

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Evkeeza 150 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 150 mg evinacumab.

Et hætteglas med 2,3 ml koncentrat indeholder 345 mg evinacumab.

Et hætteglas med 8 ml koncentrat indeholder 1 200 mg evinacumab.

Evinacumab er produceret i kinesiske hamster ovarieceller (CHO) med gensplejset DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt)

Klar til let opaliserende, farveløs til bleggul steril opløsning med en pH på 6,0 og en osmolalitet på ca. 500 mmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Evkeeza er indiceret som et supplement til diæt og andre lavdensitets lipoprotein-kolesterolsænkende (LDL-C) terapier til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 6 måneder og ældre med homozygotisk familiær hyperkolesterolæmi (HoFH).

4.2 Dosering og administration

Før initiering af behandling med evinacumab skal patienten være i et optimalt LDL-C-sænkende regimen.

Behandling med evinacumab skal være initieret og monitoreret af en læge med erfaring i behandling af lipid-sygdomme.

Dosering

Den anbefalede dosis er 15 mg/kg kropsvægt (kv) administreret ved intravenøs infusion over 60 minutter én gang månedligt (hver 4. uge).

Hvis en dosis er sprunget over, skal den administreres så hurtigt som muligt. Derefter, skal behandling med evinacumab administreres månedligt fra datoen for den sidst administrerede dosis.

Infusionshastigheden kan sænkes, afbrydes eller seponeres, hvis patienten udvikler tegn på bivirkninger, herunder symptomer i forbindelse med infusionen.

Evkeeza kan administreres uden hensyntagen til lipoproteinaferese.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Dosisjustering er ikke nødvendig hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 17 år (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Evkeeza's sikkerhed og virkning hos børn under 6 måneder er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Evkeeza må kun anvendes til intravenøs infusion.

Administration

- Hvis opløsningen er nedkølet, skal den gives tid til at opnå stuetemperatur (op til 25 °C) før administration.
- Evinacumab skal administreres som intravenøs infusion over 60 minutter gennem en intravenøs slang indeholdende et sterilt, 0,2-mikron til 5-mikron filter enten i slangen eller påsat denne. Evinacumab må ikke administreres intravenøst på én gang eller som en bolus.
- Andre lægemidler må ikke blandes med evinacumab eller administreres samtidig gennem den samme infusionsslange.

Infusionshastigheden kan sænkes, afbrydes eller seponeres, hvis patienten udvikler tegn på bivirkninger, herunder symptomer i forbindelse med infusionen.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomheds- og infusionsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi og infusionsreaktioner, er blevet rapporteret med evinacumab (se pkt. 4.8). Hvis der opstår tegn eller symptomer på alvorlige overfølsomheds- eller

alvorlige infusionsreaktioner, seponer behandling med evinacumab, behandl i henhold til standardpleje og monitorer indtil tegn og symptomer er væk.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 30 mg prolin i hver ml. Prolin kan være skadeligt for patienter med hyperprolinæmi type I eller type II.

Dette lægemiddel indeholder 1 mg polysorbat 80 i hver ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Der er ikke observeret nogen interagerende mekanismer mellem evinacumab og andre lipidsænkende lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med evinacumab og i mindst 5 måneder efter den sidste dosis evinacumab.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af evinacumab til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det er kendt, at humane IgG-antistoffer krydser placentabarrieren, derfor har evinacumab potentiale til at blive overført fra moren til det udviklende foster. Evineacumab kan forårsage fosterskade, når det administreres til en gravid kvinde, og anbefales ikke under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre den forventede fordel for patienten opvejer den mulige risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om evinacumab udskilles i human mælk. Det er kendt, at humane IgG'er udskilles i modermælk i de første par dage efter fødslen, som sænkes til lave koncentrationer kort efter; derfor kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes i dette korte tidsrum. Bagefter kan Evkeeza anvendes under amning, hvis det er nødvendigt klinisk.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om evinacumabs virkning på fertilitet. Dyreforsøg indikerer ikke skadelige virkninger med hensyn til fertilitet hos mænd eller kvinder (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Evkeeza kan i mindre grad påvirke evnen til at cykle, føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed, træthed og asteni kan forekomme efter administration af Evkeeza (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger er nasofaryngitis (13,7 %), influenzalignende sygdom (7,7 %), svimmelhed (6,0 %), rygsmerter (5,1 %) og kvalme (5,1 %). Den mest alvorlige bivirkning er anafylaksi (0,9 %).

Bivirkninger i tabelform

Tabel 1 angiver forekomsten af bivirkninger i kliniske forsøg med evinacumab-behandling, der involverede 137 behandlede patienter (117 voksne og unge patienter med HoFH og udtalt hyperkolesterolemia fra samlede, kontrollerede kliniske forsøg og 20 pædiatriske patienter i alderen >5 til 11 år med HoFH fra forsøg R1500-CL-17100). Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighed er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$) og sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt gruppe med samme hyppighed er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

Tabel 1: Bivirkninger

MedDRA Systemorganklasse	Foretrukket benævnelse	Hyppighedskategorier
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasofaryngitis	Meget almindelig
	Infektion i de øvre luftveje	Almindelig
Immunsystemet	Anafylaksi	Ikke almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Rinoré	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Almindelig
	Abdominalsmarter	Almindelig
	Forstoppelse	Almindelig
	Rygsmarter	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Smerter i ekstremiteterne	Almindelig
	Træthed*	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Influenzalignende sygdom	Almindelig
	Asteni	Almindelig
	Infusionsrelaterede reaktioner	Almindelig
	Reaktioner på injektionsstedet	Almindelig

* Se afsnittet Pædiatrisk population nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhedsreaktioner

Der blev rapporteret anafylaksi hos 1 (0,9 %) patient, der blev behandlet med evinacumab (se pkt. 4.4).

Infusionsrelaterede reaktioner

Der blev rapporteret infusionsrelaterede reaktioner (f.eks. pruritus på infusionsstedet) hos 9 (7,7 %) patienter, der blev behandlet med evinacumab og hos 2 (3,7 %) patienter, der blev behandlet med placebo.

Pædiatrisk population

Den observerede sikkerhedsprofil hos 14 unge patienter med HoFH i alderen 12 til 17 år gamle, der blev behandlet med evinacumab 15 mg/kg intravenøst hver 4. uge, stemte overens med sikkerhedsprofilen hos voksne patienter med HoFH.

Sikkerheden af evinacumab blev vurderet hos 20 pædiatriske patienter i alderen ≥ 5 til 11 år. Sikkerhedsprofilen af evinacumab observeret hos disse patienter var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen observeret hos voksne og unge patienter i alderen 12 år og ældre, med den yderligere bivirkning af træthed. Træthed blev rapporteret hos 3 (15 %) patienter (se pkt. 5.1).

Data er tilgængelige for 5 patienter i alderen ≥ 1 til 5 år behandlet med evinacumab ved hjælp af særlig udleveringstilladelse (*compassionate use*). Behandlingsvarigheden var mellem 12 uger og 90 uger. Baseret på modtagne sikkerhedsdata er der ikke identificeret nye sikkerhedsproblemer (se pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik behandling ved overdosering med evinacumab. I tilfælde af overdosering skal patienten behandles symptomatisk og understøttende foranstaltninger skal igangsættes, som nødvendigt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre lipid-modificerende midler, ATC-kode: **C10AX17**

Virkningsmekanisme

Evinacumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof, som specifikt binder sig til og hæmmer ANGPTL3. ANGPTL3 er et medlem af den angiopoietin-lignende proteinfamilie, som primært eksprimeres i leveren og spiller en rolle i reguleringen af lipid-metabolismen ved at hæmme lipoprotein lipase (LPL) og endotel lipase (EL).

Evinacumabs blokering af ANGPTL3 sænker TG og HDL-C ved at frigive henholdsvis LPL- og EL-aktiviteter fra ANGPTL3-hæmning. Evinacumab reducerer LDL-C uafhængigt af tilstedeværelsen af LDL-receptoren (LDLR), ved at fremme dannelsen af meget lavdensitets lipoprotein (VLDL) og clearance af VLDL-rester, forud for dannelse af LDL gennem en EL-afhængig mekanisme.

Klinisk virkning og sikkerhed

Homozygotisk familiær hyperkolesterolæmi (HoFH)

ELIPSE-HoFH studie

Dette var et multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret forsøg, der evaluerede virkningen og sikkerheden af evinacumab sammenlignet med placebo hos 65 patienter med HoFH. Forsøget bestod af en 24-ugers dobbelt-blindet behandlingsperiode og en 24-ugers ikke-blindet behandlingsperiode. I den dobbelt-blindede behandlingsperiode blev 43 patienter randomiseret til at få evinacumab 15 mg/kg intravenøst hver 4. uge og 22 patienter til at få placebo. Patienterne havde en fortid med andre lipidsænkende behandlinger (som f.eks. statiner, ezetimib, PCSK9-hæmmende antistoffer, lomitapid og lipoproteinaferese). Diagnosen med HoFH blev fastslået ved genetisk testning, eller ved tilstedeværelsen af de følgende kliniske kriterier: historik med ubehandlet TC > 500 mg/dl (13 mmol/l) sammen med enten xanthoma før 10-års alderen eller evidens for TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) hos begge forældre. Patienter blev inkluderet i forsøget uanset mutationsstatus. Patienter blev defineret som havende nul/nul eller negativ/negativ varianter, hvis variationerne medførte lille eller ingen tilbageværende LDLR-funktion; nul/nul-varianter blev defineret som havende < 15 % LDLR-funktion baseret på *in vitro*-analyser, og negativ/negativ-varianter blev defineret som havende præmature stopcodons, splice site variationer, frameshifts, insertion/deletioner eller copy number variationer. I dette forsøg havde 32,3 % (21 af 65) patienter nul/nul-varianter og 18,5 % (12 af 65) af patienterne havde negativ/negativ-varianter.

Det gennemsnitlige LDL-C ved baseline var 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l) og var hos patientundergruppen med nul/nul-varianter 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l) og var med negativ/negativ-varianter 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). Ved baseline var 93,8 % af patienterne på statiner, 75,4 % på

ezetimib, 76,9 % på et PCSK9-hæmmende antistof, 21,5 % på lomatipid og 33,8 % fik lipoproteinaferese. Den gennemsnitlige alder ved baseline var 42 år (interval 12 til 75) med 12,3 % ≥65 år gamle; 53,8 % kvinder, 73,8 % hvide, 15,4 % asiater, 3,1 % sorte og 7,7 % andre eller ikke rapporteret.

Det primære effekt-endepunkt var en procentvis ændring i LDL-C fra baseline til uge 24. Ved uge 24 var den gennemsnitlige LS-behandlingsforskel mellem evinacumab og placebo i gennemsnit en procentvis ændring i LDL-C fra baseline -49,0 % (95 % CI: -65,0 % til -33,1 %; $p < 0,0001$). For resultater vedr. effekt, se tabel 2.

Tabel 2: Evinacumabs effekt på lipidparametre hos patienter med HoFH i ELIPSE-HoFH-studiet

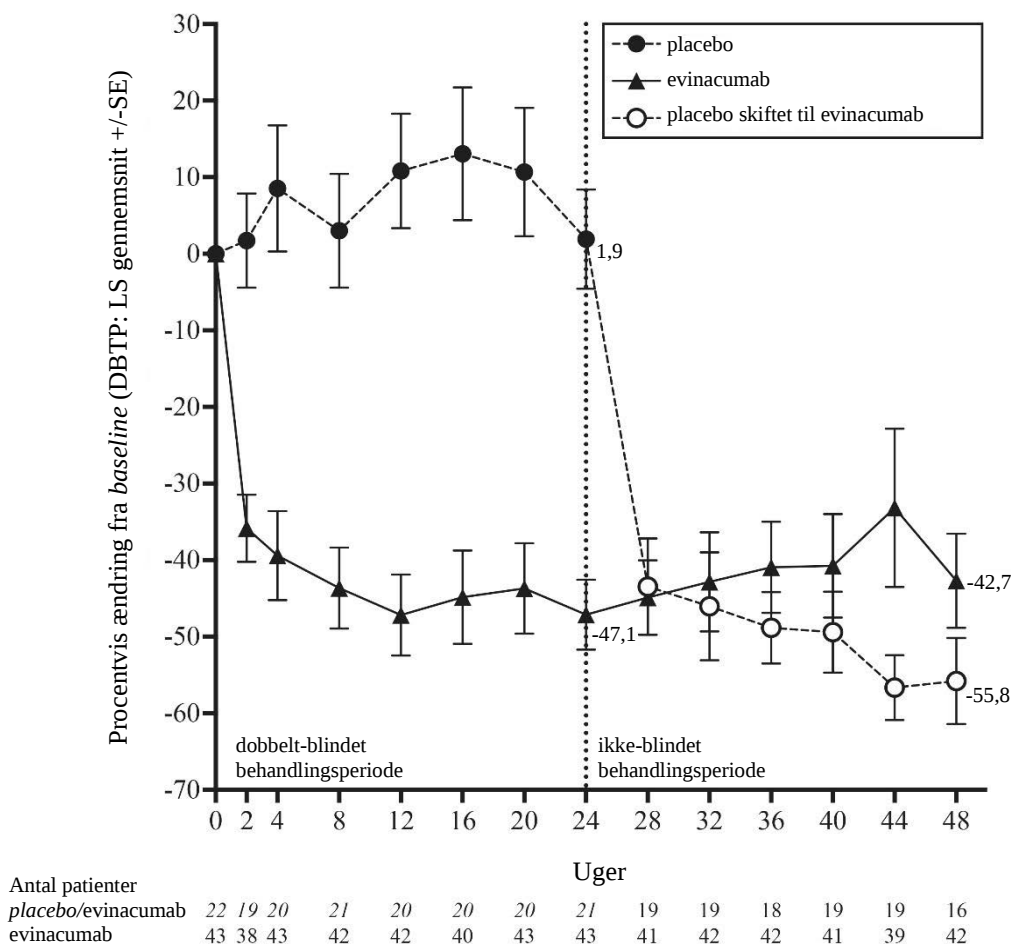
	Baseline (gennemsnit), mmol/l (N=65)	Gennemsnitlig, procentvis ændring af LS eller ændring fra baseline ved uge 24		Forskel fra placebo (95 % CI)	P-værdi
		evinacumab (N = 43)	placebo (N = 22)		
LDL-C (procentvis ændring)	6,6	-47,1 %	+1,9 %	-49 % (-65,0 til -33,1)	< 0,0001
LDL-C (absolut ændring) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (-4,5 til -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	-41,4 %	-4,5 %	-36,9 % (-48,6 til -25,2)	< 0,0001
Non-HDL-C	7,2	-49,7 %	+2,0 %	-51,7 % (-64,8 til -38,5)	< 0,0001
TC	8,3	-47,4 %	+1,0 %	-48,4 % (-58,7 til -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0 %	-4,6 %	-50,4 % (-65,6 til -35,2)	< 0,0001 ^a
HDL-C^b	1,2	-29,6 %	+0,8 %	-	-

^a nominal p-værdi, da TG er ikke et sekundært endepunkt

^b Gennemsnitlig procentvis ændring af resultater ved uge 24 er præsenteret baseret på den reelt modtagne behandling i sikkerhedspopulationen (evinacumab, n=44; placebo, n=20); der er ingen formel statistisk testning i sikkerhedspopulationen.

Efter den dobbelt-blindede behandlingsperiode, fik 64 af de 65 randomiserede patienter, der deltog i den ikke-blindede behandlingsperiode, evinacumab. Den gennemsnitlige procentvise ændring i LDL-C fra baseline til uge 48 var i intervallet fra -42,7 % til -55,8 %. Figur 1 viser den gennemsnitlige procentvise ændring i LDL-C fra baseline for den dobbelt-blindede og observerede, gennemsnitlige procentvise ændring for de ikke-blindede behandlingsperioder på tværs af patienter, der fik evinacumab eller placebo under den dobbelt-blindede behandlingsperiode.

Figur 1: Beregnet LDL-C LS gennemsnitlig procentvis ændring fra baseline over tid til og med uge 24, og den observerede gennemsnitlige procentvise ændring fra uge 28 til og med uge 48 i ELIPSE-HoFH-studiet



Ved uge 24 var den observerede reduktion i LDL-C med evinacumab tilsvarende på tværs af prædefinerede undergrupper, herunder alder, køn, nul/nul eller negativ/negativ varianter, samtidig behandling med lipoproteinaferese og samtidige lipidsænkende baggrundsbehandlinger (statiner, ezetimib, PCSK9-hæmmende antistoffer og lomitapid). Evinacumabs virkning på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ikke bestemt.

ELIPSE-OLE studie

Dette var et multicenter, ikke-blindet forlængelsesstudie hos 116 patienter med HoFH. Tilgængelige data fra 86 patienter viste efter 24 uger et fald på 43,6 % i LDL-C efter behandling med evinacumab 15 mg/kg intravenøst hver 4. uge udover andre lipidsænkende behandlinger (som f.eks. statiner, ezetimib, PCSK9-hæmmende antistoffer, lomitapid og lipoproteinaferese). Reduktioner fra baseline i LDL-C var konsistente ved 48 og 96 uger; den gennemsnitlige procentvise ændring fra baseline i beregnet LDL-C ved 48 uger (n=95) var -43,9 % og -37,2 % ved 96 uger (n=63). Patienter blev inkluderet i forsøget uanset mutationsstatus, herunder patienter med nul/nul- eller negativ/negativ-varianter.

Pædiatrisk population

ELIPSE-HoFH

I ELIPSE-HoFH fik 1 ung patient evinacumab 15 mg/kg intravenøst hver 4. uge og 1 ung patient fik placebo, som et supplement til andre lipidsænkende behandlinger (som f.eks. statiner, ezetimib, PCSK9-hæmmende antistoffer og lipoproteinaferese). Begge de unge patienter havde nul/nul-varianter

i LDLR. Ved uge 24 var den procentvise ændring i LDL-C med evinacumab -73,3 % og med placebo +60 %.

ELIPSE-OLE

I ELIPSE-OLE fik 14 unge patienter evinacumab 15 mg/kg intravenøst hver 4. uge som et supplement til andre lipidsænkende behandlinger (som f.eks. statiner, ezetimib, PCSK9-hæmmende antistoffer og lipoproteinaferese). To patienter indtrådte efter gennemførelse af ELIPSE-HoFH-studiet og 12 patienter var behandlingsnaive for evinacumab. Det gennemsnitlige baseline LDL-C hos disse unge patienter var 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Den gennemsnitlige alder var 14,4 år (interval: 12 til 17 år), med 64,3 % drenge og 35,7 % piger. Ved baseline var alle patienter på statiner, 71,4 % på ezetimib, 42,9 % på et PCSK9-hæmmende antistof, 64,3 % fik lipoproteinaferese. Fire (28,6 %) patienter havde nul/nul-varianter og 4 (28,6 %) patienter negativ/negativ-varianter for LDLR-mutationer. Ved uge 24, var den procentvise ændring i LDL-C med evinacumab -55,4 % (n=12).

Forsøg R1500-CL-17100

Dette var et multicenter, tredelt, enkeltarmet, ikke-blindet forsøg til evaluering af virkningen, sikkerheden og tolerabiliteten af evinacumab hos pædiatriske patienter i alderen ≥ 5 til 11 år med HoFH. Forsøget omfattede tre dele: Del A, del B og del C. Del A var et enkelt dosis, ikke-blindet forsøg til vurdering af sikkerhed, PK og PD af evinacumab 15 mg/kg IV hos 6 patienter med HoFH efterfulgt af en observationsperiode på 16 uger til bestemmelse af dosen i resten af forsøget. Del B var en enkeltarmet, 24-ugers, ikke-blindet behandlingsperiode til evaluering af effekten og sikkerheden af evinacumab 15 mg/kg IV hver 4. uge hos 14 patienter med HoFH. Del C var et forlængelsesforsøg fra del A og del B til evaluering af den langsigtede sikkerhed af evinacumab 15 mg/kg IV hver 4. uge hos 20 patienter med HoFH. Den består af en behandlingsperiode på 48 uger og en opfølgingsperiode på 24 uger (igangværende). Patienter i del C indtastede direkte fra del A eller del B.

Patienterne fik en hvilken som helst kombination af lipidsænkende behandlinger, herunder maksimalt tolererede statiner, ezetimib, lomitapid og lipoproteinaferese.

Diagnosen HoFH blev bestemt ved genetisk testning eller ved tilstedeværelse af følgende kliniske kriterier: anamnese med ubehandlet total kolesterol (TC) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) og TG $< 7,8$ mmol/l (< 690 mg/dl) OG enten tendinøst xantom før 10-års alderen eller tegn på TC $> 6,47$ mmol/l (> 250 mg/dl) hos begge forældre; LDL-C $> 3,36$ mmol/l (> 130 mg/dl); kropsvægt ≥ 15 kg.

For patienter i del A og del B var den gennemsnitlige LDL-C ved baseline generelt 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl).

Ved baseline var 90 % af patienterne på statiner, 95 % var på ezetimibe, og 60 % fik lipoproteinaferese.

Gennemsnitsalderen ved baseline var 9,0 år (interval ≥ 5 til < 12); 40 % mænd og 60 % kvinder; 70 % hvide, 5 % sorte, 10 % asiatiske, 5 % amerikanske indianere eller indfødte i Alaska og 10 % andre. Den gennemsnitlige kropsvægt var 37,9 kg, og body mass index (BMI) var 18,8 kg/m².

Det primære effektendemål var procentvis ændring i beregnet LDL-C fra baseline til uge 24. Ved uge 24 var den gennemsnitlige procentvise ændring i beregnet LDL-C fra baseline -48,3 % (95 % konfidensinterval: -68,8 % til -27,8 %). Se tabel 3 for virkningsresultater.

Tabel 3: Lipidparametre hos pædiatriske patienter (≥ 5 til 11 år) med HoFH på andre lipidsænkende behandlinger i uge 24

	LDL-C	ApoB	Ikke-HDL-C	TC	Lp(a)
Baseline (gennemsnit) (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
Procentvis ændring ift. baseline (95 % CI)	-48,3 (-68,8 til -27,8)	-41,3 (-58,9 til -23,8)	-48,9 (-68,1 til -29,7)	-49,1 (-64,9 til -33,2)	-37,3 (-42,2 til -32,3)

I uge 24 var reduktionen i LDL-C med evinacumab ens på tværs af baselinekarakteristika, herunder alder, køn, begrænset LDLR-aktivitet, samtidig behandling med lipoproteinaferese og samtidig baggrundslipidsænkende medicin (statiner, ezetimibe og lomitapid).

Andre undersøgelser

Effekten af evinacumab til pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til under 5 år er blevet forudsagt baseret på integreret PK/PD-modellering og -simuleringer (se pkt. 5.2). Pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til under 5 år, der får evinacumab 15 mg/kg hver 4. uge, forventes at opleve en lignende eller højere størrelse af procentvis ændring i LDL-C i uge 24 sammenlignet med voksne, mens de stagnerer ved højere absolutte LDL-C-koncentrationer i uge 24.

Derudover er data tilgængelige for 5 patienter i alderen ≥ 1 til 5 år med HoFH, som modtog evinacumab ved hjælp af særlig udleveringstilladelse (*compassionate use*). Den ordinerede dosis var 15 mg/kg evinacumab hver 4. uge, den samme som den, der blev brugt hos ældre børn og voksne. Administration af evinacumab viste en klinisk betydningsfuld reduktion af LDL-C i overensstemmelse med den, der er observeret hos patienter ≥ 5 år i kliniske studier. Fordelene omfattede en reduktion i LDL-C på 37,1 % i uge 90 hos én af patienterne, hvor plasmaferesehyppigheden var reduceret i behandlingsperioden og reduktioner på 43,1 % i uge 72, 66,3 % i uge 62, 77,3 % henholdsvis i uge 16 og 75,0 % i uge 12 hos andre patienter. Xanthomas forsvandt fuldstændigt hos patienten, hvis plasmaferesehyppigheden var reduceret, efter ca. 1 års behandling med evinacumab.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Evinacumab administreres intravenøst til patienter med HoFH. Ud fra PK-populationsmodellering, ved afslutning af infusion ved steady-state, gennemsnitlig $\pm$ SD er $C_{\max}$ 681 $\pm$ 185 mg/l hos voksne patienter efter en dosis på 15 mg/kg hver 4. uge. Akkumuleringsratio er ca. 2. Den gennemsnitlige $\pm$ SD steady-state gennem koncentrationen er 230 $\pm$ 81,3 mg/l hos voksne patienter.

Fordeling

Steady-state volumen af fordeling estimeret efter PK-populationsanalyse hos en typisk person, der vejer 72 kg, var ca. 4,9 l hos voksne patienter, hvilket indikerer, at fordeling af evinacumab primært sker i det vaskulære system.

Biotransformation

Specifikke metabolismestudier blev ikke udført, da evinacumab er et protein. Som et humant, monoklonalt IgG4 antistof forventes evinacumab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via katabolske forløb på samme måde som endogent IgG.

Elimination

Elimination af evinacumab medieres gennem parallelle lineære og ulineære forløb. Ved højere koncentrationer sker eliminationen af evinacumab primært gennem et umættet proteolytisk forløb, mens den ulineære, mættede ANGPTL3 målmedierede elimination er fremherskende ved lavere koncentrationer. Eliminationshalveringstid er en funktion af evinacumab-koncentrationer i serum og er ikke en konstant.

Efter den sidste steady-state dosis på 15 mg/kg intravenøst hver 4. uge, er gennemsnitstiden for fald af evinacumab-koncentrationer til under den laveste grænseværdi for detektion (78 ng/ml) ca. 21 uger.

Linearitet/ulinearitet

På grund af en ulineær clearance, blev der observeret en smule større end dosisproportional forøgelse, med en 4,3-ganges forøgelse i området under koncentrationstidskurven ved steady-state ($AUC_{\tau,ss}$) for en 3-ganges forøgelse i dosis fra 5 mg/kg til 15 mg/kg intravenøst hver 4. uge.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Den farmakodynamiske effekt af evinacumab til sænkning af LDL-C er indirekte og medieres gennem binding til ANGPTL3. Koncentrationen af det samlede ANGPTL3 øges fra baseline ved administration af evinacumab og forøgelserne når et plateau, når mætningsmålet tilnærmes. Når målet er mættet, forventes en yderligere stigning i evinacumab-koncentrationer ikke at resultere i yderligere reduktion af LDL-C.

Særlige populationer

En PK-populationsanalyse udført på data fra 183 raske voksne deltagere og 139 patienter med HoFH tyder på, at de følgende faktorer ikke har nogen klinisk signifikant effekt på eksponeringen for evinacumab: alder (5 til 75 år), køn, kropsvægt (19,7 til 152 kg), race. Aferese forekommer ikke at have en væsentlig påvirkning på farmakokinetikken af evinacumab.

Pædiatrisk population

Der var 14 patienter i alderen 12 til 17 år med HoFH, som fik evinacumab 15 mg/kg intravenøst hver 4. uge, hvor *steady-state* under og maks. koncentrationer var generelt indenfor målområdet hos voksne patienter. Den gennemsnitlige steady-state C_{max} var 566 ± 206 mg/l hos patienter i alderen 12 til < 18 år med HoFH.

For de 20 patienter i alderen 5 til 11 år med HoFH, der fik evinacumab 15 mg/kg IV hver 4. uge, var den gennemsnitlige (SD) steady-state under koncentration af evinacumab baseret på populationsfarmakokinetiske analyser $160 \pm 57,6$ mg/l og den gennemsnitlige (SD) steady-state C_{max} var $419 \pm 99,4$ mg/l hos patienter i alderen 5 til 11 år med HoFH.

Evinacumabs farmakokinetik hos pædiatriske patienter under 5 år med HoFH blev forudsagt ud fra en modelbaseret ekstrapolationsanalyse. Denne analyse brugte populations-PK-modellering og -simuleringer baseret på tidligere observerede data hos ældre børn, unge og voksne, sammen med formodninger om den biologiske udvikling og patofysiologiske omstændigheder hos yngre børn med HoFH. De forudsagte gennemsnitlige steady-state dalkoncentrationer og gennemsnitlige akkumuleringsforhold hos patienter i alderen 6 måneder til under 5 år var lavere, men inden for de forudsagte intervaller for patienter i alderen 5 år og ældre. Den forudsagte gennemsnitlige steady-state

maksimale koncentration var 499 ± 185 mg/l for patienter i alderen 6 måneder til under 2 år og 513 ± 179 mg/l for patienter i alderen 2 til under 5 år.

Nedsat nyrefunktion

Evinacumab forventes ikke at have signifikant elimination gennem nyrerne. Observationer under steady-state var sammenlignelige mellem patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Evinacumab forventes ikke at have signifikant elimination gennem leveren. Der foreligger ingen data for patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Før-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker, herunder studier af juvenil toksicitet vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser.

Carcinogenese og mutagenese

Der er ikke udført studier af carcinogenese og genotoksitet for evinacumab. Monoklonale antistoffer forventes ikke at ændre DNA eller kromosomer.

Reproduktionstoksicitet

Der blev ikke observeret nogen effekter på surrogatmarkører for fertilitet i de hanlige og hunlige reproduktionsorganer i et 6-måneders langt forsøg over kronisk toksicitet med seksuelt fuldt udviklede cynomolgus-aber. I reproduktionstoksicitetsstudier hos dyr blev evinacumab administreret subkutant til drægtige kaniner hver 3. dag fra gestationsdag 7 og indtil gestationsdag 19 under organogenese. Maternel toksicitet (præmatur neonatal død, tab af foster og/eller præmatur fødsel) blev observeret ved alle doser, og føtale fund (bløddelsvæv og skeletale misdannelser) blev observeret ved alle andre end den laveste dosis (1 mg/kg). Gennemsnitlig systemisk eksponering målt under gestationsperioden hos kaniner var under den, der blev målt ved den maksimalt anbefalede dosis til mennesker (MRHD) på 15 mg/kg hver 4. uge. Da kaniners lipidprofil afviger i væsentlig grad fra den menneskelige, især under drægtighed, er den kliniske relevans af disse data usikker.

Der var ingen effekt på embryo-føtal udvikling, når der subkutant blev administreret evinacumab til rotter hver 3. dag fra gestationsdag 6 og indtil gestationsdag 18 under organogenese. Gennemsnitlig systemisk eksponering målt under gestationsperioden hos rotter var under den, der blev målt ved MRHD på 15 mg/kg hver 4. uge.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Prolin
Argininhydrochlorid
Histidin-hydrochloridmonohydrat
Polysorbat 80
Histidin
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

4 år

Efter fortynding

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er det brugerens ansvar at følge betingelserne for brugs- og opbevaringstider før brug.

Hvis den fortyndede opløsning, ikke administreres omgående, kan den opbevares midlertidigt enten:

- i køleskab ved 2 °C til 8 °C i højst 24 timer fra tidspunktet fra klargøring af infusionsvæsken til infusionen afsluttes
- eller
- ved stuetemperatur op til 25 °C i højst 6 timer fra tidspunktet fra klargøring af infusionsvæsken til infusionen afsluttes.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnede hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Må ikke omrystes.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2,3 ml koncentrat i et 3 ml, gennemsigtigt type 1 hætteglas med en grå prop af chlorobutyl med overfladebehandling og en forseglingshætte med flip-off-knap, indeholdende 345 mg evinacumab. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

8 ml koncentrat i et 20 ml, gennemsigtigt type 1 hætteglas med en grå prop af chlorobutyl med overfladebehandling og en forseglingshætte med flip-off-knap, indeholdende 1 200 mg evinacumab. Pakningsstørrelse på 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af infusionsvæske, opløsning

Evkeeza leveres kun i hætteglas til engangsbrug. Skal klargøres og rekonstitueres under streng overholdelse af aseptisk teknik.

- Skal inspiceres visuelt for uklarhed, misfarvning og partikler forud for administration.
- I tilfælde af uklarhed, misfarvning eller indhold af fremmedpartikler skal hætteglasset med opløsningen kasseres.
- Hætteglasset må ikke omrystes.
- Træk det påkrævede volumen evinacumab fra hætteglasset(-glassene) baseret på patientens kropsvægt, og overfør det til en intravenøs infusionspose indeholdende natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %) til infusion. Bland den fortyndede infusionsvæske ved at vende den forsigtigt.

- Til patienter, der vejer 45 kg og derover, må den intravenøse infusionspose maksimalt indeholde 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose.
- Til patienter, der vejer mellem 26 kg og 44 kg, må den intravenøse infusionspose maksimalt indeholde 150 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose.
- Til patienter, der vejer mellem 3 kg og 25 kg, må den intravenøse infusionspose maksimalt indeholde 5 ml/kg. Det tilsvarende volumen for patienter, der vejer mellem 3 kg og 25 kg, skal ligge på mellem 15 ml og 125 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose, der administreres ved en maksimal hastighed på 5 ml/kg/time.
- Opløsningen må ikke nedfryses eller omrystes.
- Kasser ikke anvendt portion, der er tilbage i hætteglasset.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17 juni 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren(erne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på de(n) fremstiller(e), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at evaluere de langsigtede sikkerhedsmæssige resultater hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH), der er i behandling med evinacumab, samt frekvensen og resultaterne af graviditeter hos kvindelige patienter med HoFH, der er i behandling med evinacumab, og for at evaluere ateroskleroseprocessen over tid hos patienter med HoFH, der er i behandling med evinacumab og får foretaget billeddannelse af hjertet, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af et studie baseret på data fra et register over patienter med HoFH.	Årlige studierapporter vil blive indsendt sammen med den årlige revurdering.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Evkeeza 150 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
evinacumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 150 mg evinacumab.
Et hætteglas med 2,3 ml koncentrat indeholder 345 mg evinacumab.
Et hætteglas med 8 ml koncentrat indeholder 1 200 mg evinacumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: prolin, argininhydrochlorid, histidin, histidin-hydrochloridmonohydrat, polysorbat 80
og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.
Må ikke nedfryses.
Må ikke omrystes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU1/21/1551/001
EU/1/21/1551/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Evkeeza 150 mg/ml koncentrat, sterilt
evinacumab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

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

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Evkeeza 150 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning evinacumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Evkeeza
3. Sådan får du Evkeeza
4. Mulige bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Evkeeza

Evkeeza indeholder det aktive stof evinacumab. Det er en type lægemiddel, der kaldes et "monoklonalt antistof". Monoklonale antistoffer er proteiner, der binder sig til andre stoffer i kroppen.

Evkeezas anvendelse

Evkeeza anvendes til behandling af voksne og børn i alderen 6 måneder og ældre med meget højt kolesterol, der er forårsaget af en tilstand, der kaldes 'homozygotisk familiær hyperkolesterolæmi'. Evkeeza bruges sammen med en kost med lavt fedtindhold og andre lægemidler, til at sænke kolesterolniveauerne.

Homozygotisk familiær hyperkolesterolæmi er en arvelig tilstand og den nedarves normalt fra både far og mor.

Personer med denne tilstand har ekstremt høje LDL-kolesterolniveauer ('dårligt kolesterol') fra fødslen. Disse høje niveauer kan medføre hjerteanfald, sygdomme i hjerteklapperne eller andre problemer i en tidlig alder.

Hvordan virker Evkeeza?

Evinacumab, som er det aktive stof i Evkeeza, fæstner sig til et protein i kroppen, der kaldes ANGPTL3 og blokerer virkningen af dette. ANGPTL3 er en medvirkende del i styringen af kolesterolproduktionen, og blokering af dets virkning reducerer kolesterolproduktionen. På den måde kan Evkeeza sænke blodets indhold af LDL-kolesterol og således forebygge problemer, der forårsages af høje LDL-kolesterolniveauer.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Evkeeza

Du må ikke få Evkeeza:

- hvis du er allergisk over for evinacumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Evkeeza.

Hold øje med alvorlige bivirkninger

Evkeeza kan give alvorlige allergiske reaktioner.

- Du skal hurtigst muligt fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen symptomer på en alvorlig allergisk reaktion. Symptomerne er angivet under "Bivirkninger" i punkt 4.

Børn

Evkeeza anbefales ikke til børn i alderen under 6 måneder, da der endnu ikke er tilvejebragt nok information om dets brug hos denne patientgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Evkeeza

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet og prævention

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

- Evkeeza kan skade dit ufødte barn.
- Fortæl det straks til din læge, hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Evkeeza.

Hvis du kan blive gravid, skal du anvende sikker prævention så du undgår at blive gravid.

- anvend sikker prævention, mens du er i behandling med Evkeeza, og
- anvend sikker prævention i mindst 5 måneder efter den sidste dosis af Evkeeza.

Tal med din læge om hvilken præventionsmetode, der er den bedste for dig i denne periode.

Amning

- Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge din læge til råds, inden du får dette lægemiddel.
- Det er ukendt, om Evkeeza udskilles i modermælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er muligt, at Evkeeza kan gøre dig svimmel og træt og påvirke evnen til at cykle, føre motorkøretøj eller brug af værktøj eller maskiner. Hvis du tror, at du er påvirket, må du ikke cykle, føre motorkøretøj, bruge værktøj eller maskiner, og du skal fortælle det til din læge (se pkt. 4).

Evkeeza indeholder prolin

Denne medicin indeholder 30 mg prolin i hver ml. Prolin kan være skadeligt for patienter med hyperprolinæmi, en sjælden genetisk sygdom, hvor prolin ophobes i kroppen. Hvis du (eller dit barn) har hyperprolinæmi, må du ikke bruge denne medicin, medmindre din læge har anbefalet det.

Evkeeza indeholder polysorbat 80

Denne medicin indeholder 1 mg polysorbat 80 i hver ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til din læge, hvis du (eller dit barn) har kendte allergier.

3. Sådan får du Evkeeza

Hvor meget Evkeeza vil du få

Din læge vil beregne, hvor meget af lægemidlet du skal have. Mængden vil afhænge af din kropsvægt.

- Den anbefalede dosis er 15 mg for hvert kilo du vejer.

- Du vil få lægemidlet ca. én gang om måneden.

Sådan får du Evkeeza

Evkeeza gives af en læge eller sygeplejerske. Det bliver givet som et drop i en vene ("en intravenøs infusion") over 60 minutter.

Hvis du ikke får din dosis Evkeeza

Hvis du ikke når din aftalte tid til at få Evkeeza, skal du tale med din læge eller sygeplejerske hurtigst muligt.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Mulige bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Alvorlige allergiske reaktioner (ikke almindelig: kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

Du skal hurtigst muligt fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen symptomer på en alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion). Infusionen vil omgående blive stoppet, og du kan være nødt til at tage andre lægemidler for at kontrollere reaktionen.

- hævelser – især af læberne, tungen eller halsen, som gør det svært at synke eller trække vejret
- åndenød eller hvæsende vejrtrækning
- svimmelhed eller besvimelse
- udslæt, nældefeber
- kløe.

Andre bivirkninger

Du skal fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogle af de følgende symptomer:

Meget almindelig (kan berøre mere end 1 ud af 10 personer)

- symptomer på almindelig forkølelse, som f.eks. løbende næse (nasofaryngitis).

Almindelig (kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- svimmelhed
- ondt i halsen eller bihulebetændelse (infektion i de øvre luftveje)
- kvalme
- mavesmerter
- forstoppelse
- rygsmerter
- smerter i dine hænder eller fødder (smerter i ekstremiteterne)
- influenzasympptomer
- følelse af træthed eller udmattelse (asteni)
- infusionsreaktion, som f.eks. kløe, hvor infusionen bliver indgivet.

Yderligere bivirkninger hos børn i alderen 5 til 11 år

Meget almindelig (kan berøre mere end 1 ud af 10 personer)

- følelse af træthed (udmattelse).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses. Må ikke omrystes.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Dette lægemiddel må ikke anvendes, hvis det er uklart, misfarvet eller indeholder partikler.

Opbevar ikke ubrugte portioner af infusionsvæsken med henblik på genbrug. Enhver ubrugt portion af infusionsvæsken må ikke genbruges og skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Evkeeza indeholder:

- Aktivt stof/aktive stoffer: evinacumab.

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholder 150 mg evinacumab.

Hvert hætteglas indeholder enten 345 mg evinacumab i 2,3 ml koncentrat eller 1 200 mg evinacumab i 8 ml koncentrat.

- Øvrige indholdsstoffer: prolin, argininhydrochlorid, histidine-hydrochloridmonohydrat, polysorbat 80, histidin og vand til injektioner.

Udseende og pakningsstørrelser

Evkeeza koncentrat til opløsning til infusion, er en klar til let opaliserende, farveløs til bleggul opløsning.

Den fås i pakninger indeholdende enten 1 hætteglas med 2,3 ml koncentrat eller 1 hætteglas med 8 ml koncentrat.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Ultragenyx Germany GmbH, DE
Tel/Tél /Тел./Tlf/Puh/Sími : + 49 30 20179810

EL

Medison Pharma Greece Single Member Societe Anonyme, EL
Τηλ: +30 210 0100 188

FR

Ultragenyx France SAS, FR
Tél: + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

Denne indlægsseddel blev senest ændret <måned år>.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og indlægssedlen vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Brugsanvisning

Klargøring af opløsning til infusion

Evkeeza leveres kun i hætteglas til engangsbrug. Skal klargøres og rekonstitueres under streng overholdelse af aseptisk teknik.

- Skal inspiceres visuelt for uklarhed, misfarvning og partikler forud for administration.
- I tilfælde af uklarhed, misfarvning eller indhold af fremmedpartikler skal hætteglasset med opløsningen kasseres.
- Hætteglasset må ikke omrystes.
- Træk det påkrævede volumen evinacumab fra hætteglasset(-glassene) baseret på patientens kropsvægt, og overfør det til en intravenøs infusionspose indeholdende natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %) til infusion. Bland den fortyndede opløsning ved at vende den forsigtigt.
 - Til patienter, der vejer 45 kg og derover, må den intravenøse infusionspose maksimalt indeholde 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose.
 - Til patienter, der vejer mellem 26 kg og 44 kg, må den intravenøse infusionspose maksimalt indeholde 150 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose.
 - Til patienter, der vejer mellem 3 kg og 25 kg, må den intravenøse infusionspose maksimalt indeholde 5 ml/kg. Det tilsvarende volumen for patienter, der vejer mellem 3 kg og 25 kg, skal ligge på mellem 15 ml og 125 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose, der administreres ved en maksimal hastighed på 5 ml/kg/time.
- Opløsningen må ikke nedfryses eller omrystes.

- Kassér enhver ikke-anvendt portion, der er tilbage i hætteglasset.

Ikke-anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Efter fortynding

Når den er klargjort skal den fortyndede opløsning omgående administreres. Hvis den fortyndede opløsning ikke administreres omgående, kan den opbevares midlertidigt enten:

- i køleskab ved 2 °C til 8 °C i højst 24 timer fra tidspunktet fra klargøring af infusionsvæsken til infusionen afsluttes
- eller
- ved stuetemperatur op til 25 °C i højst 6 timer fra tidspunktet fra klargøring af infusionsvæsken til infusionen afsluttes.

Administration

- Hvis opløsningen er nedkølet, skal den gives tid til at opnå stuetemperatur (op til 25 °C) før administration.
- Evinacumab skal administreres som intravenøs infusion over 60 minutter gennem en intravenøs slang indeholdende et sterilt, 0,2-mikron til 5-mikron filter enten i slangen eller påsat denne. Evinacumab må ikke administreres intravenøst på én gang eller som en bolus.
- Andre lægemidler må ikke blandes med evinacumab eller administreres samtidig gennem den samme infusionsslange.

Infusionshastigheden kan sænkes, afbrydes eller seponeres, hvis patienten udvikler tegn på bivirkninger, herunder symptomer i forbindelse med infusionen.