslepené skúšanie s jedným ramenom, v ktorom sa hodnotí účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť evinakumabu u pediatrických pacientov vo veku ≥ 5 až 11 rokov s HoFH. Skúšanie pozostávalo z troch častí: časť A, časť B a časť C. Časť A bolo nezaslepené skúšanie s jednou dávkou na vyhodnotenie bezpečnosti, FK a FD evinakumabu 15 mg/kg i. v. u 6 pacientov s HoFH, po ktorej nasledovalo 16-týždňové observačné obdobie na stanovenie dávky do konca skúšania. Časť B bolo 24-týždňové obdobie nezaslepenej liečby s jedným ramenom, v ktorom sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť evinakumabu 15 mg/kg i. v. každé 4 týždne u 14 pacientov s HoFH. Časť C bolo rozšírené skúšanie z časti A a časti B hodnotiace dlhodobú bezpečnosť evinakumabu 15 mg/kg i. v. každé 4 týždne u 20 pacientov s HoFH. Pozostáva zo 48-týždňového liečebného obdobia a 24-týždňového obdobia ďalšieho sledovania (prebiehajúce). Pacienti v časti C boli zaradení priamo z časti A alebo časti B.

Pacienti užívali akúkoľvek kombináciu terapií na znižovanie lipidov vrátane maximálne tolerovaných statínov, ezetimibu, lomitapidu a aferézy lipoproteínov.

Diagnóza HoFH bola stanovená genetickým testovaním alebo prítomnosťou nasledujúcich klinických kritérií: anamnéza neliečeného celkového cholesterolu (TC) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) a TG $< 7,8$ mmol/l (< 690 mg/dl) a buď tendinózneho xantómu pred 10 rokmi alebo dôkaz TC $> 6,47$ mmol/l (> 250 mg/dl) u oboch rodičov; LDL-C $> 3,36$ mmol/l (> 130 mg/dl); telesná hmotnosť ≥ 15 kg.

Celkovo bol u pacientov v časti A a časti B priemerný LDL-C vo východiskovom stave 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). Vo východiskovom stave užívalo 90 % pacientov statíny, 95 % užívalo ezetimib a 60 % dostávalo lipoproteínovú aferézu.

Priemerný vek pri východiskovom stave bol 9,0 rokov (rozsah ≥ 5 až < 12); 40 % bolo mužov a 60 % žien; 70 % belochov, 5 % černochoch, 10 % ázijského pôvodu, 5 % amerických Indiánov alebo pôvodných obyvateľov Aljašky a 10 % malo iný etnický pôvod. Priemerná telesná hmotnosť bola 37,9 kg a index telesnej hmotnosti (BMI) bol 18,8 kg/m².

V časti B bola primárnym ukazovateľom účinnosti percentuálna zmena hladiny vypočítaného LDL-C od východiskovej hodnoty po 24. týždeň. V 24. týždni bola priemerná percentuálna zmena vypočítanej hladiny LDL-C oproti východiskovej hodnote -48,3 % (95 % interval spoľahlivosti: -68,8 % až -27,8 %). Výsledky účinnosti nájdete v tabuľke č. 3.

Tabuľka č. 3: Parametre lipidov u pediatrických pacientov (≥ 5 až 11 rokov) s HoFH pri liečbe na zníženie lipidov v 24. týždni

	LDL-C	ApoB	Non-HDL-C	TC	Lp(a)
Východisková hodnota (priemer) (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
Percentuálna zmena oproti východiskovému stavu (95 % IS)	-48,3 (-68,8 až -27,8)	-41,3 (-58,9 až -23,8)	-48,9 (-68,1 až -29,7)	-49,1 (-64,9 až -33,2)	-37,3 (-42,2 až -32,3)

V 24. týždni bolo zníženie hladiny LDL-C pri evinakumabe podobné v rámci východiskových charakteristík vrátane veku, pohlavia, obmedzenej aktivity LDLR, súbežnej liečby s aferézou lipoproteínov a súbežných základných liekov na znižovanie lipidov (statíny, ezetimib a lomitapid).

Ďalšie vyšetrenia

Účinnosť evinakumabu u pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 5 rokov sa odhadla na základe integrovaného modelovania a simulácií FK/FD (pozri časť 5.2). Pediatrickí pacienti vo veku od 6 mesiacov do menej ako 5 rokov, ktorí dostávajú evinakumab 15 mg/kg každé 4 týždne, budú mať podľa odhadu podobnú alebo vyššiu percentuálnu zmenu v LDL-C v 24. týždni v porovnaní s dospelými, pričom stabilné hodnoty dosiahnu pri vyšších absolútnych koncentráciách LDL-C v 24. týždni.

Okrem toho sú k dispozícii údaje o 5 pacientoch vo veku ≥ 1 až 5 rokov s HoFH, ktorí dostávali evinakumab prostredníctvom použitia „zo súcitu“. Predpísaná dávka bola 15 mg/kg evinakumabu každé 4 týždne, teda rovnaká, ako sa použila u starších detí a dospelých. Po podaní evinakumabu sa preukázalo klinicky významné zníženie LDL-C v súlade s pozorovaním u pacientov vo veku ≥ 5 rokov v klinických štúdiách. Prínosy zahŕňali zníženie LDL-C o 37,1 % v 90. týždni u jedného z pacientov, u ktorého sa počas obdobia liečby znížila frekvencia plazmaferézy, a zníženie o 43,1 % v 72. týždni, o 66,3 % v 62. týždni, o 77,3 % v 16. týždni a o 75,0 % v 12. týždni u ďalších pacientov. Xantómy sa úplne vyliečili u pacienta, u ktorého sa znížila frekvencia plazmaferézy, približne po 1 roku liečby evinakumabom.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Evinakumab sa podáva intravenózne pacientom s HoFH. Na základe populačného farmakokinetického modelovania je priemerná hodnota $C_{\max} \pm SD$ na konci infúzie v rovnovážnom stave 681 ± 185 mg/l u dospelých pacientov po podávaní dávky 15 mg/kg každé 4 týždne. Pomer akumulácie je približne 2. Priemerná minimálna koncentrácia $\pm SD$ v rovnovážnom stave je $230 \pm 81,3$ mg/l u dospelých pacientov.

Distribúcia

Distribučný objem v rovnovážnom stave odhadnutý na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u typického jedinca s hmotnosťou 72 kg bol približne 4,9 l u dospelých pacientov sa zvyšuje, z čoho vyplýva, že evinakumab sa distribuuje najmä v cievnom systéme.

Biotransformácia

Neuskutočnili sa špecifické štúdie metabolizmu, pretože evinakumab je proteín. Predpokladá sa, že ako ľudská monoklonálna protilátka IgG4 sa evinakumab rozkladá na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Eliminácia

Eliminácia evinakumabu je sprostredkovaná paralelnými lineárnymi a nelineárnymi dráhami. Pri vyšších koncentráciách dochádza k eliminácii evinakumabu najmä prostredníctvom nesaturovateľnej proteolytickej dráhy, zatiaľ čo pri nižších koncentráciách prevažuje nelineárna saturovateľná eliminácia sprostredkovaná cieľom ANGPTL3. Počas eliminácie je funkcia koncentrácie evinakumabu v sére a nie je konštantný.

Po poslednej i.v. dávke 15 mg/kg v rovnovážnom stave podávanej každé 4 týždne je medián času poklesu koncentrácie evinakumabu na nižšiu hodnotu ako dolný limit detekcie (78 ng/ml) približne 21 týždňov.

Linearita/nelinearita

V dôsledku nelineárneho klírensu sa pozorovalo trochu väčšie zvýšenie ako zvýšenie úmerné dávke so 4,3-násobným zväčšením plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času v rovnovážnom stave ($AUC_{\tau,ss}$) pre 3-násobné zvýšenie i.v. dávky z 5 mg/kg na 15 mg/kg každé 4 týždne.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakodynamický účinok evinakumabu pri znižovaní LDL-C je nepriamy a sprostredkovaný naviazaním na ANGPTL3. Koncentrácia celkového ANGPTL3 sa zvyšuje od začiatku po podaní evinakumabu a toto zvyšovanie sa stabilizuje, keď sa dosiahne cieľová saturácia. Keď je cieľ saturovaný, neočakáva sa ďalšie zvýšenie koncentrácie evinakumabu, ktoré by viedlo k ďalšiemu zníženiu LDL-C.

Osobitné populácie

Z populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej údaje od 183 zdravých dospelých účastníkov a 139 pacientov s HoFH vyplýva, že nasledujúce faktory nemajú klinicky významný vplyv na expozíciu evinakumabu: vek (5 až 75 rokov), pohlavie, telesná hmotnosť (19,7 až 152 kg) a rasa. Nezďalo sa, že by aferéza mala podstatný vplyv na farmakokinetiku evinakumabu.

Pediatrická populácia

Minimálna koncentrácia v rovnovážnom stave a maximálna koncentrácia u 14 pacientov vo veku od 12 do 17 rokov s HoFH, ktorí dostávali i.v. evinakumab v dávke 15 mg/kg každé 4 týždne, boli všeobecne v rozsahu u dospelých pacientov. Priemerná hodnota C_{max} v rovnovážnom stave bola 566 ± 206 mg/l u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov s HoFH.

U 20 pacientov vo veku od 5 do 11 rokov s HoFH, ktorí dostávali evinakumab v dávke 15 mg/kg intravenózne každé 4 týždne, bola priemerná (SD) koncentrácia evinakumabu v rovnovážnom stave na základe populačných FK analýz $160 \pm 57,6$ mg/l a priemerná (SD) C_{max} v rovnovážnom stave $419 \pm 99,4$ mg/l u pacientov vo veku od 5 do 11 rokov s HoFH.

Farmakokinetika evinakumabu u pediatrických pacientov mladších ako 5 rokov s HoFH bola odhadnutá z extrapoláčnej analýzy založenej na modelovaní. V tejto analýze sa použilo populačné modelovanie a simulácie FK založené na predchádzajúcich pozorovaných údajoch u starších detí, dospievajúcich a dospelých spolu s predpokladmi o biologickom vývine a patofyziologických okolnostiach u mladších detí s HoFH. Odhadnuté priemerné minimálne koncentrácie v ustálenom stave a priemerné pomery akumulácie u pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 5 rokov boli

nižšie, ale v rozsahoch odhadnutých pre pacientov vo veku 5 rokov a starších. Odhadnutá priemerná maximálna koncentrácia v ustálenom stave bola 499 ± 185 mg/l u pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 2 roky a 513 ± 179 mg/l u pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 5 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Nepredpokladá sa, že evinakumab podlieha významnej eliminácii obličkami. Pozorované minimálne koncentrácie v rovnovážnom stave boli porovnateľné medzi pacientmi s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pacientmi s normálnou funkciou obličiek. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Porucha funkcie pečene

Nepredpokladá sa, že evinakumab podlieha významnej eliminácii pečeňou. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje vrátane štúdií juvenilnej toxicity získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogenita a mutagenita

S evinakumabom sa neuskutočnili štúdie karcinogenity a genotoxicity. Nepredpokladá sa, že monoklonálne protilátky menia DNA alebo chromozómy.

Reprodukčná toxikológia

V 6-mesačnej dlhodobej toxikologickej štúdii u sexuálne zreých makakov sa nepozorovali žiadne účinky na náhradné markery fertility v samčích a samicích reprodukčných orgánoch. V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa evinakumab podával subkutánne gravidným králikom každé 3 dni od 7. dňa gestácie až do 19. dňa gestácie počas organogenézy. Toxicita u matiek (predčasná neonatálna smrť, strata plodu a/alebo predčasný vrh) sa pozorovala pri všetkých dávkach a zistenia týkajúce sa plodov (malformácie mäkkých tkanív a kostry) sa pozorovali pri všetkých dávkach okrem najnižšej dávky (1 mg/kg). Priemerná systémová expozícia nameraná počas gestačného obdobia u králikov bola nižšia ako expozícia nameraná pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (MRHD) 15 mg/kg každé 4 týždne. Keďže profil lipidov u králikov sa výrazne odlišuje od profilu lipidov u ľudí, a to najmä počas gravidity, klinický význam týchto výsledkov nie je jasný.

Nepozorovali sa žiadne účinky na embryofetálny vývin, keď bol potkanom podávaný subkutánny evinakumab každé 3 dni od 6. dňa gestácie do 18. dňa gestácie počas organogenézy. Priemerná systémová expozícia nameraná počas gestačného obdobia u potkanov bola nižšia ako expozícia nameraná pri MRHD 15 mg/kg každé 4 týždne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

prolín
arginínium-chlorid
histidínium-chlorid, monohydrát
polysorbát 80
histidín
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky

Po zriedení

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, je na zodpovednosti používateľa dodržiavať pred použitím čas a podmienky uchovávania pri použití.

Ak sa zriedený roztok nepodá okamžite, môže sa dočasne uchovávať buď:

- v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne 24 hodín od času prípravy infúzie až do skončenia infúzie,
- alebo
- pri izbovej teplote do 25 °C maximálne 6 hodín od času prípravy infúzie až do skončenia infúzie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Netraste.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2,3 ml koncentrátu v 3 ml injekčnej liekovke typu 1 z číreho skla so sivou chlórbutylovou zátkou s poťahom a tesniacim viečkom s vyklápacím tlačidlom obsahujúcej 345 mg evinakumabu.
Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

8 ml koncentrátu v 20 ml injekčnej liekovke typu 1 z číreho skla so sivou chlórbutylovou zátkou s poťahom a tesniacim viečkom s vyklápacím tlačidlom obsahujúcej 1 200 mg evinakumabu.
Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava roztoku

Evkeeza sa dodáva v injekčnej liekovke len na jedno použitie. Počas prípravy a rekonštitúcie je potrebné striktné používať aseptickú techniku.

- Pred podaním liek vizuálne skontrolujte, či nie je zakalený, nezmenil farbu alebo neobsahuje častice.
- Ak je roztok zakalený, zmenil farbu alebo obsahuje častice, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Injekčnou liekovkou netraste.

- Natiahnite z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) požadovaný objem evinakumabu na základe telesnej hmotnosti pacienta a preneste ho do intravenózneho infúzneho vaku obsahujúceho chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) alebo dextrózu 50 mg/ml (5 %) na infúziu. Zriedený roztok premiešajte jemným prevrátením.
 - Pre pacientov s hmotnosťou 45 kg a viac má infúzny vak obsahovať maximálne 250 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo dextrózy 50 mg/ml (5 %).
 - Pre pacientov s hmotnosťou od 26 kg do 44 kg má infúzny vak obsahovať maximálne 150 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo dextrózy 50 mg/ml (5 %).
 - Pre pacientov s hmotnosťou od 3 kg do 25 kg má infúzny vak obsahovať maximálne 5 ml/kg. Zodpovedajúci objem pre pacientov s hmotnosťou od 3 kg do 25 kg sa má pohybovať od 15 ml do 125 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo dextrózy 50 mg/ml (5 %) podávaných maximálnou rýchlosťou 5 ml/kg/hod.
- Roztok nezmrazujte ani ním netraste.
- Prípadnú nepoužitú časť, ktorá ostala v injekčnej liekovke, zlikvidujte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ultragenyx Germany GmbH
 Rahel-Hirsch-Str. 10
 10557 Berlín
 Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. jún 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
USA

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat1, Unit 104
1118 CL Schiphol
Holandsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Na vyhodnotenie dlhodobých výsledkov bezpečnosti u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HoFH) liečených evinakumabom, ako aj frekvencie a výsledkov gravidity u pacientok s HoFH liečených evinakumabom, a na vyhodnotenie procesu aterosklerózy v priebehu času u pacientov s HoFH liečených evinakumabom, ktorí podstúpia vyšetrenie srdca zobrazovacími metódami, má držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutočniť štúdiu na základe údajov z registra pacientov s HoFH a predložiť výsledky štúdie.	Každoročne sa budú predkladať správy o štúdii a budú sa každoročne opätovne vyhodnocovať.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATULEA**

1. NÁZOV LIEKU

Evkeeza 150 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
evinakumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml koncentráta na infúzny roztok obsahuje 150 mg evinakumabu.
Jedna injekčná liekovka s 2,3 ml koncentráta obsahuje 345 mg evinakumabu.
Jedna injekčná liekovka s 8 ml koncentráta obsahuje 1 200 mg evinakumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: prolín; arginínium-chlorid; histidínium-chlorid, monohydrát; polysorbát 80; histidín a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jedno použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Neuchovávať v mrazničke.
Netraste.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlín
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKO NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Evkeeza 150 mg/ml sterilný koncentrát
evinakumab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Evkeeza 150 mg/ml koncentrát na infúzny roztok evinakumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Evkeeza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Evkeeza
3. Ako sa podáva Evkeeza
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Evkeezu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Evkeeza a na čo sa používa

Čo je Evkeeza

Evkeeza obsahuje liečivo evinakumab. Ide o druh lieku nazývaný monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na ďalšie látky v tele.

Na čo sa Evkeeza používa

Evkeeza sa používa na liečbu dospelých a detí vo veku 6 mesiacov a starších s veľmi vysokou hladinou cholesterolu spôsobenou ochorením, ktoré sa nazýva homozygotná familiárna hypercholesterolémia. Evkeeza sa používa spolu s diétou s nízkym obsahom tukov a inými liekmi na zníženie hladiny cholesterolu.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia sa vyskytuje v rodinách a zvyčajne ju odovzdávajú otec aj matka.

Ľudia s týmto ochorením majú od narodenia mimoriadne vysokú hladinu LDL-cholesterolu (tzv. zlého cholesterolu). Takáto vysoká hladina môže viesť v skorom veku k srdcovému infarktu, ochoreniu srdcových chlopní alebo k iným problémom.

Akým spôsobom Evkeeza účinkuje?

Evinakumab, liečivo v Evkeeze, sa v tele viaže na proteín s názvom ANGPTL3 a blokuje jeho účinky. ANGPTL3 sa podieľa na kontrole tvorby cholesterolu a blokovaním jeho účinku znižuje tvorbu cholesterolu. Týmto spôsobom môže Evkeeza znižovať hladinu LDL-cholesterolu v krvi, a tak predchádzať problémom spôsobeným vysokou hladinou LDL-cholesterolu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Evkeeza

Evkeeza vám nemá byť podaná:

- ak ste alergický na evinakumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaná Evkeeza, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Dávajte pozor na závažné vedľajšie účinky

Evkeeza môže spôsobiť závažné alergické reakcie.

- Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky závažnej alergickej reakcie, okamžite o tom informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Tieto príznaky sú uvedené v časti 4 v odseku „Závažné vedľajšie účinky“.

Deti

Evkeeza sa neodporúča deťom mladším ako 6 mesiacov, pretože zatiaľ nie je k dispozícii dostatok informácií o používaní lieku v tejto vekovej skupine pacientov.

Iné lieky a Evkeeza

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a antikoncepcia

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Evkeeza môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Ak počas liečby liekom Evkeeza otehotníte, okamžite o tom informujte svojho lekára.

Ak môžete otehotnieť, mali by ste používať účinnú antikoncepciu, aby ste zabránili otehotneniu.

- používajte účinnú antikoncepciu počas liečby Evkeezou a
- používajte účinnú antikoncepciu aspoň 5 mesiacov po poslednej dávke Evkeezy.

Porozprávajte sa so svojim lekárom o najlepšej antikoncepčnej metóde pre vás počas tohto obdobia.

Dojčenie

- Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám bude podaný tento liek.
- Nie je známe, či Evkeeza prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Evkeeza môže spôsobiť, že budete pociťovať závraty a únavu, a môže ovplyvniť vašu schopnosť riadiť bicykel, viesť vozidlá, používať nástroje alebo obsluhovať stroje. Ak si myslíte, že vás ovplyvnila, neriadte bicykel, nevedzte vozidlá, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje a povedzte to svojmu lekárovi (pozri časť 4).

Evkeeza obsahuje prolín

Tento liek obsahuje 30 mg prolínu v každom ml. Prolín môže byť škodlivý pre pacientov s hyperprolinémiou, zriedkavým genetickým ochorením, pri ktorom sa prolín hromadí v tele. Ak máte vy (alebo vaše dieťa) hyperprolinémiu, nepoužívajte tento liek, pokiaľ vám to neodporučí lekár.

Evkeeza obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v každom ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vy/vaše dieťa máte/má nejaké známe alergie.

3. Ako sa podáva Evkeeza

Koľko lieku Evkeeza sa podáva

Váš lekár určí, koľko lieku dostanete. Množstvo lieku bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti.

- Odporúčaná dávka je 15 miligramov na kilogram vašej hmotnosti.
- Liek budete dostávať približne raz za mesiac.

Ako sa podáva Evkeeza

Evkeezu zvyčajne podáva lekár alebo zdravotná sestra. Podáva sa kvapkaním do žily (intravenóznou infúziou) v trvaní 60 minút.

Ak vynecháte dávku Evkeezu

Ak ste vynechali návštevu na podanie Evkeezu, čo najskôr o tom informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Závažné alergické reakcie (menej časté: môžu postihnúť najviac 1 osobu zo 100)

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov závažnej alergickej reakcie (anafylaktickej reakcie), okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Infúzia sa okamžite zastaví a možno budete musieť užívať iné lieky na kontrolu tejto reakcie:

- opuch – najmä pier, jazyka alebo hrdla, v dôsledku čoho sa vám bude ťažšie prehĺtať alebo dýchať,
- problémy s dýchaním alebo sipot,
- pocit závratu alebo mdlôb,
- vyrážka, žihľavka,
- svrbenie.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak zbadáte ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10)

- príznaky prechladnutia, ako je nádcha (nazofaryngitída).

Časté (môžu postihnúť najviac 1 osobu z 10)

- pocit závratu,
- bolesť hrdla alebo infekcia dutín (infekcia horných dýchacích ciest),
- pocit nevoľnosti (nauzea),
- bolesť žalúdka,
- zápcha,
- bolesť chrbta,
- bolesť v rukách alebo nohách (bolesť v končatine),
- príznaky chrípky,
- pocit únavy alebo vyčerpania (asténia),
- reakcia na infúziu, napríklad svrbenie v mieste podania infúzie.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí vo veku 5 až 11 rokov

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10)

- pocit únavy.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Evkeezu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke. Netraste.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený, zmenil farbu alebo obsahuje častice.

Neuchováajte nepoužitú časť infúzneho roztoku na opakované použitie. Nepoužitá časť infúzneho roztoku sa nemá používať opakovane a má sa zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Evkeeza obsahuje

- Liečivo je evinakumab.

Každý 1 ml koncentrátu na infúzny roztok obsahuje 150 mg evinakumabu.

Každá injekčná liekovka obsahuje buď 345 mg evinakumabu v 2,3 ml koncentráte, alebo 1 200 mg evinakumabu v 8 ml koncentráte.

- Ďalšie zložky sú prolín; arginínium-chlorid; histidínium-chlorid, monohydrát; polysorbát 80; histidín a voda na injekcie.

Ako vyzerá Evkeeza a obsah balenia

Evkeeza koncentrát na infúzny roztok je číry až mierne opaleskujúci, bezfarebný až bledožltý roztok.

Je dostupná v baleniach obsahujúcich buď 1 sklenenú injekčnú liekovku s 2,3 ml koncentráte, alebo 1 sklenenú injekčnú liekovku s 8 ml koncentráte.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlín

Nemecko

Výrobca

Ultragenyx Netherlands B. V.

Evert van de Beekstraat1, Unit 104

1118 CL Schiphol

Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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)

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <mesiac RRRR>

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Pokyny na použitie

Príprava roztoku

Evkeeza sa dodáva v injekčnej liekovke len na jedno použitie. Počas prípravy a rekonštitúcie je potrebné striktné používať aseptickú techniku.

- Pred podaním liek vizuálne skontrolujte, či nie je zakalený, nezmenil farbu alebo neobsahuje častice.
- Ak je roztok zakalený, zmenil farbu alebo obsahuje častice, injekčnú liekovku zlikvidujte.
- Injekčnou liekovkou netraste.
- Natiahnite z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) požadovaný objem evinakumabu na základe telesnej hmotnosti pacienta a preneste ho do intravenózneho infúzneho vaku obsahujúceho chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) alebo dextrózu 50 mg/ml (5 %) na infúziu. Zriedený roztok premiešajte jemným prevrátením.
 - Pre pacientov s hmotnosťou 45 kg a viac má infúzny vak obsahovať maximálne 250 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo dextrózy 50 mg/ml (5 %).
 - Pre pacientov s hmotnosťou od 26 kg do 44 kg má infúzny vak obsahovať maximálne 150 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo dextrózy 50 mg/ml (5 %).
 - Pre pacientov s hmotnosťou od 3 kg do 25 kg má infúzny vak obsahovať maximálne 5 ml/kg. Zodpovedajúci objem pre pacientov s hmotnosťou od 3 kg do 25 kg sa má

pohybovať od 15 ml do 125 ml chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo dextrózy 50 mg/ml (5 %) podávaných maximálnou rýchlosťou 5 ml/kg/hod.

- Roztok nezmrazujte ani ním netraste.
- Prípadnú nepoužitú časť, ktorá ostala v injekčnej liekovke, zlikvidujte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Po zriedení

Po príprave podajte zriedený roztok okamžite. Ak sa zriedený roztok nepodá okamžite, môže sa dočasne uchovávať buď:

- v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C maximálne 24 hodín od času prípravy infúzie až do skončenia infúzie
- alebo
- pri izbovej teplote do 25 °C maximálne 6 hodín od času prípravy infúzie až do skončenia infúzie.

Podávanie

- Ak je roztok schladený, nechajte ho pred podaním zohriať na izbovú teplotu (do 25 °C).
- Evinakumab sa má podávať 60 minút formou intravenózne infúzie cez intravenóznú hadičku obsahujúcu sterilný, sériovo pripojený alebo prídavný filter s veľkosťou pórov 0,2 mikrónu až 5 mikrónov. Nepodávajte evinakumab formou intravenózne injekcie metódou „push“ ani bolusovej injekcie.
- Nemiešajte s evinakumabom iné lieky ani ich nepodávajte súbežne cez rovnakú infúznú hadičku.

Ak sa u pacienta vyskytnú akékoľvek prejavy nežiaducich reakcií vrátane príznakov spojených s infúziou, rýchlosť infúzie sa môže znížiť, infúzia sa môže prerušiť alebo ukončiť.