

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Evkeeza 150 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje evinacumabum 150 mg.

Jedna injekční lahvička s 2,3 ml koncentrátu obsahuje evinacumabum 345 mg.

Jedna injekční lahvička s 8 ml koncentrátu obsahuje evinacumabum 1 200 mg.

Evinacumab je produkován buňkami ovarií křečička čínského (CHO) rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až světle žlutý sterilní roztok s pH 6,0 a osmolalitou přibližně 500 mmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Evkeeza je indikován jako podpůrný prostředek k dietě a jiným terapiím ke snížení cholesterolu s lipoproteiny o nízké hustotě (LDL-C) pro léčbu dospělých a pediatrických pacientů ve věku 5 let a starších s homozygotní familiární hypercholesterolemií (HoFH).

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby evinacumabem by pacient měl být v optimálním režimu snižování LDL-C.

Léčbu evinacumabem má zahájit a sledovat lékař zkušený v léčbě lipidových poruch.

Dávkování

Doporučená dávka je 15 mg/kg podávaných intravenózní infuzí po 60 minut jednou měsíčně (každé 4 týdny).

Pokud dojde k vynechání dávky, je zapotřebí ji podat co nejdříve. Poté je nutné naplánovat léčbu evinacumabem za měsíc ode dne poslední dávky.

Rychlost infuze lze zpomalit, infuzi přerušit nebo ukončit, pokud se u pacienta objeví jakékoliv známky nežádoucích účinků včetně příznaků spojených s infuzí.

Přípravek Evkeeza lze podávat bez ohledu na aferézu lipoproteinů.

Starší pacienti

U starších pacientů se nevyžaduje úprava dávkování (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se nevyžaduje úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se nevyžaduje úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů ve věku od 5 do 17 let se nevyžaduje úprava dávky (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku Evkeeza u dětí ve věku do 5 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Evkeeza je určen pouze k intravenóznímu podání.

Podání

- Pokud je přípravek v chladničce, nechte roztok před podáním dosáhnout pokojové teploty (až 25 °C).
- Evinakumab má být podáván po dobu 60 minut intravenózní infuzí přes intravenózní linku obsahující vřazený nebo přídavný filtr 0,2 mikrometrů až 5 mikrometrů. Nepodávejte evinakumab metodou intravenózní tlakové (push) infuze nebo jako bolus.
- Evinakumab nemíchejte s jinými léčivými přípravky ani nepodávejte souběžně stejnou infuzní linkou.

Rychlost infuze lze zpomalit, infuzi přerušit nebo ukončit, pokud se u pacienta objeví jakékoliv známky nežádoucích účinků včetně příznaků spojených s infuzí.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce přecitlivělosti a reakce na infuzi

U evinakumabu byly hlášeny reakce přecitlivělosti včetně anafylaxe a reakce na infuzi (viz bod 4.8). Pokud se objeví známky či příznaky závažné reakce přecitlivělosti nebo závažné reakce na infuzi, vysaďte léčbu evinakumabem, nasadte léčbu podle standardu péče a sledujte, dokud se známky a příznaky nevyřeší.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Nebyly pozorovány žádné interakční mechanismy mezi evinakumabem a jinými léky snižujícími koncentraci lipidů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci během léčby evinakumabem a nejméně po 5 měsících od poslední dávky evinakumabu.

Těhotenství

Údaje o podávání evinakumabu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Je známo, že lidské protilátky IgG procházejí placentární bariérou, proto je možný přenos evinakumabu z matky na vyvíjející se plod. Evinakumab může způsobit poškození plodu při podání těhotné ženě a během těhotenství a u žen ve fertilním věku nepoužívajících účinnou antikoncepci se nedoporučuje, pokud očekávaný prospěch pacientce nepřeváží nad potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se evinakumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že se lidské IgG vylučují do mateřského mléka během prvních několika dnů po porodu, jejich hladina zakrátko poté klesá na nízké koncentrace; z tohoto důvodu nelze vyloučit riziko pro kojené děti během tohoto krátkého období. Poté by přípravek Evkeeza bylo možné podávat během kojení, bude-li to z klinického hlediska zapotřebí.

Fertilita

Údaje o účincích evinakumabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokazují škodlivé účinky, pokud jde o fertilitu samců a samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Evkeeza nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou nasofaryngitida (13,7 %), onemocnění podobající se chřipce (7,7 %), závrať (6,0 %), bolest zad (5,1 %) a nevolnost (5,1 %). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je anafylaxe (0,9 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí incidenci nežádoucích účinků v klinických hodnoceních léčby evinakumabem zahrnující 137 léčených pacientů (117 dospělých a dospívajících pacientů s HoFH a perzistentní hypercholesterolemií ze sdružených kontrolovaných klinických hodnocení a 20 pediatrických pacientů ve věku >5 až 11 let s HoFH ze studie R1500-CL-17100). Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů (SOC) a frekvence. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí reakce seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů MedDRA	Upřednostňovaný termín	Kategorie frekvence
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Velmi časté
	Infekce horních cest dýchacích	Časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaxe	Méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Rinorea	Časté
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost	Časté
	Bolest břicha	Časté
	Zácpa	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	Časté
	Bolest v končetině	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava*	Velmi časté
	Onemocnění podobající se chřipce	Časté
	Astenie	Časté
	Reakce spojená s infuzí	Časté
	Různé typy reakcí v místě infuze	Časté

* Viz bod Pediatrická populace níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce přecitlivělosti

Anafylaxe byla hlášena u 1 (0,9 %) pacienta léčeného evinakumabem (viz bod 4.4).

Reakce na infuzi

Reakce na infuzi (např. pruritus v místě infuze) byly hlášeny u 9 (7,7 %) pacientů léčených evinakumabem a u 2 (3,7 %) pacientů léčených placebem.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil pozorovaný u 14 dospívajících pacientů s HoFH ve věku 12 až 17 let léčených evinakumabem 15 mg/kg i.v. každé 4 týdny byl ve shodě s bezpečnostním profilem dospělých pacientů s HoFH.

Bezpečnost evinakumabu byla hodnocena u 20 pediatrických pacientů ve věku ≥ 5 až 11 let. Bezpečnostní profil evinakumabu pozorovaný u těchto pacientů byl v souladu s bezpečnostním profilem pozorovaným u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších, s dalším nežádoucím účinkem únavy. Únava byla hlášena u 3 (15 %) pacientů (viz bod 5.1).

Bezpečnost evinakumabu u pediatrických pacientů ve věku do 5 let nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro předávkování evinakumabem není žádná specifická léčba. V případě předávkování je nutné pacienta léčit symptomaticky a zavést podpůrná opatření podle požadavků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiné přípravky upravující lipidy, ATC kód: C10AX17

Mechanismus účinku

Evinakumab je rekombinantní lidskou monoklonální protilátkou, která se specificky váže na ANGPTL3 a inhibuje jej. ANGPTL3 patří do skupiny proteinů podobných angiopoetinu, který se exprimuje primárně v játrech a hraje roli při regulaci lipidového metabolismu inhibicí lipoproteinové lipázy (LPL) a endoteliální lipázy (EL).

Evinakumab bloádou ANGPTL3 snižuje TG a HDL-C uvolňováním aktivit LPL, resp. EL z inhibice ANGPTL3. Evinakumab snižuje LDL-C nezávisle na přítomnosti receptoru LDL (LDLR) podporováním zpracování lipoproteinu o velmi nízké hustotě (VLDL) a odbouráním zbytků VLDL před vlastní tvorbou LDL prostřednictvím EL-dependentního mechanismu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Studie ELIPSE-HoFH

Jednalo se o multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované klinické hodnocení vyhodnocující účinnost a bezpečnost evinakumabu v porovnání s placebem u 65 pacientů s HoFH. Klinické hodnocení zahrnovalo 24týdenní dvojité zaslepené léčebné období a 24týdenní otevřené léčebné období. Ve dvojité zaslepeném léčebném období bylo randomizováno 43 pacientů, kteří dostávali evinakumab 15 mg/kg i.v. každé 4 týdny, a 22 pacientů, kteří dostávali placebo. Pacienti podstupovali jiné základní terapie na snížení lipidů (např. statiny, ezetimib, protilátky inhibující PCSK9, lomitapid a aferéza lipoproteinů). Diagnóza HoFH byla stanovena genetickým testováním nebo přítomností následujících klinických kritérií: neléčený TC > 500 mg/dl (13 mmol/l) v anamnéze společně buď s xantomem ve věku do 10 let, nebo prokázaný TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) u obou rodičů. Do klinického hodnocení byly zařazeni pacienti bez ohledu na stav mutace. Pacienti byli definováni jako ti, kteří mají varianty nula/nula nebo negativní/negativní, pokud variace vedly k malé či nulové zbytkové funkci LDLR; varianty nula/nula byly definovány jako ty, které vykazovaly funkci LDLR < 15 % na základě analýz *in vitro*, a varianty negativní/negativní byly definovány jako ty, které mají předčasně zařazené terminační kodony, variace místa sestřihu, posuny rámců, inserce/delece nebo variace počtu kopií. V tomto hodnocení mělo 32,3 % (21 ze 65) pacientů varianty nula/nula a 18,5 % (12 ze 65) pacientů mělo varianty negativní/negativní.

Průměrná LDL-C ve výchozím stavu byla 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l) a v podmnožině pacientů s variantami nula/nula byla 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l) a s variantami negativní/negativní byla 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). Ve výchozím stavu bylo 93,8 % pacientů na statinech, 75,4 % na ezetimibu, 76,9 % na protilátkách inhibujících PCSK9, 21,5 % na lomitapidu a 33,8 % podstupovalo aferézu lipoproteinů. Průměrný věk ve výchozím stavu byl 42 let (rozpětí od 12 do 75) s 12,3 % ≥ 65 let, 53,8 % žen, 73,8 % bělochů, 15,4 % Asiátů, 3,1 % černochů a 7,7 % jiných nebo neudávaných ras.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla procentuální změna LDL-C vůči výchozímu stavu do 24. týdne. Ve 24. týdně byl rozdíl léčby jako průměr nejmenších čtverců mezi evinakumabem a placebem ve formě průměrné procentuální změny LDL-C vůči výchozímu stavu -49,0 % (95 % CI: -65,0 % až -33,1 %; $p < 0,0001$). Výsledky účinnosti viz tabulka 2.

Tabulka 2: Účinek evinakumabu na lipidové parametry u pacientů s HoFH ve studii ELIPSE-HoFH

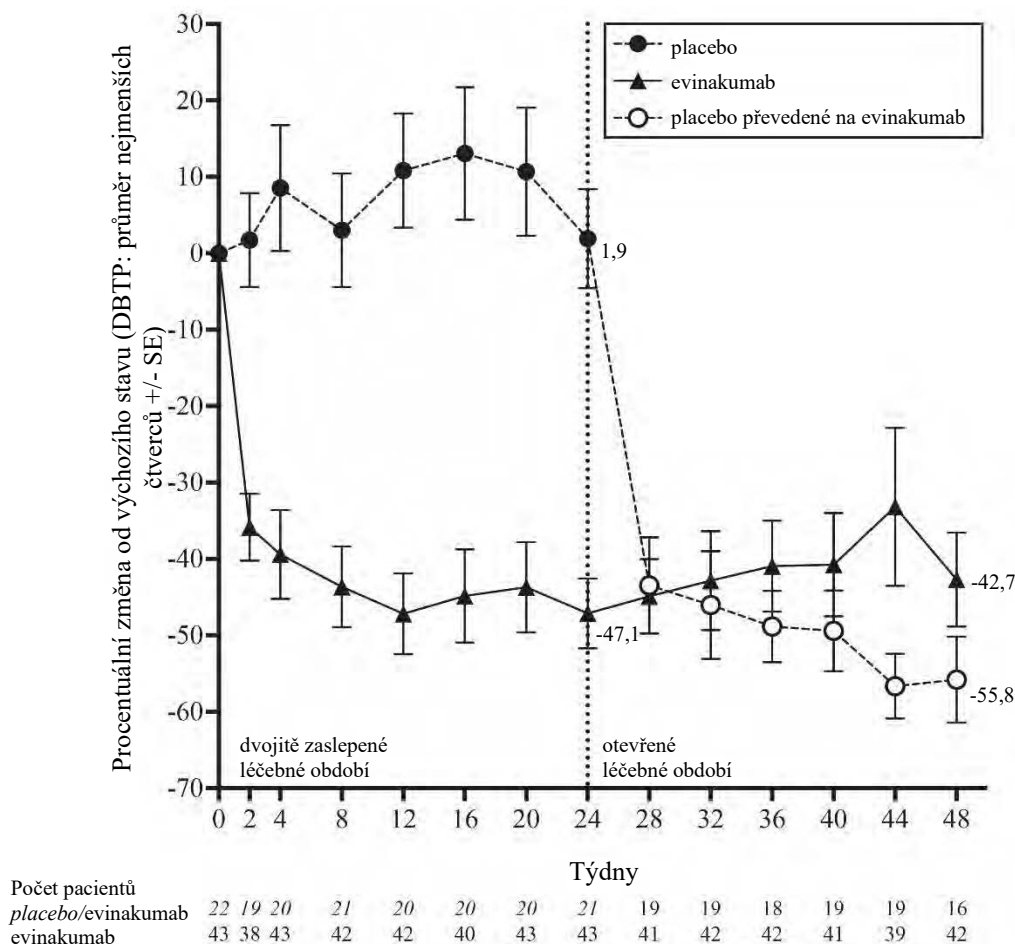
	Výchozí stav (průměr), mmol/l (n = 65)	Průměrná procentuální změna nejmenších čtverců nebo změna vůči výchozímu stavu v 24. týdnu		Rozdíl vůči placebu (95% CI)	Hodnota p
		evinakumab (n = 43)	placebo (n = 22)		
LDL-C (procentuální změna)	6,6	-47,1 %	+1,9 %	-49 % (-65,0 až -33,1)	< 0,0001
LDL-C (absolutní změna) (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
Non-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 jmenovitá hodnota p, protože TG není klíčovým sekundárním cílovým parametrem

b Výsledky průměrné procentuální změny v 24. týdnu jsou předkládány na základě skutečné léčby podané bezpečnostní populaci (evinakumab, n = 44; placebo, n = 20); v bezpečnostní populaci nebylo provedeno žádné formální statistické testování

Po dvojité zaslepeném léčebném období dostávalo evinakumab 64 z 65 randomizovaných pacientů, kteří vstoupili do otevřeného léčebného období. Průměrná procentuální změna LDL-C vůči výchozímu stavu do 48. týdne se pohybovala od -42,7 % do -55,8 %. Obrázek 1 ukazuje průměrnou procentuální změnu LDL-C od výchozího stavu pro dvojité zaslepení a pozorovanou průměrnou procentuální změnu pro otevřená léčebná období u pacientů, kteří byli na evinakumabu nebo placebo během dvojité zaslepeného období.

Obrázek 1: Vypočítaná procentuální změna LDL-C metodou průměru nejmenších čtverců od výchozího stavu po dobu do 24. týdne a pozorovaná průměrná procentuální změna od 28. týdne do 48. týdne ve studii ELIPSE-HoFH



V 24. týdnu bylo pozorované snížení LDL-C u evinakumabu podobné u předem definovaných podskupin, včetně věku, pohlaví, variant nula/nula nebo negativní/negativní, souběžné léčby lipoproteinovou aferézou a souběžně užívaných základních léků snižujících hladinu lipidů (statiny, ezetimib, protilátky inhibující PCSK9 a lomitapid). Účinek evinakumabu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl stanoven.

Studie ELIPSE-OLE

V probíhající multicentrické, otevřené prodloužené studii 116 pacientů s HoFH prokázaly údaje dostupné od 86 pacientů ve 24. týdnu 43,6 % snížení LDL-C po léčbě evinakumabem 15 mg/kg i.v. každé 4 týdny nad rámec jiných hypolipidemických terapií (např. statiny, ezetimib, protilátky inhibující PCSK9, lomitapid a lipoproteinová aferéza). Snížení LDL-C oproti výchozímu stavu bylo konzistentní po 48 a 96 týdnech; průměrná procentuální změna od výchozího stavu u vypočteného LDL-C po 48 týdnech (n = 95) byla -43,9 % a po 96 týdnech (n = 63) byla -37,2 %. Do klinického hodnocení byly zařazeni pacienti bez ohledu na stav mutace, včetně pacientů s variantami nula/nula nebo negativní/negativní.

Pediatrická populace

ELIPSE-HoFH

V ELIPSE-HoFH dostával 1 dospívající pacient 15 mg/kg i.v. evinakumabu každé 4 týdny a 1 dospívající pacient dostával placebo jako přídatnou látku k jiným terapiím na snížení lipidů (např.

statiny, ezetimib, protilátky inhibující PCSK9, a aferéza lipoproteinů). Oba dospívající pacienti měli varianty nula/nula v LDLR. V 24. týdnu dosáhla procentuální změna LDL-C s evinakumabem -73,3 % a s placebem +60 %.

ELIPSE-OLE

V ELIPSE-OLE dostávalo 14 dospívajících pacientů 15 mg/kg i.v. evinakumabu každé 4 týdny jako přídatnou látku k jiným terapiím na snížení lipidů (např. statiny, ezetimib, protilátky inhibující PCSK9, a aferéza lipoproteinů). Dva pacienti byli zařazeni po dokončení studie ELIPSE-HoFH a 12 pacientů dosud nebylo evinakumabem léčeno. Průměrný výchozí LDL-C u těchto dospívajících pacientů byl 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Průměrný věk byl 14,4 let (rozpětí od 12 do 17) z toho 64,3 % mužů a 35,7 % žen. Ve výchozím stavu byli všichni pacienti na statinech, 71,4 % na ezetimibu, 42,9 % na protilátkách inhibujících PCSK9 a 64,3 % podstupovalo lipoproteinovou aferézu. Čtyři pacienti (28,6 %) měli varianty nula/nula a 4 (28,6 %) pacienti měli varianty negativní/negativní pro mutace genu LDLR. V 24. týdnu dosáhla procentuální změna LDL-C s evinakumabem -55,4 % (n = 12).

Studie R1500-CL-17100

Jedná se o probíhající multicentrickou, třídílnou, jednoramennou, otevřenou studii hodnotící účinnost, bezpečnost a snášenlivost evinakumabu u pediatrických pacientů s HoFH ve věku ≥ 5 až 11 let. Studie se skládá ze tří částí: Část A, část B a část C. Část A byla nezaslepená studie s jednou dávkou hodnotící bezpečnost, FK a FD evinakumabu 15 mg/kg i.v. u 6 pacientů s HoFH následovaná 16týdenním observačním obdobím ke stanovení dávky pro zbytek studie. Část B byla jednoramenné, 24týdenní, nezaslepené léčebné období hodnotící účinnost a bezpečnost evinakumabu 15 mg/kg i.v. každé 4 týdny u 14 pacientů s HoFH. Část C je prodloužená studie z části A a části B hodnotící dlouhodobou bezpečnost evinakumabu 15 mg/kg i.v. každé 4 týdny u 20 pacientů s HoFH. Skládá se ze 48týdenního léčebného období a 24týdenního kontrolního období (probíhajícího). Pacienti v části C přešli přímo z části A nebo části B.

Pacienti užívali jakoukoli kombinaci hypolipidemických terapií, včetně maximálně tolerovaných statinů, ezetimibu, lomitapidu a lipoproteinové aferézy.

Diagnóza HoFH byla stanovena genetickým testováním nebo přítomností následujících klinických kritérií: anamnéza neléčeného celkového cholesterolu (TC) >13 mmol/l (>500 mg/dl) a TG $<7,8$ mmol/l (<690 mg/dl) A buď šlachového xantomu před 10. rokem věku, nebo průkaz TC $>6,47$ mmol/l (>250 mg/dl) u obou rodičů; LDL-C $>3,36$ mmol/l (>130 mg/dl); tělesná hmotnost ≥ 15 kg.

Celkově byl u pacientů v části A a části B průměrný LDL-C ve výchozím stavu 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). Ve výchozím stavu užívalo 90 % pacientů statiny, 95 % ezetimib a 60 % podstupovalo lipoproteinovou aferézu.

Průměrný věk ve výchozím stavu byl 9,0 let (rozmezí ≥ 5 až <12); 40 % mužů a 60 % žen; 70 % bělochů, 5 % černochů, 10 % asijských obyvatel, 5 % amerických indiánů nebo domorodých obyvatel Aljašky a 10 % ostatních. Průměrná tělesná hmotnost byla 37,9 kg a index tělesné hmotnosti (BMI) byl 18,8 kg/m².

Primárním cílovým parametrem účinnosti v části B byla procentuální změna vypočítaného LDL-C od výchozího stavu do 24. týdne. Průměrná procentuální změna vypočteného LDL-C od výchozího stavu byla ve 24. týdnu -48,3 % (95% interval spolehlivosti: -68,8 % až -27,8 %). Výsledky účinnosti viz tabulka 3.

Tabulka č. 3: Lipidové parametry u pediatrických pacientů (≥5 až 11 let) s HoFH na jiných léčbách snižujících hladinu lipidů ve 24. týdnu

	LDL-C	ApoB	Non-HDL-C	TC	Lp(a)
Výchozí stav (průměr) (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
Procento změny od výchozího stavu (95% CI)	-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)

Ve 24. týdnu bylo snížení LDL-C při užívání evinakumabu podobné ve srovnání s výchozími charakteristikami, včetně věku, pohlaví, omezené aktivity LDLR, souběžné léčby aferézou lipoproteinů a souběžně užívaných základních léků snižujících hladinu lipidů (statiny, ezetimib a lomitapid).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Evinakumab je podáván intravenózně pacientům s HoFH. Na základě modelování FK na konci infuze v ustáleném stavu průměr $\pm$ SD $C_{\max}$ 681 $\pm$ 185 mg/l u dospělých pacientů po dávce 15 mg/kg každé 4 týdny. Poměr akumulace je přibližně 2. Průměrná $\pm$ SD nejnížší koncentrace v ustáleném stavu je 230 $\pm$ 81,3 mg/l u dospělých pacientů.

Distribuce

Distribuční objem v ustáleném stavu odhadovaný FK analýzou populace u typického jedince o hmotnosti 72 kg byl přibližně 4,9 l u dospělých pacientů, což signalizuje, že evinakumab je primárně distribuován ve vaskulárním systému.

Biotransformace

Specifické studie metabolismu nebyly prováděny, protože je evinakumab proteinem. Očekává se, že jakožto lidská monoklonální protilátka IgG4 bude evinakumab degradován na malé peptidy a aminokyseliny prostřednictvím katabolických drah stejným způsobem jako endogenní IgG.

Eliminace

Eliminace evinakumabu je zprostředkována paralelními lineárními a nelineárními dráhami. Při vyšších koncentracích eliminace evinakumabu primární probíhá prostřednictvím nesaturovatelné proteolytické dráhy, zatímco při nižších koncentracích převládá nelineární saturační eliminace zprostředkovaná cílovým ANGPTL3. Poločas eliminace je funkcí koncentrací evinakumabu v séru a není konstantní.

Po poslední dávce v ustáleném stavu 15 mg/kg i.v. každé čtyři týdny je střední doba snížení koncentrací evinakumabu pod dolní mez detekce (78 ng/ml) přibližně 21 týdnů.

Linearita/nelinearita

Kvůli nelineární clearance bylo pozorováno mírně vyšší zvýšení než přímo úměrné dávce se 4,3násobným zvýšením plochy pod křivkou závislosti koncentrace na čase v ustáleném stavu ($AUC_{\text{tau,ss}}$) pro 3násobné zvýšení dávky od 5 mg/kg do 15 mg/kg i.v. každé 4 týdny.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Farmakodynamický účinek evinakumabu při snížení LDL-C je nepřímý a zprostředkovaný navázáním se na ANGPTL3. Koncentrace celkového ANGPTL3 rostou od výchozího stavu po podání evinakumabu a nárůsty přechází do fáze plató, když se přiblíží stav nasycení. Když dojde k cílové saturaci, neočekává se, že další zvýšení koncentrací evinakumabu povede k dalšímu snížení LDL-C.

Zvláštní populace

FK analýza populace byla provedena na údajích od 183 zdravých dospělých účastníků a 139 pacientů s HoFH, což naznačuje, že následující faktory neměly klinicky významný účinek na expozici evinakumabu: věk (5 až 75 let), pohlaví, tělesná hmotnost (19,7 až 152 kg), rasa. Nezdálo se, že by aferéza významně ovlivnila farmakokinetiku evinakumabu.

Pediatrická populace

Šlo o 14 pacientů ve věku od 12 do 17 let s HoFH dostávající evinakumab v dávce 15 mg/kg i.v. každé 4 týdny, minimální a maximální koncentrace v ustáleném stavu obecně v rozmezí dospělých pacientů. Průměrný C_{max} v ustáleném stavu byl 566 ± 206 mg/l u pacientů s HoFH ve věku 12 až <18 let.

U 20 pacientů ve věku 5 až 11 let s HoFH užívajících evinakumab v dávce 15 mg/kg i.v. každé 4 týdny byla průměrná (SD) minimální koncentrace evinakumabu v ustáleném stavu na základě populačních FK analýz $160 \pm 57,6$ mg/l a průměrná (SD) ustálená hodnota C_{max} byla $419 \pm 99,4$ mg/l u pacientů s HoFH ve věku 5 až 11 let.

Farmakokinetika evinakumabu u pediatrických pacientů ve věku do 5 let s HoFH nebyla stanovena.

Porucha funkce ledvin

Neočekává se, že evinakumab prochází významnou eliminací ledvinami. Pozorované minimální koncentrace v ustáleném stavu byly srovnatelné mezi pacienty s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin. Nejsou dostupné žádné údaje od pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Neočekává se, že evinakumab prochází významnou eliminací v játrech. Nejsou dostupné žádné údaje od pacientů s poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Karcinogenita a mutagenita

Studie karcinogenity a genotoxicity nebyly s evinakumabem prováděny. Neočekává se, že monoklonální protilátky změní DNA nebo chromozomy.

Reprodukční toxikologie

V 6měsíční studii chronické toxicity s pohlavně dospělými opicemi makaky jávskými (*cynomolgus*) nebyly pozorovány žádné účinky na surogátní markery fertility v reprodukčních orgánech samců a samic. V reprodukčních studiích na zvířatech byl evinakumab podáván subkutánně březím králíci.

každé 3 dny od 7. dne gestace do 19. dne gestace během organogeneze. Maternální toxicita (předčasné úmrtí novorozeného mláděte, potrat plodu a/nebo předčasné narození) byla pozorována při všech dávkách a byly pozorovány fetální nálezy (malformace měkkých tkání a kostry) u všech dávek kromě té nejnižší (1 mg/kg). Průměrná systémová expozice naměřená během gestačního období u králíků byla nižší než naměřená hodnota při maximální doporučené dávce u lidí (MRHD) 15 mg/kg každé 4 týdny. Protože se lipidový profil králíků významně liší od profilu lidí, zvláště během těhotenství, je klinická relevantnost těchto výsledků nejistá.

Nenastaly žádné účinky na embryofetální vývoj v případě, že byl potkanům subkutánně podáván evinakumab každé 3 dny od 6. dne gestace do 18. dne gestace během organogeneze. Průměrná systémová expozice naměřená během gestačního období u potkanů byla nižší než naměřená při MRHD 15 mg/kg každé 4 týdny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prolin
Arginin-hydrochlorid
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Polysorbát 80
Histidin
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po naředění

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Pokud nebude naředěný roztok podáván okamžitě, může být dočasně uchováván buď:

- v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C nejdéle 24 hodin od okamžiku přípravy infuze do konce infuze
- nebo
- při pokojové teplotě až 25 °C nejdéle 6 hodin od okamžiku přípravy infuze do konce infuze.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička

Uchovávejte v chladničce (2–8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

Neprotřepávejte.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2,3 ml koncentrátu ve 3ml injekční lahvičce z čirého skla třídy 1, se šedou potaženou zátkou z chlorbutylového kaučuku a odtrhávacím víčkem, obsahující 345 mg evinakumabu.

Velikost balení 1 injekční lahvička.

8 ml koncentrátu ve 20ml injekční lahvičce z čirého skla třídy 1, se šedou potaženou zátkou z chlorbutylového kaučuku a odtrhávacím víčkem, obsahující 1 200 mg evinakumabu.

Velikost balení 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava roztoku

Přípravek Evkeeza je dodáván pouze v injekční lahvičce k jednorázovému použití. Během přípravy a rekonstituce je nutné používat přísně aseptický postup.

- Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda léčivý přípravek není zakalený, nemá změněnou barvu nebo neobsahuje pevné částice.
- Injekční lahvičku zlikvidujte v případě, že je roztok zakalený nebo má jinou barvu, případně obsahuje pevné částice.
- Injekční lahvičku neprotřepávejte.
- Odeberte požadovaný objem evinakumabu z injekční lahvičky(ček) na základě hmotnosti pacienta a převed'te do intravenózního infuzního vaku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) nebo dextrózu 50 mg/ml (5 %) na infuzi. Naředěný roztok promíchejte jemným obrácením dnem vzhůru.
- Konečná koncentrace naředěného roztoku by měla být v rozmezí 0,5 mg/ml až 20 mg/ml.
- Chraňte před mrazem a roztok neprotřepávejte.
- Veškerou nevyužitou část, která zůstane v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. června 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Spojené státy

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem vyhodnocení dlouhodobých výsledků v oblasti bezpečnosti u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií (HoFH), kteří jsou ve věku ≥ 5 let a jsou léčeni evinakumabem, jakož i frekvence a výsledků těhotenství u pacientek s HoFH léčených evinakumabem, a vyhodnotit v průběhu času proces aterosklerózy u pacientů s HoFH, kteří jsou léčeni evinakumabem a podrobují se zobrazovacím metodám srdce, má držitel rozhodnutí o registraci provést a předložit výsledky studie na základě údajů z registru u pacientů s HoFH.	Výroční zprávy ze studií budou předkládány s ročním přehodnocením.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Evkeeza 150 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
evinacumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentráту pro infuzní roztok obsahuje evinacumabum 150 mg.
Jedna injekční lahvička s 2,3 ml koncentráту obsahuje evinacumabum 345 mg.
Jedna injekční lahvička s 8 ml koncentráту obsahuje evinacumabum 1 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: prolin, arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80 a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

Neprotřepávejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlín

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1551/001

EU/1/21/1551/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Evkeeza 150 mg/ml sterilní koncentrát
evinacumabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Evkeeza 150 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok evinacumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Evkeeza a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Evkeeza podán
3. Jak se přípravek Evkeeza podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Evkeeza uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Evkeeza a k čemu se používá

Co je přípravek Evkeeza

Přípravek Evkeeza obsahuje léčivou látku evinacumab. Je to typ léku nazývaný „monoklonální protilátka“. Monoklonální protilátky jsou proteiny, které se vážou na jiné látky v těle.

K čemu se přípravek Evkeeza používá

Přípravek Evkeeza se používá k léčbě dospělých a dětí ve věku 5 let a starších s velmi vysokým cholesterolem způsobeným stavem nazývaným „homozygotní familiární hypercholesterolemie“. Přípravek Evkeeza se používá s dietou o nízkém obsahu tuků a dalšími léky ke snížení hladin cholesterolu.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie je dědičné onemocnění a obvykle se dědí jak od otce, tak od matky.

Lidé s tímto onemocněním mají extrémně vysoké hladiny LDL-cholesterolu („špatného cholesterolu“) od narození. Takové vysoké hladiny mohou vést k srdečním záchvatům, onemocnění srdečních chlopní nebo jiným problémům v raném věku.

Jak přípravek Evkeeza působí?

Evinacumab, účinná látka přípravku Evkeeza, se váže na bílkovinu v těle zvanou ANGPTL3 a blokuje její účinky. ANGPTL3 se podílí na řízení produkce cholesterolu a blokování jeho účinku snižuje produkci cholesterolu. Tímto způsobem může přípravek Evkeeza snižovat hladinu LDL-cholesterolu v krvi, a tak předcházet problémům způsobeným vysokou hladinou LDL-cholesterolu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Evkeeza podán

Přípravek Evkeeza Vám nemá být podáván:

- jestliže jste alergický(á) na evinakumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude přípravek Evkeeza podán, se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Pozor na závažné nežádoucí účinky

Přípravek Evkeeza může způsobit závažné alergické reakce.

- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Příznaky jsou uvedeny v odstavci „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4.

Děti

Přípravek Evkeeza se nedoporučuje u dětí mladších 5 let, protože o jeho použití u této skupiny pacientů dosud není dostatek informací.

Další léčivé přípravky a přípravek Evkeeza

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a antikoncepce

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Přípravek Evkeeza může poškodit Vaše nenarozené dítě.
- Pokud během léčby přípravkem Evkeeza otěhotníte, sdělte to ihned svému lékaři.

Pokud jste schopna otěhotnět, máte používat účinnou antikoncepci, abyste neotěhotněla.

- během léčby přípravkem Evkeeza používejte účinnou antikoncepci a
- používejte účinnou antikoncepci po dobu 5 měsíců od poslední dávky přípravku Evkeeza.

Poraďte se svým lékařem o metodě antikoncepce, která je pro Vás v tuto dobu nejlepší.

Kojení

- Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se svým lékařem předtím, než Vám bude tento lék podáván.
- Není známo, zda se přípravek Evkeeza vylučuje do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že přípravek Evkeeza ovlivní Vaši schopnost řídit dopravní prostředky, nebo používat jakékoliv nástroje či obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Evkeeza podává

Kolik přípravku Evkeeza se podává

Váš lékař určí, kolik léku Vám podá. Množství bude záviset na Vaší hmotnosti.

- Doporučená dávka je 15 miligramů na každý kilogram Vaší hmotnosti.
- Lék Vám bude podáván jednou měsíčně.

Jak se přípravek Evkeeza podává

Přípravek Evkeeza obvykle podává lékař nebo zdravotní sestra. Je podáván kapačkou do žíly („intravenózní infuze“) po dobu 60 minut.

Jestliže zmeškáte svou dávku přípravku Evkeeza

Pokud jste zmeškal(a) návštěvu pro podání přípravku Evkeeza, sdělte to co nejdříve svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Závažné alergické reakce (méně časté: mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících příznaků závažné alergické reakce (anafylaktické reakce), sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Podávání léku po kapkách bude okamžitě zastaveno a možná budete muset užívat další léky na kontrolu reakce:

- otok – hlavně rty, jazyk nebo krk, což komplikuje polykání a dýchání
- dýchací obtíže nebo sípání
- závrat' nebo pocit na omdlení
- vyrážka, kopřivka
- svědění.

Další nežádoucí účinky

Pokud si povšimnete kteréhokoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10)

- příznaky nachlazení, jako je rýma (nasofaryngitida).

Časté účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- závrat'
- bolest v krku nebo zánět paranazální dutiny (infekce horních cest dýchacích)
- nevolnost (nauzea)
- bolest břicha
- zácpa
- bolest zad
- bolest rukou nebo nohou (bolest v končetinách)
- příznaky chřipky
- pocit únavy či vyčerpání (astenie)
- reakce na infuzi, jako je svědění v místě podání infuze kapačkou.

Další nežádoucí účinky u dětí ve věku od 5 do 11 let

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- pocit únavy (vyčerpání).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Evkeeza uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem. Neprotřepávejte.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete zakalení, změny barvy či přítomnosti pevných částic.

Neuchovávejte žádné množství infuzního roztoku k opakovanému použití. Žádné nespotřebované množství infuzního roztoku se nesmí znovu použít a je nutné jej zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Evkeeza obsahuje

- Léčivou látkou je evinacumabum.

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje evinacumabum 150 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje buď evinacumabum 345 mg ve 2,3 ml koncentrátu, nebo evinacumabum 1 200 mg v 8 ml koncentrátu.

- Dalšími složkami jsou prolin, arginin-hydrochlorid, monohydrát histidin-hydrochloridu, polysorbát 80, histidin a voda pro injekci.

Jak přípravek Evkeeza vypadá a co obsahuje toto balení

Koncentrát pro infuzní roztok Evkeeza je čirý až slabě opalescentní bezbarvý až světle žlutý roztok.

Je k dispozici v baleních obsahujících buď 1 skleněnou injekční lahvičku s 2,3 ml koncentrátu, nebo 1 skleněnou injekční lahvičku s 8 ml koncentrátu.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, ES, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE, XI

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: + 33 185 653761 ou 0800 917 9 24 (numéro vert)

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <měsíc rok>

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Návod k použití

Příprava roztoku

Přípravek Evkeeza je dodáván pouze v injekční lahvičce k jednorázovému použití. Během přípravy a rekonstituce je nutné používat přísně aseptický postup.

- Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda léčivý přípravek není zakalený, nemá změněnou barvu nebo neobsahuje pevné částice.
- Injekční lahvičku zlikvidujte v případě, že je roztok zakalený nebo má jinou barvu, případně obsahuje pevné částice.
- Injekční lahvičku neprotřepávejte.
- Odeberte požadovaný objem evinakumabu z injekční lahvičky(ček) na základě hmotnosti pacienta a převed'te do intravenózního infuzního vaku obsahujícího chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) nebo dextrózu 50 mg/ml (5 %) na infuzi. Naředěný roztok promíchejte jemným obrácením dnem vzhůru.
- Konečná koncentrace naředěného roztoku by měla být v rozmezí 0,5 mg/ml až 20 mg/ml.
- Chraňte před mrazem a roztok neprotřepávejte.
- Veškerou nevyužitou část, která zůstane v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Po naředění

Naředěný roztok podejte ihned po přípravě. Pokud nebude naředěný roztok podáván okamžitě, může být dočasně uchováván buď:

- v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C nejdéle 24 hodin od okamžiku přípravy infuze do konce infuze
- nebo
- při pokojové teplotě až 25 °C nejdéle 6 hodin od okamžiku přípravy infuze do konce infuze.

Podání

- Pokud je přípravek v chladničce, nechte roztok před podáním dosáhnout pokojové teploty (až 25 °C).
- Evinakumab má být podáván po dobu 60 minut intravenózní infuzí přes intravenózní linku obsahující vřazený nebo přídavný filtr 0,2 mikrometrů až 5 mikrometrů. Nepodávejte evinakumab metodou intravenózní tlakové (push) infuze nebo jako bolus.
- Evinakumab nemíchejte s jinými léčivými přípravky ani nepodávejte souběžně stejnou infuzní linkou.

Rychlost infuze lze zpomalit, infuzi přerušit nebo ukončit, pokud se u pacienta objeví jakékoliv známky nežádoucích účinků včetně příznaků spojených s infuzí.