

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Evkeeza 150 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 150 mg evinakumaba.

Ena viala z 2,3 ml koncentrata vsebuje 345 mg evinakumaba.

Ena viala z 8 ml koncentrata vsebuje 1200 mg evinakumaba.

Evinakumab se proizvaja v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO – Chinese hamster ovary) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena sterilna raztopina s pH 6,0 in osmolalnostjo približno 500 mmol/kg.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Evkeeza je indicirano kot dodatek k dieti in drugim zdravilom za zniževanje lipoproteinskega holesterola majhne gostote (LDL-C – low-density lipoprotein-cholesterol) za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 6 mesecev ali več, s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HoFH – homozygous familial hypercholesterolaemia).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Pred začetkom zdravljenja z evinakumabom mora biti bolnik na optimalni shemi zdravljenja za zniževanje LDL-C.

Zdravljenje z evinakumabom smejo uvesti in nadzorovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem lipidnih motenj.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 15 mg/kg telesne mase z intravensko infuzijo, ki traja 60 minut, enkrat mesečno (vsake 4 tedne).

#### *Izpuščen odmerek*

Če bolnik izpusti odmerek, mu ga je treba dati takoj, ko je to mogoče. Nato je treba zdravljenje z evinakumabom dajati mesečno od datuma zadnjega odmerka.

#### *Starejši bolniki ( $\geq 65$ let)*

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do 17 let, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2). Varnost in učinkovitost zdravila Evkeeza pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Zdravilo Evkeeza je namenjeno samo za intravensko infundiranje.

Zdravilo Evkeeza se lahko daje ne glede na lipoproteinsko aferezo.

#### *Uporaba*

- Če je raztopina shranjena v hladilniku, je treba pred uporabo počakati, da se ogreje na sobno temperaturo (do 25 °C).
- Evinakumab je treba dajati 60 minut z intravenskim infundiranjem po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni linijski ali dodaten 0,2-mikronski do 5-mikronski filter. Evinakumaba se ne sme dajati v obliki hitre intravenske infuzije ali bolusa.
- Z evinakumabom se ne sme mešati drugih zdravil oz. se ga ne sme dajati sočasno po isti infuzijski liniji.

Če se pri bolniku pojavijo znaki neželenih učinkov, vključno z reakcijami, povezanimi z infundiranjem, se lahko infundiranje upočasni, prekine ali ustavi (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem so navedena v poglavju 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Preobčutljivostne in infuzijske reakcije

Pri uporabi evinakumaba so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo, in infuzijskih reakcijah (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo znaki ali simptomi resnih preobčutljivostnih ali resnih infuzijskih reakcij, zdravljenje z evinakumabom ustavite, bolnika zdravite v skladu s standardno oskrbo in ga spremljajte, dokler znaki in simptomi ne izzvenijo.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo vsebuje 30 mg prolina v enem ml. Prolin je lahko škodljiv za bolnike s hiperprolinemijo tipa I ali tipa II.

Zdravilo vsebuje 1 mg polisorbata 80 v enem ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ugotovili niso nobenih mehanizmov medsebojnega delovanja evinakumaba in drugih zdravil za zniževanje lipidov.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z evinakumabom in še vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku evinakumaba.

##### Nosečnost

Podatki o uporabi evinakumaba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Znano je, da človeška protitelesa IgG prehajajo skozi placento; evinakumab se zato lahko iz matere prenese v razvijajoči se plod. Uporaba evinakumaba pri nosečnicah lahko povzroči poškodbe ploda, zato ga ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če pričakovane koristi za bolnico odtehtajo morebitno tveganje za plod.

##### Dojenje

Ni znano, ali se evinakumab izloča v materino mleko. Znano je, da se človeška protitelesa IgG prvih nekaj dni po rojstvu izločajo v materino mleko, kmalu zatem pa se njihove koncentracije pomembno znižajo; tveganja za dojenega otroka zato v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti. Pozneje se zdravilo Evkeeza lahko uporablja med dojenjem, če je klinično potrebno.

##### Plodnost

Podatki o učinku evinakumaba na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Evkeeza ima blag vpliv na sposobnost vožnje kolesa, vožnje avtomobila in upravljanja strojev. Po jemanju zdravila Evkeeza se lahko pojavijo omotica, utrujenost in astenična stanja (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki se najpogosteje pojavljajo, so nazofaringitis (13,7 %), gripi podobna bolezen (7,7 %), omotica (6,0 %), bolečine v hrbtu (5,1 %) in navzea (5,1 %). Najresnejši neželeni učinek je anafilaksija (0,9 %).

##### Seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 je navedena pogostnost neželenih učinkov v kliničnih preskušanjih zdravljenja z evinakumabom pri 137 zdravljenih bolnikih (117 odraslih in mladostnikih s HoFH in persistentno hiperholesterolemijo iz zbranih nadzorovanih kliničnih preskušanj in 20 pediatričnih bolnikov, starih  $\geq 5$  do 11 let, s HoFH iz študije R1500-CL-17100). Neželeni učinki so naštetni glede na organski sistem MedDRA in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ),

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1: Neželeni učinki**

| Organski sistem                                         | Neželeni učinek               | Pogostnost   |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                       | nazofaringitis                | zelo pogosti |
|                                                         | okužba zgornjih dihal         | pogosti      |
| Bolezni imunskega sistema                               | anafilaksija                  | občasni      |
| Bolezni živčevja                                        | omotica                       | pogosti      |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | rinoreja                      | pogosti      |
| Bolezni prebavil                                        | navzea                        | pogosti      |
|                                                         | bolečine v trebuhu            | pogosti      |
|                                                         | zaprtost                      | pogosti      |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | bolečine v hrbtu              | pogosti      |
|                                                         | bolečine v okončinah          | pogosti      |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | utrujenost*                   | zelo pogosti |
|                                                         | gripi podobna bolezen         | pogosti      |
|                                                         | astenija                      | pogosti      |
|                                                         | reakcije, povezane z infuzijo | pogosti      |
|                                                         | reakcije na mestu infuzije    | pogosti      |

\*Glejte poglavje Pediatrična populacija spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

*Preobčutljivostne reakcije*

O anafilaksiji so poročali pri 1 (0,9 %) bolniku, zdravljem z evinakumabom (glejte poglavje 4.4).

*Infuzijske reakcije*

O infuzijskih reakcijah (npr. pruritusu na mestu infundiranja) so poročali pri 9 (7,7 %) bolnikih, zdravljenih z evinakumabom, in pri 2 (3,7 %) bolnikih, zdravljenih s placebom.

Pediatrična populacija

Varnostni profil, ki so ga opazili pri 14 mladostnikih s HoFH, starih od 12 do 17 let in zdravljenih z evinakumabom 15 mg/kg za intravensko uporabo vsake 4 tedne, je bil skladen z varnostnim profilom odraslih bolnikov s HoFH.

Varnost evinakumaba so ocenili pri 20 pediatričnih bolnikih, starih  $\geq 5$  do 11 let. Varnostni profil evinakumaba pri teh bolnikih je bil skladen z varnostnim profilom pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, z dodatnim neželenim učinkom utrujenosti. O utrujenosti so poročali pri 3 (15 %) bolnikih (glejte poglavje 5.1).

Varnost evinakumaba pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 5 let, niso ugotavljali (glejte poglavje 5.1).

Podatki so na voljo za 5 bolnikov, starih od  $\geq 1$  do 5 let, ki so bili zdravljeni z evinakumabom v okviru sočutne uporabe. Trajanje zdravljenja je bilo med 12 tednov in 90 tednov. Na podlagi prejetih podatkov o varnosti niso bili ugotovljeni nobeni novi varnostni pomisleki (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje evinakumaba ni specifičnega zdravljenja. Ob prevelikem odmerjanju je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti ustrezne podporne ukrepe.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10AX17

#### Mehanizem delovanja

Evinakumab je rekombinantno človeško monoklonsko protitelo, ki se specifično veže na ANGPTL3 in ga zavira. ANGPTL3 je član družine angiopoetinu podobnih beljakovin, ki se izraža predvsem v jetrih in ima vlogo pri uravnavanju presnove lipidov, tako da zavira lipoprotein lipazo (LPL) in endotelijsko lipazo (EL).

Blokada ANGPTL3 z evinakumabom zniža ravni TG in HDL-C, tako da z zaviranjem ANGPTL3 sprošča aktivnost LPL oz. EL. Evinakumab znižuje raven LDL-C neodvisno od prisotnosti receptorja LDL (LDLR), tako da s pomočjo mehanizma, odvisnega od EL, spodbuja predelavo lipoproteina zelo majhne gostote (VLDL – verylow-density lipoprotein) in očistek ostankov VLDL pred nastajanjem LDL.

#### Klinična učinkovitost in varnost

*Homozigotna družinska hiperholesterolemija (HoFH)*

#### Študija ELIPSE-HoFH

To je bila multicentrična, dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana študija učinkovitosti in varnosti evinakumaba v primerjavi s placebom pri 65 bolnikih s HoFH. Študija je obsegala 24-tedensko dvojno slepo obdobje zdravljenja in 24-tedensko odprto obdobje zdravljenja. V dvojno slepem obdobju zdravljenja je bilo 43 bolnikov randomiziranih na prejemanje 15 mg/kg evinakumaba intravensko, vsake 4 tedne, 22 bolnikov pa na prejemanje placeba. Bolniki so ob tem prejeli drugo terapijo za zniževanje ravni lipidov (npr. statine, ezetimib, protitelesa za zaviranje PCSK9, lomitapid in lipoproteinskoaferezo). Diagnoza HoFH je bila postavljena z genetskim testiranjem ali naslednjimi kliničnimi merili: anamneza nezdravljenega TC > 500 mg/dl (13 mmol/l) s ksantomom pred 10. letom starosti ali dokazanim TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) pri obeh starših. V preskušanje so bili bolniki vključeni ne glede na mutacijski status. Bolniki so imeli ničelno/ničelno ali negativno/negativno varianto, če so te variante le malo vplivale na preostalo funkcijo LDLR ali če nanjo niso vplivale; ničelne/ničelne variante so bile opredeljene kot funkcija LDLR < 15 % na podlagi testov *in vitro*, kot negativne/negativne variante pa so bile opredeljene variante s prezgodnjimi terminacijskimi kodoni, variacijami spojitvenega mesta, premiki bralnega okvirja, insercije/delecije ali variante števila kopij. V tem preskušanju je imelo ničelno/ničelno varianto 32,3 % (21 od 65) bolnikov, 18,5 % (12 od 65) bolnikov pa je imelo negativno/negativno varianto.

Povprečna raven LDL-C ob izhodišču je bila 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l), pri podskupini bolnikov z ničelno/ničelno varianto 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l), pri negativnih/negativnih variantah pa 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). Ob izhodišču je 93,8 % bolnikov prejelo statine, 75,4 % jih je prejelo ezetimib, 76,9 % jih je prejelo protitelesa, ki zavirajo PCSK9, 21,5 % jih je prejelo lomitapid, 33,8 % pa jih je prejelo lipoproteinskoaferezo. Povprečna starost bolnikov ob izhodišču je bila 42 let (razpon od 12 do 75 let), pri čemer je bilo 12,3 % bolnikov starih 65 let ali več; 53,8 % je bilo žensk, 73,8 % je bilo belcev, 15,4 % azijskega porekla, 3,1 % temnopoltih in 7,7 % drugih ali brez navedbe.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila odstotna sprememba ravni LDL-C od izhodišča do 24. tedna. V 24. tednu je bila med zdravljenjem z evinakumabom in placebo povprečna razlika najmanjših kvadratov (LS – leastsquare) v povprečni odstotni spremembi ravni LDL-C od izhodišča –49,0 % (95-% IZ: od –65,0 % do –33,1 %;  $p < 0,0001$ ). Za rezultate učinkovitosti glejte preglednico 2.

**Preglednica 2: Učinek evinakumaba na lipidne parametre pri bolnikih s HoFH v študiji ELIPSE-HoFH**

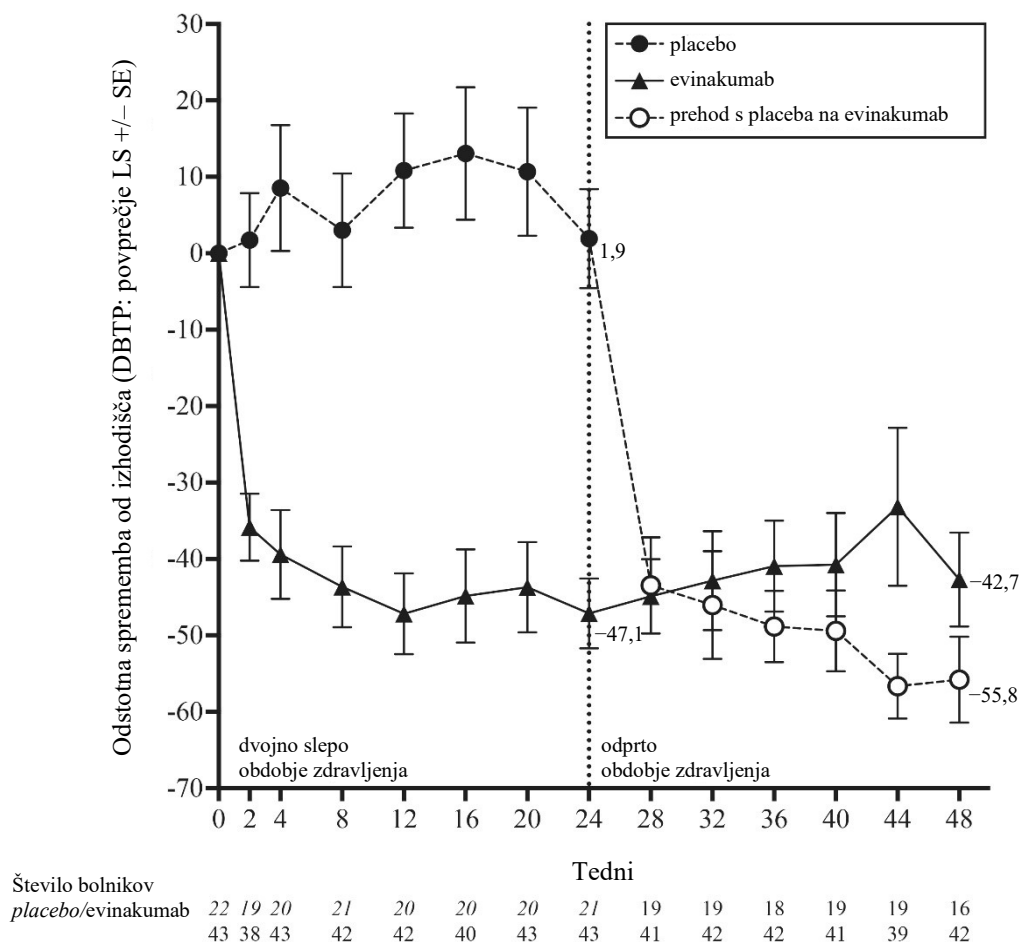
|                                                         | Izhodišče<br>(povprečje),<br>mmol/l<br>(n = 65) | Povprečna odstotna sprememba<br>LS oz. sprememba od izhodišča<br>do 24. tedna |                     | Razlika glede<br>na placebo<br>(95-% IZ) | P-vrednost            |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|-----------------------|
|                                                         |                                                 | evinakumab<br>(n = 43)                                                        | placebo<br>(n = 22) |                                          |                       |
| <b>LDL-C<br/>(odstotna<br/>sprememba)</b>               | 6,6                                             | –47,1 %                                                                       | +1,9 %              | –49 %<br>(od –65,0 do<br>–33,1)          | < 0,0001              |
| <b>LDL-C<br/>(absolutna<br/>sprememba)<br/>(mmol/l)</b> | 6,6                                             | –3,5                                                                          | –0,1                | –3,4<br>(od –4,5 do<br>–2,3)             | < 0,0001              |
| <b>ApoB (g/l)</b>                                       | 1,7                                             | –41,4 %                                                                       | –4,5 %              | –36,9 %<br>(od –48,6 do<br>–25,2)        | < 0,0001              |
| <b>Ne-HDL-C</b>                                         | 7,2                                             | –49,7 %                                                                       | +2,0 %              | –51,7 %<br>(od –64,8 do<br>–38,5)        | < 0,0001              |
| <b>TC</b>                                               | 8,3                                             | –47,4 %                                                                       | +1,0 %              | –48,4 %<br>(od –58,7 do<br>–38,1)        | < 0,0001              |
| <b>TG</b>                                               | 1,4                                             | –55,0 %                                                                       | –4,6 %              | –50,4 %<br>(od –65,6 do<br>–35,2)        | < 0,0001 <sup>a</sup> |
| <b>HDL-C<sup>b</sup></b>                                | 1,2                                             | –29,6 %                                                                       | +0,8 %              | –                                        | –                     |

<sup>a</sup> nominalna p-vrednost, ker TG ni ključni sekundarni opazovani dogodek

<sup>b</sup> Podani so rezultati v 24. tednu, izraženi kot povprečna odstotna sprememba, glede na dejansko zdravljenje, ki ga je prejela populacija, pri kateri so proučevali varnost (evinakumab, n = 44; placebo, n = 20); v populaciji, v kateri so proučevali varnost, formalno statistično testiranje ni bilo opravljeno

Po dvojno slepem obdobju zdravljenja je evinakumab prejelo 64 od 65 randomiziranih bolnikov, ki so vstopili v odprto obdobje zdravljenja. Povprečna odstotna sprememba LDL-C od izhodišča do 48. tedna je bila v razponu od –42,7 % do –55,8 %. Slika 1 prikazuje povprečno odstotno spremembo LDL-C od izhodišča v dvojno slepem obdobju in opaženo povprečno odstotno spremembo v odprtem obdobju zdravljenja pri bolnikih, ki so v dvojno slepem obdobju zdravljenja prejeli evinakumab ali placebo.

**Slika 1:** Izračunana povprečna odstotna sprememba LS za LDL-C po času od izhodišča do 24. tedna in opažena povprečna odstotna sprememba od 28. do 48. tedna v študiji ELIPSE-HoFH



V 24. tednu je bilo pri uporabi evinakumaba opaženo podobno znižanje ravni LDL-C v vseh vnaprej opredeljenih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, ničelno/ničelno ali negativno/negativno varianto, sočasnim zdravljenjem z lipoproteinskoaferezo in sočasnim osnovnim zdravljenjem z zdravili za zniževanje ravni lipidov (statini, ezetimibom, protitelesi, ki zavirajo PCSK9, in lomitapidom). Učinka evinakumaba na srčno-žilno obolevnost in umrljivost niso opredelili.

### Študija ELIPSE-OLE

To je bila multicentrična, odprta podaljšana študija, ki je vključevala 116 bolnikov s HoFH. Podatki, ki so bili na voljo pri 86 bolnikih do 24. tedna, so pokazali 43,6-odstotno zmanjšanje vrednosti LDL-C po zdravljenju z evinakumabom z odmerkom 15 mg/kg za intravensko uporabo vsake 4 tedne, ki so ga dajali poleg druge terapije za zniževanje ravni lipidov (npr. statini, ezetimib, protitelesa za zaviranje PCSK9, lomitapid in lipoproteinskaafereza). Zmanjšanje LDL-C od izhodišča je bilo skladno pri 48 in 96 tednih; povprečna odstotna sprememba od izhodiščne vrednosti LDL-C in vrednosti pri 48 tednih (n = 95) je bila -43,9 %, pri 96 tednih (n = 63) pa -37,2 %. Bolniki so bili v preskušanje vključeni ne glede na mutacijski status, vključno z bolniki z ničelnimi/ničelnimi ali negativnimi/negativnimi variantami.

## Pediatrična populacija

### ELIPSE-HoFH

V študiji ELIPSE-HoFH je kot dodatek k drugim terapijam za zniževanje ravni lipidov (npr. statinov, ezetimiba, protiteles za zaviranje PCSK9 in lipoproteinske afereze) 1 mladostnik prejemal 15 mg/kg evinakumaba za intravensko uporabo vsake 4 tedne, 1 mladostnik pa je prejemal placebo. Oba mladostnika sta imela ničelno/ničelno varianto LDLR. V 24. tednu je bila odstotna sprememba LDL-C pri evinakumabu  $-73,3\%$ , pri placebo pa  $+60\%$ .

### ELIPSE-OLE

V študiji ELIPSE-OLE je 14 mladostnikov kot dodatek k drugim terapijam za zniževanje ravni lipidov (npr. statinom, ezetimibu, protitelesom za zaviranje PCSK9 in lipoproteinski aferezi) vsake 4 tedne prejelo 15 mg/kg evinakumaba intravensko. Dva bolnika sta v študijo vstopila po končani študiji ELIPSE-HoFH, 12 bolnikov pa se z evinakumabom še ni zdravilo. Povprečna izhodiščna raven LDL-C pri teh mladostnikih je bila 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Povprečna starost je bila 14,4 let (razpon: od 12 do 17 let), pri čemer je bilo 64,3 % moških in 35,7 % žensk. Ob izhodišču so vsi bolniki prejeli statin, 71,4 % jih je prejelo ezetimib, 42,9 % zaviralec PCSK9 in 64,3 % lipoproteinsko aferezo. Štirje bolniki (28,6 %) so imeli ničelno/ničelno varianto, 4 (28,6 %) pa negativno/negativno varianto mutacije LDLR. V 24. tednu je bila odstotna sprememba LDL-C z evinakumabom  $-55,4\%$  ( $n = 12$ ).

### Študija R1500-CL-17100

To je bila multicentrična, tridelna odprta študija z eno skupino, ki je ocenjevala učinkovitost, varnost in prenašanje evinakumaba pri pediatričnih bolnikih, starih  $\geq 5$  do 11 let, s HoFH. Študija je vključevala tri dele: del A, del B in del C. Del A je bila odprta študija z enkratnim odmerkom za oceno varnosti, PK in PD evinakumaba v odmerku 15 mg/kg intravensko pri 6 bolnikih s HoFH, ki ji je sledilo 16-tedensko opazovalno obdobje za določitev odmerka za preostanek študije. Del B je bil 24-tedensko odprto obdobje zdravljenja z eno skupino, v katerem so ocenjevali učinkovitost in varnost evinakumaba v odmerku 15 mg/kg intravensko vsake 4 tedne pri 14 bolnikih s HoFH. Del C je bila podaljšana študija iz dela A in dela B, ki je ocenjevala dolgoročno varnost evinakumaba v odmerku 15 mg/kg intravensko vsake 4 tedne pri 20 bolnikih s HoFH. Sestavljena je bila iz 48-tedenskega obdobja zdravljenja in 24-tedenskega obdobja spremljanja (v teku). Bolniki v delu C so v študijo vstopili neposredno iz dela A ali dela B.

Bolniki so bili na kateri koli kombinaciji zdravil za zniževanje lipidov, vključno z maksimalno toleriranimi statini, ezetimibom, lomitapidom in lipoproteinskoaferezo.

Diagnozo HoFH so določili z genetskim testiranjem ali prisotnostjo naslednjih kliničnih meril: zgodovina nezdravljenega skupnega holesterola (TC)  $> 13$  mmol/l ( $> 500$  mg/dl) in TG  $< 7,8$  mmol/l ( $< 690$  mg/dl) IN bodisi tendinoznega ksantoma pred 10. letom starosti bodisi dokazi TC  $> 6,47$  mmol/l ( $> 250$  mg/dl) pri obeh starših; LDL-holesterol  $> 3,36$  mmol/l ( $> 130$  mg/l); telesna masa  $\geq 15$  kg.

Na splošno je bil pri bolnikih v delih A in B povprečni LDL-holesterol ob izhodišču 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl).

Ob izhodišču je 90 % bolnikov prejelo statin, 95 % bolnikov je prejelo ezetimib, 60 % pa jih je prejelo lipoproteinsko aferezo.

Povprečna starost ob izhodišču je bila 9,0 let (razpon  $\geq 5$  do  $< 12$  let); 40 % moških in 60 % žensk; 70 % belcev, 5 % temnopoltih, 10 % Azijcev, 5 % ameriških Indijancev ali staroselcev z Aljaske in 10 % drugih. Povprečna telesna masa je bila 37,9 kg, indeks telesne mase (ITM) pa 18,8 kg/m<sup>2</sup>.

V delu B je bil primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti izračunan odstotek spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča do 24. tedna. V 24. tednu je bila povprečna odstotna sprememba izračunane vrednosti LDL-holesterola od izhodišča  $-48,3\%$  (95-odstotni interval zaupanja:  $-68,8\%$  do  $-27,8\%$ ). Za rezultate učinkovitosti glejte preglednico 3.

**Preglednica 3: Parametri lipidov pri pediatričnih bolnikih ( $\geq 5$  do 11 let) s HoFH, ki so jemali druga zdravila za zniževanje lipidov v 24. tednu**

|                                                              | <b>LDL-<br/>holesterol</b>      | <b>ApoB</b>                     | <b>Ne-HDL-<br/>holesterol</b>   | <b>TC</b>                       | <b>Lp(a)</b>                    |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>Izhodišče<br/>(povprečje)<br/>(N = 14)</b>                | 6,8 mmol/l<br>(263,7 mg/dl)     | 168,2 mg/ml<br>(1,682 g/l)      | 7,3 mmol/l<br>(282,2 mg/dl)     | 8,1 mmol/l<br>(315,5 mg/dl)     | 158,6 nmol/l                    |
| <b>Odstotna<br/>sprememba<br/>od izhodišča<br/>(95-% IZ)</b> | -48,3<br>(od -68,8 do<br>-27,8) | -41,3<br>(od -58,9 do<br>-23,8) | -48,9<br>(od -68,1 do<br>-29,7) | -49,1<br>(od -64,9 do<br>-33,2) | -37,3<br>(od -42,2 do<br>-32,3) |

V 24. tednu je bilo zmanjšanje LDL-holesterola z evinakumabom podobno glede na izhodiščne značilnosti, vključno s starostjo, spolom, omejeno aktivnostjo LDLR, sočasnim zdravljenjem z lipoproteinskoaferezo in sočasnimi zdravili za zniževanje lipidov (statini, ezetimib in lomitapid).

#### Druge raziskave

Učinkovitost evinakumaba pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 5 let, je bila napovedana na podlagi integriranega PK/PD modeliranja in simulacij (glejte poglavje 5.2). Pediatrični bolniki, stari od 6 mesecev do manj kot 5 let, ki prejema evinakumab v odmerku 15 mg/kg vsake 4 tedne, naj bi do 24. tedna doživeli podobno ali višjo spremembo odstotka LDL-C v primerjavi z odraslimi, pri čemer naj bi se na 24. tednu stabilizirali pri višjih absolutnih koncentracijah LDL-C.

Poleg tega so na voljo podatki za 5 bolnikov starih od  $\geq 1$  do 5 let, s HoFH, ki so prejeli evinakumab v okviru sočutne uporabe. Predpisani odmerek je bil 15 mg/kg evinakumaba vsake 4 tedne, kar je enako kot pri starejših otrocih in odraslih. Uporaba evinakumaba je pokazala klinično pomembno zmanjšanje LDL-C, skladno s tistim, kar je bilo opaženo pri bolnikih, starih  $\geq 5$  let, v kliničnih študijah. Koristi so vključevale zmanjšanje LDL-C za 37,1 % v 90. tednu pri enem od bolnikov, pri katerem je bila pogostost plazmafereze zmanjšana med zdravljenjem, in zmanjšanje za 43,1 % v 72. tednu, za 66,3 % v 62. tednu, za 77,3 % v 16. tednu in za 75,0 % v 12. tednu pri drugih bolnikih. Ksantomatoza se je popolnoma razrešila pri bolniku, pri katerem je bila pogostost plazmafereze zmanjšana, po približno 1 letu zdravljenja z evinakumabom.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v »izjemnih okoliščinah«. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Evinakumab se bolnikom s HoFH daje intravensko. Glede na populacijsko farmakokinetično modeliranje je po odmerku 15 mg/kg vsake 4 tedne povprečna vrednost  $\pm$  SD  $C_{\max}$  po koncu infundiranja v stanju dinamičnega ravnovesja  $681 \pm 185$  mg/l pri odraslih bolnikih. Akumulacijsko razmerje je približno 2. Povprečna koncentracija  $\pm$  SD v stanju dinamičnega ravnovesja je  $230 \pm 81,3$  mg/l pri odraslih bolnikih.

### Porazdelitev

Skupni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja, ocenjen s populacijsko farmakokinetično analizo, je bil pri tipičnem posamezniku s telesno maso 72 kg približno 4,9 l pri odraslih bolnikih, kar pomeni, da se je evinakumab porazdelil predvsem v žilnem sistemu.

## Biotransformacija

Specifične presnovne študije niso bile opravljene, ker je evinakumab beljakovina. Ker je evinakumab človeško monoklonsko protitelo IgG4, je pričakovati, da se bo po katabolnih poteh razgradil v majhne peptide in aminokisline na enak način kot endogeni IgG.

## Izločanje

Evinakumab se izloča vzporedno po linearni in nelinearni poti. Pri višjih koncentracijah se evinakumab izloča predvsem po nesaturabilni proteolitični poti, pri nižjih koncentracijah pa prevladuje nelinearno saturabilno izločanje, posredovano s tarčo ANGPTL3. Razpolovni čas izločanja je funkcija koncentracij evinakumaba v serumu in ni konstanten.

Po zadnjem odmerku 15 mg/kg intravensko vsake 4 tedne v stanju dinamičnega ravnovesja, je mediani čas za znižanje koncentracij evinakumaba pod spodnjo mejo zaznave (78 ng/ml) približno 21 tednov.

## Linearnost/nelinearnost

Zaradi nelinearnega očistka je bilo pri 3-kratnem povečanju odmerka s 5 mg/kg na 15 mg/kg intravensko vsake 4 tedne ugotovljeno nekoliko večje povečanje, kot bi bilo sorazmerno odmerku, s 4,3-kratnim povečanjem površine pod krivuljo odvisnosti koncentracije od časa v stanju dinamičnega ravnovesja ( $AUC_{\tau,ss}$ ).

## Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Farmakodinamični učinek evinakumaba pri zniževanju ravni LDL-C je posreden in posredovan z vezavo na ANGPTL3. Koncentracija skupnega ANGPTL3 se ob dajanju evinakumaba zviša glede na izhodišče, s približevanjem ciljne saturacije pa zvišanja dosežejo plato. Ko je tarča nasičena, ni pričakovati, da bi nadaljnje zviševanje koncentracije evinakumaba privedlo do nadaljnjega znižanja ravni LDL-C.

## Posebne populacije

Populacijska farmakokinetična analiza, opravljena na podatkih 183 zdravih odraslih bolnikov in 139 bolnikov s HoFH, kaže, da naslednji dejavniki nimajo klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost evinakumabu: starost (od 5 do 75 let), spol, telesna masa (od 19,7 do 152 kg), rasa. Afereza ni pomembno vplivala na farmakokinetiko evinakumaba.

### *Pediatrična populacija*

Pri 14 bolnikih s HoFH, starih od 12 do 17 letoFH, ki so prejeli evinakumab v odmerku 15 mg/kg intravensko vsake 4 tedne, so bili stanje dinamičnega ravnovesja in najvišje koncentracije na splošno v enakem razponu kot pri odraslih bolnikih. Povprečna vrednost  $C_{\max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja je bila, pri bolnikih, starih od 12 do < 18 let, s HoFH,  $566 \pm 206$  mg/l.

Za 20 bolnikov s HoFH, starih od 5 do 11 let, ki so prejeli evinakumab v odmerku 15 mg/kg intravensko vsake 4 tedne, je bila povprečna (SD) najmanjša koncentracija evinakumaba v stanju dinamičnega ravnovesja na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz  $160 \pm 57,6$  mg/l, povprečna (SD) vrednost  $C_{\max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja pa  $419 \pm 99,4$  mg/l.

Farmakokinetika evinakumaba pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 5 let s HoFH, je bila predvidena z ekstrapolacijsko analizo na podlagi modela. V tej analizi so bili uporabljeni populacijsko farmakokinetično modeliranje in simulacije, ki so temeljile na predhodno opaženih podatkih pri starejših otrocih, mladostnikih in odraslih, skupaj s predpostavkami o biološkem razvoju in patofizioloških okoliščinah pri mlajših otrocih s HoFH. Napovedane povprečne koncentracije pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja in povprečni deleži akumulacije pri bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 5 let, so bili nižji, vendar v razponu, predvidenim za bolnike, stare 5 let in več. Predvidena povprečna največja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila

499±185 mg/l za bolnike, stare od 6 mesecev do manj kot 2 leti, in 513±179 mg/l za bolnike, stare od 2 do manj kot 5 let.

#### *Okvara ledvic*

Evinakumab naj se ne bi pomembno izločal skozi ledvice. Opažene najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic in bolnikih z normalnim delovanjem ledvic primerljive. Za bolnike s hudo okvaro ledvic ni na voljo nobenih podatkov.

#### *Okvara jeter*

Evinakumab naj se ne bi pomembno izločal skozi jetra. Za bolnike z okvaro jeter ni na voljo nobenih podatkov.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki, vključno s toksičnostjo pri živalskih mladičih, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

#### Kancerogenost in mutagenost

Študije kancerogenosti in mutagenosti evinakumaba niso bile izvedene. Monoklonska protitelesa ne vplivajo na DNA ali kromosome.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V 6-mesečni študiji kronične toksičnosti pri spolno zrelih javanskih makakih niso opazili nobenih učinkov na nadomestne označevalce plodnosti moških in ženskih reproduktivnih organov. V živalskih reprodukcijskih študijah so evinakumab v obdobju organogeneze subkutano dajali brejim samicam kuncev vsake 3 dni od 7. do 19. gestacijskega dne. Toksičnost za mater (prezgodnjo neonatalno smrt, izgubo plodu in/ali prezgodnjo kotitev) so opazili pri vseh odmerkih, vplive na plod (nepravilnosti mehkih tkiv in skeleta) pa ugotovili pri vseh odmerkih, razen pri najnižjem (1 mg/kg). Srednja sistemska izpostavljenost, izmerjena v gestacijskem obdobju pri kuncih, je bila pod ravni, ki je bila izmerjena pri največjem priporočenem odmerku za ljudi (MRHD – maximum recommended human dose) 15 mg/kg vsake 4 tedne. Ker se lipidni profil pri kuncih zlasti v obdobju brejosti močno razlikuje od profila pri ljudeh, je klinični pomen teh rezultatov negotov.

Ob subkutanem dajanju evinakumaba podganam vsake 3 dni od 6. do 18. gestacijskega dne v obdobju organogeneze ni bilo učinkov na embrio-fetalni razvoj. Srednja sistemska izpostavljenost, izmerjena v obdobju gestacije pri podganah, je bila nižja od izpostavljenosti, izmerjene pri MRHD 15 mg/kg vsake 4 tedne.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

prolin  
argininijev klorid  
histidinijev klorid monohidrat  
polisorbat 80  
histidin  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

#### Neodprta viala

4 leta

#### Po redčenju

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja po uporabi in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

Če se razredčena raztopina ne uporabi takoj, se lahko začasno shrani, in sicer:

- v hladilniku pri 2 °C do 8 °C za največ 24 ur od časa priprave infuzije do konca infundiranja ali
- pri sobni temperaturi do 25 °C za največ 6 ur od časa priprave infuzije do konca infundiranja.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

#### Neodprta viala

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Ne pretresajte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2,3 ml koncentrata v 3-ml prozorni viali iz stekla tipa 1 s sivim klorobutilnim zamaškom s prevleko in zaporko z dviznim pokrovčkom, ki vsebuje 345 mg evinakumaba.

Pakiranje z 1 vialo.

8 ml koncentrata v 20-ml prozorni viali iz stekla tipa 1 s sivim klorobutilnim zamaškom s prevleko in zaporko z dviznim pokrovčkom, ki vsebuje 1200 mg evinakumaba.

Pakiranje z 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

#### Priprava raztopine

Zdravilo Evkeeza se dobavlja samo v vialah za enkratno uporabo. Pri pripravi in rekonstituciji je treba uporabljati strogo aseptično tehniko.

- Zdravilo pred dajanjem vizualno preglejte glede motnosti, obarvanja ali delcev.
- Če je raztopina motna ali obarvana ali če vsebuje delce, vialo zavrzite.
- Vialo ne stresajte.
- Iz vial(e) izvlecite potrebni volumen evinakumaba glede na bolnikovo telesno maso in ga prenesite v vrečko za intravensko infundiranje, ki vsebuje natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) ali dekstrozo 50 mg/ml (5 %) za infundiranje. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem.
  - Za bolnike, ki tehtajo 45 kg ali več, mora vrečka za intravensko infundiranje vsebovati največ 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze.

- Za bolnike, ki tehtajo med 26 kg in 44 kg, mora vrečka za intravensko infundiranje vsebovati največ 150 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze.
- Za bolnike, ki tehtajo med 3 kg in 25 kg, mora vrečka za intravensko infundiranje vsebovati največ 5 ml/kg. Ustrezna količina za bolnike, ki tehtajo med 3 kg in 25 kg, mora biti med 15 ml in 125 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze, dane z največjo hitrostjo 5 ml/kg/uro.
- Raztopine ne zamrzujte in ne stresajte.
- Preostalo neuporabljeno količino v viali zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. junij 2021  
 Datum zadnjega podaljšanja: 23. februar 2026

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN  
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN  
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO  
PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V  
IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

**A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| <b>Opis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Do datuma</b>                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za oceno dolgoročnih izidov varnosti pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HoFH), ki se zdravijo z evinakumabom, ter pogostnosti in izidov nosečnosti pri bolnicah s HoFH, zdravljenih z evinakumabom, in za oceno ateroskleroznega procesa po času pri bolnikih s HoFH, ki se zdravijo z evinakumabom in opravijo slikanje srca, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pri bolnikih s HoFH izvesti študijo, ki temelji na podatkih iz registra, in predložiti njene rezultate. | Letna poročila o študiji bodo predložena ob vsakoletni ponovni oceni. |

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

### 1. IME ZDRAVILA

Evkeeza 150 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
evinakumab

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 150 mg evinakumaba.  
Ena viala z 2,3 ml koncentrata vsebuje 345 mg evinakumaba.  
Ena viala z 8 ml koncentrata vsebuje 1200 mg evinakumaba.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: prolin, argininijev klorid, histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

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

### 5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Samo za enkratno uporabo.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Ne pretresajte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlin

Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/21/1551/001

EU/1/21/1551/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA VIALO**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

Evkeeza 150 mg/ml sterilni koncentrat  
evinakumab  
iv.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

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

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Evkeeza 150 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje evinakumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Evkeeza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Evkeeza
3. Kako se zdravilo Evkeeza daje
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Evkeeza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Evkeeza in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Evkeeza**

Zdravilo Evkeeza vsebuje učinkovino evinakumab. To je vrsta zdravila, imenovana »monoklonsko protitelo«. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se pritrdijo na druge snovi v telesu.

##### **Za kaj se zdravilo Evkeeza uporablja**

Zdravilo Evkeeza se uporablja za zdravljenje odraslih in otrok, starih 6 mesecev ali več, z zelo visoko ravnijo holesterola, ki je posledica bolezni, imenovane homozigotna družinska hiperholesterolemija. Zdravilo Evkeeza se uporablja skupaj s dieto z nizko vsebnostjo maščob in drugimi zdravili za zniževanje ravni holesterola.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija se pojavlja v družinah in se običajno prenese z očeta in matere.

Ljudje s tem stanjem imajo že od rojstva zelo visoke ravni holesterola LDL (»slabega holesterola«). Tako visoke ravni lahko že v otroštvu povzročijo srčni napad, bolezen srčnih zaklopk ali druge težave.

##### **Kako zdravilo Evkeeza deluje?**

Evinakumab, učinkovina v zdravilu Evkeeza, se veže na beljakovino v telesu, ki jo imenujemo ANGPTL3, in zavira njeno delovanje. Beljakovina ANGPTL3 sodeluje pri uravnavanju nastajanja holesterola, zato zaviranje njenega delovanja zmanjša nastajanje holesterola. Na ta način lahko zdravilo Evkeeza zniža ravni holesterola LDL v krvi in tako prepreči težave, ki jih povzročajo visoke ravni holesterola LDL.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Evkeeza**

### **Zdravila Evkeeza ne smete prejeti**

- če ste alergični na evinakumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden prejmete zdravilo Evkeeza, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### **Bodite pozorni na resne neželene učinke**

Zdravilo Evkeeza lahko povzroči resne alergijske reakcije.

- Če se pri vas pojavijo kateri koli simptomi resne alergijske reakcije, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Simptomi so navedeni v razdelku »Resni neželeni učinki« v poglavju 4.

### **Otroci**

Zdravilo Evkeeza se ne priporoča pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, saj še ni dovolj podatkov o njegovi uporabi pri tej skupini bolnikov.

### **Druga zdravila in zdravilo Evkeeza**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost in kontracepcija**

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

- Zdravilo Evkeeza lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Evkeeza zanosite, nemudoma obvestite zdravnika.

Če lahko zanosite, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo za preprečevanje nosečnosti.

- Učinkovito kontracepcijo uporabljajte, ko se zdravite z zdravilom Evkeeza, in
  - Učinkovito kontracepcijo uporabljajte še vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Evkeeza.
- Posvetujte se z zdravnikom, katera kontracepcijska metoda je za vas v tem času najboljša.

### **Dojenje**

- Če dojite ali nameravate dojiti, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.
- Ni še znano, ali se zdravilo Evkeeza izloča v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Možno je, da vas zdravilo Evkeeza naredi omotične in utrujene ter lahko vpliva na vašo zmožnost vožnje kolesa, vožnje avtomobila ali upravljanja drugih strojev. Če se vam zdi, da ima zdravilo na vas tak vpliv, ne vozite kolesa, avta in ne upravljajte strojev in orodij, o učinku pa obvestite svojega zdravnika (glejte poglavje 4).

### **Zdravilo Evkeeza vsebuje prolin**

Zdravilo vsebuje 30 mg prolina v enem ml. Prolin je lahko škodljiv za bolnike s hiperprolinemijo, redko gensko boleznijo, pri kateri se prolin kopiči v telesu. Če imate vi (ali vaš otrok) hiperprolinemijo, tega zdravila ne uporabljajte, razen če vam je tako priporočil zdravnik.

### **Zdravilo Evkeeza vsebuje polisorbata 80.**

Zdravilo vsebuje 1 mg polisorbata 80 v enem ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate vi (ali vaš otrok) kakršno koli poznano alergijo.

### 3. Kako se zdravilo Evkeeza daje

#### Koliko zdravila Evkeeza boste prejeli

Zdravnik bo določil, koliko zdravila boste prejeli. Količina bo odvisna od vaše telesne mase.

- Priporočeni odmerek je 15 miligramov na vsak kilogram vaše telesne mase.
- Zdravilo boste prejemali približno enkrat na mesec.

#### Kako se zdravilo Evkeeza daje

Zdravilo Evkeeza običajno daje zdravnik ali medicinska sestra. Daje se v obliki kapalne infuzije v veno (»intravenske infuzije« (i.v.)), ki traja 60 minut.

#### Če izpustite odmerek zdravila Evkeeza

Če ste izpustili termin za prejem zdravila Evkeeza, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### Resni neželeni učinki

**Hude alergijske reakcije** (občasne: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Če se pri vas pojavijo kateri od naslednjih simptomov hude alergijske reakcije (anafilaktične reakcije), se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Kapalna infuzija bo takoj ustavljena in morda boste morali vzeti druga zdravila za zdravljenje reakcije:

- otekanje – predvsem ustnic, jezika ali žrela, kar otežuje požiranje ali dihanje,
- težave z dihanjem ali piskajoče dihanje,
- občutek omotice ali omedlevica,
- izpuščaj, koprivnica,
- srbenje.

#### Drugi neželeni učinki

Obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- simptomi običajnega prehlada, npr. izcedek iz nosu, vneto grlo in kašljanje (nazofaringitis).

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov)

- vneto grlo ali okužba sinusov (okužba zgornjih dihal),
- občutek omotice,
- občutek siljenja na bruhanje (navzea),
- bolečine v trebuhu,
- zaprtost,
- bolečine v hrbtu,
- bolečine v rokah ali nogah (bolečine v okončinah),
- simptomi gripe,
- občutek utrujenosti ali izčrpanosti (astenija),
- infuzijska reakcija, kot je srbenje na mestu kapalne infuzije, zardevanje, izpuščaj ali mrzlica.

#### Dodatni neželeni učinki pri otrocih, starih od 5 do 11 let

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- občutek utrujenosti (utrujenost).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Evkeeza**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte. Ne pretresajte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je motno, obarvano ali vsebuje delce.

Neuporabljenega dela raztopine za infundiranje ne shranjujte za ponovno uporabo. Neuporabljenega dela raztopine za infundiranje ne smete ponovno uporabiti in ga je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Evkeeza**

- Učinkovina je evinakumab.

En ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 150 mg evinakumaba.

Ena viala vsebuje bodisi 345 mg evinakumaba v 2,3 ml koncentrata ali 1200 mg evinakumaba v 8 ml koncentrata.

- Druge sestavine so prolin, argininijev klorid, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, histidin in voda za injekcije. Glejte poglavje 2, »Zdravilo Evkeeza vsebuje prolin« in »Zdravilo Evkeeza vsebuje polisorbit 80«.

### **Izgled zdravila Evkeeza in vsebina pakiranja**

Zdravilo Evkeeza koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina.

Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo bodisi 1 stekleno vialo z 2,3 ml koncentrata ali 1 stekleno vialo z 8 ml koncentrata.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlin

Nemčija

### **Proizvajalec**

Ultragenyx Netherlands B. V.

Evert van de Beekstraat 1, Unit 104

1118 CL Schiphol

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, HR, IE, IS, IT, CY, LI, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE**

UltragenyxGermanyGmbH, DE

Tel/Tél/Тел./Tlf/Puh/Sími: + 49 30 20179810

**EL**

Medison Pharma Greece Single Member Societe Anonyme, EL

Τηλ: +30 210 0100 188

**ES**

Ultragenyx Iberia, S.L., ES

Tel: +34 900 838 238

**FR**

Ultragenyx France SAS, FR

Tél: + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano {mesec LLLL}.**

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v »izjemnih okoliščinah«. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi to navodilo.

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Navodila za uporabo

#### *Priprava raztopine*

Zdravilo Evkeeza je na voljo samo kot viala za enkratno uporabo. Pri pripravi in rekonstituciji je treba uporabljati strogo aseptično tehniko.

- Zdravilo pred dajanjem vizualno preglejte glede motnosti, obarvanja ali delcev.
- Če je raztopina motna ali obarvana ali če vsebuje delce, vialo zavrzite.
- Vialo ne stresajte.
- Iz vial(e) izvlomite potrebni volumen evinakumaba glede na bolnikovo telesno maso in ga prenesite v vrečko za intravensko infundiranje, ki vsebuje natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) ali dekstrozo 50 mg/ml (5 %) za infundiranje. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem
  - Za bolnike, ki tehtajo 45 kg ali več, mora vrečka za intravensko infundiranje vsebovati največ 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze.

- Za bolnike, ki tehtajo med 26 kg in 44 kg, mora vrečka za intravensko infundiranje vsebovati največ 150 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze.
- Za bolnike, ki tehtajo med 3 kg in 25 kg, mora vrečka za intravensko infundiranje vsebovati največ 5 ml/kg. Ustrezna količina za bolnike, ki tehtajo med 3 kg in 25 kg, mora biti med 15 ml in 125 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) dekstroze, dane z največjo hitrostjo 5 ml/kg/uro.
- Raztopine ne zamrzujte in ne stresajte.
- Preostalo neuporabljeno količino v viali zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### *Po redčenju*

Ko je razredčena raztopina pripravljena, jo takoj uporabite. Če se razredčena raztopina ne uporabi takoj, se lahko začasno shrani, in sicer:

- v hladilniku pri 2 °C do 8 °C za največ 24 ur od časa priprave infuzije do konca infundiranja ali
- pri sobni temperaturi do 25 °C za največ 6 ur od časa priprave infuzije do konca infundiranja.

#### *Uporaba*

- Če je raztopina shranjena v hladilniku, jo je treba pred uporabo segreti na sobno temperaturo (do 25 °C).
- Evinakumab je treba dajati 60 minut z intravenskim infundiranjem po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni linijski ali dodaten 0,2-mikronski do 5-mikronski filter. Evinakumaba ne dajajte v obliki hitre infuzije ali bolusa.
- Z evinakumabom ne mešajte drugih zdravil oz. ga ne dajajte sočasno po isti infuzijski liniji.

Če se pri bolniku pojavijo znaki neželenih učinkov, vključno s simptomi, povezanimi z infundiranjem, se lahko infundiranje upočasni, prekine ali ustavi.