VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Evkeeza 150 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 150 mg af evinacumabi.

Eitt hettuglas með 2,3 ml af þykkni inniheldur 345 mg af evinacumabi.
Eitt hettuglas með 8 ml af þykkni inniheldur 1.200 mg af evinacumabi.

Evinacumab er framleitt í eggjastokkafrumum kínverskra hamstra með raðbrigða DNA-tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða fölgul sæfð lausn með pH 6,0 og u.þ.b. 500 mmól/kg osmólalstyrk.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Evkeeza er ætlað sem viðbót við mataræði og aðrar meðferðir sem lækka LDL-kólesteról (LDL-C) hjá fullorðnum og börnum 6 mánaða og eldri með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun (homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Áður en meðferð með evinacumabi er hafin ætti sjúklingurinn þegar að fylgja áætlun sem miðar að því að lágmarka LDL-C.

Læknir með reynslu af meðferð blóðfituraskana skal hefja meðferð með evinacumabi og hafa eftirlit með henni.

<u>Skammtar</u>

Ráðlagður skammtur er 15 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn með innrennsli í bláæð í 60 mínútur einu sinni í mánuði (á 4 vikna fresti).

Ef skammtur gleymist skal gefa hann eins fljótt og unnt er. Eftir það skal tímasetja meðferð með evinacumabi á eins mánaðar fresti frá síðasta skammti.

Hægja má á innrennslinu, gera hlé eða stöðva það ef sjúklingurinn sýnir merki aukaverkana, þ.m.t. innrennslistengd einkenni.

Gefa má Evkeeza án tillits til blóðskiljunar fitupróteina (lipoprotein apheresis).

Aldraðir
Aldraðir sjúklingar þurfa ekki að fá aðrar skammtastærðir en aðrir (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi þurfa ekki að fá aðrar skammtastærðir en aðrir (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi þurfa ekki að fá aðrar skammtastærðir en aðrir (sjá kafla 5.2).

Börn
Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg fyrir börn á aldrinum 6 mánaða til 17 ára (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Evkeeza hjá börnum undir 6 mánaða aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Evkeeza skal aðeins gefið með innrennsli í bláæð.

Lyfjagjöf
- Ef lausnin hefur verið geymd í kæli, látið hana ná stofuhita (allt að 25°C) áður en hún er gefin.
- Gefa skal evinacumab á 60 mínútum með innrennsli í bláæð með innrennslisslöngu með sæfiri 0,2 µm til 5 µm síu sem er innbyggð í slönguna eða áfest. Gefið ekki evinacumab sem hleðsluskammt eða stakan skammt í bláæð.
- Blandið ekki öðrum lyfjum saman við evinacumab né gefið slík lyf samhliða með sömu innrennslisslöngu.

Hægja má á innrennslinu, gera hlé eða stöðva það ef sjúklingurinn sýnir merki aukaverkana, þ.m.t. innrennslistengd einkenni.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmis- og innrennslisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð við evinacumabi, m.a. bráðaofnæmi og innrennslisviðbrögð, hafa verið tilkynnt (sjá kafla 4.8). Ef teikn eða einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða eða alvarlegra innrennslisviðbragða koma fram, hættið meðferð með evinacumabi, veitið hefðbundna meðferð og fylgist með sjúklingnum þar til teikn og einkenni hverfa.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 30 mg af prólíni í hverjum ml. Prólín getur verið skaðlegt fyrir sjúklinga með prólínhækkun í blóði af tegund I eða tegund II.

Lyfið inniheldur 1 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Engin milliverkun milli evinacumabs og annarra blóðfitulækkandi lyfja hefur komið fram.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaaldri

Konur á barneignaaldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með evinacumabi stendur og í a.m.k. 5 mánuði eftir að henni lýkur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun evinacumabs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Þekkt er að IgG-mótefni úr mönnum komist yfir fylgjuþröskuldinn, þar af leiðandi getur evinacumab flust frá móður til fósturs. Evinacumab getur valdið fósturskaða þegar það er gefið þungaðri konu og ekki er mælt með því meðan á meðgöngu stendur eða fyrir konur á barneignaaldri sem nota ekki örugga getnaðarvörn, nema væntur ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en áhættan fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort evinacumab skilst út í brjóstamjólk. Þekkt er að IgG úr mönnum skilst út í brjóstamjólk fyrstu dagana eftir fæðingu og þéttnin lækkar fljótlega eftir það, þar af leiðandi er ekki hægt að útiloka hættu fyrir brjóstmylking á því stutta tímabili. Eftir það mætti nota Evkeeza meðan á brjóstagjöf stendur ef klínísk þörf kallar á það.

Frjósemi

Upplýsingar um áhrif evinacumabs á frjósemi hjá mönnum liggja ekki fyrir. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa á frjósemi hjá karl- og kvendýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Evkeeza getur haft væg áhrif á hæfni til hjólreiða, aksturs og notkunar véla. Sundl, þreyta og þróttleysi geta komið fyrir eftir gjöf Evkeeza (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru nefkoksbólga (13,7%), flensulík veikindi (7,7%), sundl (6,0%), bakverkur (5,1%) og ógleði (5,1%). Alvarlegasta aukaverkunin er bráðaofnæmi (0,9%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem fram komu í klínískum rannsóknum á meðferð með evinacumabi hjá 137 sjúklingum sem fengu meðferð (117 fullorðnum sjúklingum og unglingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun og langvinna kólesterólhækkun úr samanlögðum klínískum samanburðarrannsóknum og 20 börnum á aldrinum >5 ára til 11 ára með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun úr rannsókn R1500-CL-17100). Aukaverkunum er raðað eftir líffæraflokki (SOC) og tíðni. Tíðni aukaverkana flokkast þannig: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðnihóps birtast aukaverkanir í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Aukaverkanir

MedDRA líffæraflokkur	Staðalheiti	Tíðniflokkar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoksbólga	Mjög algengar
	Sýking í efri hluta öndunarfæra	Algengar
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmi	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Sundl	Algengar
Öndunarkerfi, brjósthol og miðmæti	Nefrennsli	Algengar
Meltingarfæri	Ógleði	Algengar
	Verkur í kviðarholi	Algengar
	Hægðatregða	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkir	Algengar
	Verkir í útlimum	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta*	Mjög algengar
	Flensulík veikindi	Algengar
	Þróttleysi	Algengar
	Innrennslistengd viðbrögð	Algengar
	Viðbrögð á stungustað	Algengar

* Sjá kaflann „Börn“ hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmisviðbrögð
Tilkynnt var um bráðaofnæmi hjá 1 sjúklingi (0,9%) sem fékk evinacumab (sjá kafla 4.4).

Innrennslistengd viðbrögð
Tilkynnt var um viðbrögð á stungustað (þ.e. kláða á stungustað) hjá 9 sjúklingum (7,7%) sem fengu evinacumabi og 2 sjúklingum (3,7%) sem fengu lyfleysu.

Börn

Greint öryggissnið hjá 14 sjúklingum á unglingsaldri með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun á aldrinum 12 til 17 ára sem fengu evinacumab 15 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti var í samræmi við öryggissnið fullorðinna sjúklinga með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun.

Öryggi evinacumabs var metið hjá 20 börnum á aldrinum ≥5 til 11 ára. Öryggissnið evinacumabs sem kom fram hjá þessum sjúklingum var í samræmi við öryggisupplýsingar sem sáust hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri, með viðbótaraukaverkun sem var þreyta. Greint var frá þreytu hjá 3 sjúklingum (15%) (sjá kafla 5.1).

Upplýsingar liggja fyrir um 5 sjúklinga á aldrinum ≥1 til 5 ára sem fengu meðferð með evinacumabi af mannúðarástæðum. Tímalengd meðferðar var bilinu 12 vikur til 90 vikur. Samkvæmt fengnum öryggisupplýsingum hafa engin ný áhyggjuefni varðandi öryggi komið fram (sjá kafla 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með hlutfallinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Engin sérstök meðferð er til við ofskömmtun evinacumabs. Meðhöndla ber sjúkling sem hefur fengið ofskammt eftir einkennum og beita stuðningsmeðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur blóðfitulækkandi lyf, ATC-flokkur: C10AX17

Verkunarháttur

Evinacumab er raðbrigða einstofna mótefni úr mönnum sem binst sérstaklega við og hamlar ANGPTL3. ANGPTL3 tilheyrir angíópóítín-líkri próteinætt sem er aðallega tjáð í lifur og á þátt í stýringu á umbroti blóðfitu með því að hamla fitupróteinkljúf (lipoprotein lipase, LPL) og innþekjukljúf (endothelial lipase, EL).

Hömlun evinacumabs á ANGPTL3 lækkar þríglýseríð og HDL-C með því að losa LPL og EL virkni undan ANGPTL3 hömlun, í þeirri röð. Evinacumab lækkar LDL-C óháð nærveru LDL-viðtaka (LDLR) með því að efla afköst VLDL (very low-density lipoprotein) og úthreinsun VLDL-leifa gagnvart LDL-myndun með EL-háðum verkunarhætti.

Verkun og öryggi

Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun (HoFH)

Rannsókn ELIPSE-HoFH

Þetta var fjölsetra, tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem metin var verkun og öryggi evinacumabs samanborið við lyfleysu hjá 65 sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Rannsóknin tók til 24 vikna tvíblinds meðferðartímabils og 24 vikna opins meðferðartímabils. Á tvíblinda meðferðartímabilinu var 43 sjúklingum slembiraðað til að fá evinacumab 15 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti og 22 sjúklingar fengu lyfleysu. Sjúklingar voru þegar í öðrum blóðfitulækkandi meðferðum (m.a. með statíni, ezetimibi, PCSK9-hemli, lómítapíði og blóðskiljun fitupróteina). Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun var greind með erfðaprófi eða þegar eftirfarandi klínísk skilyrði voru uppfyllt: saga um ómeðhöndlað TC > 500 mg/dl (13 mmól/l) ásamt annaðhvort fituhnúti fyrir 10 ára aldur eða vísbendingum um TC > 250 mg/dl (6,47 mmól/l) hjá báðum foreldrum. Sjúklingar voru valdir í rannsóknina óháð stökkbreytingarstöðu. Sjúklingar töldust hafa núll/núll eða neikvæð/neikvæð afbrigði ef afbrigðin leiddu til lítillar sem engrar leifar-LDLR-virkni; núll/núll afbrigði töldust hafa < 15% LDLR-virkni á grundvelli *in vitro* prófana og neikvæð/neikvæð afbrigði töldust hafa ótímabæra lokatákna (termination codons), splæsisetstilbrigði, hliðranir, innskot/úrfellingar eða tilbrigði í eintakafjölda. Í þessari rannsókn höfðu 32,3% sjúklinga (21 af 65) núll/núll afbrigði og 18,5% (12 af 65) höfðu neikvæð/neikvæð afbrigði.

Meðalupphafsgildi LDL-C var 255,1 mg/dl (6,61 mmól/l) og í undirhópi sjúklinga með núll/núll afbrigði 311,5 mg/dl (8,07 mmól/l) og með neikvæðum/neikvæðum afbrigðum 289,4 mg/dl (7,50 mmól/l). Við upphaf voru 93,8% sjúklinga á statínum, 75,4% á ezetimibi, 76,9% á PCSK9-hemli, 21,5% á lómítapíði og 33,8% gengust undir blóðskiljun fitupróteína. Meðalaldur við upphaf var 42 ár (á bilinu 12 til 75) og 12,3% voru ≥ 65 ára; 53,8% voru konur, 73,8% hvítir, 15,4% asískir, 3,1% svartir og 7,7% aðrir eða óuppgefið.

Aðalendapunktur verkunar var prósentubreyting á LDL-C frá upphafsgildi fram til viku 24. Í viku 24 var meðaltal minnstu fervika fyrir mun á meðferð með evinacumabi og lyfleysu, mælt sem meðalprósentubreyting LDL-C frá upphafsgildi, -49% (95% CI: -65,0% til -33,1%; p < 0,0001). Niðurstöður fyrir verkun má sjá í töflu 2.

Tafla 2: Áhrif evinacumabs á lípíðbreytur hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun í rannsókn ELIPSE-HoFH

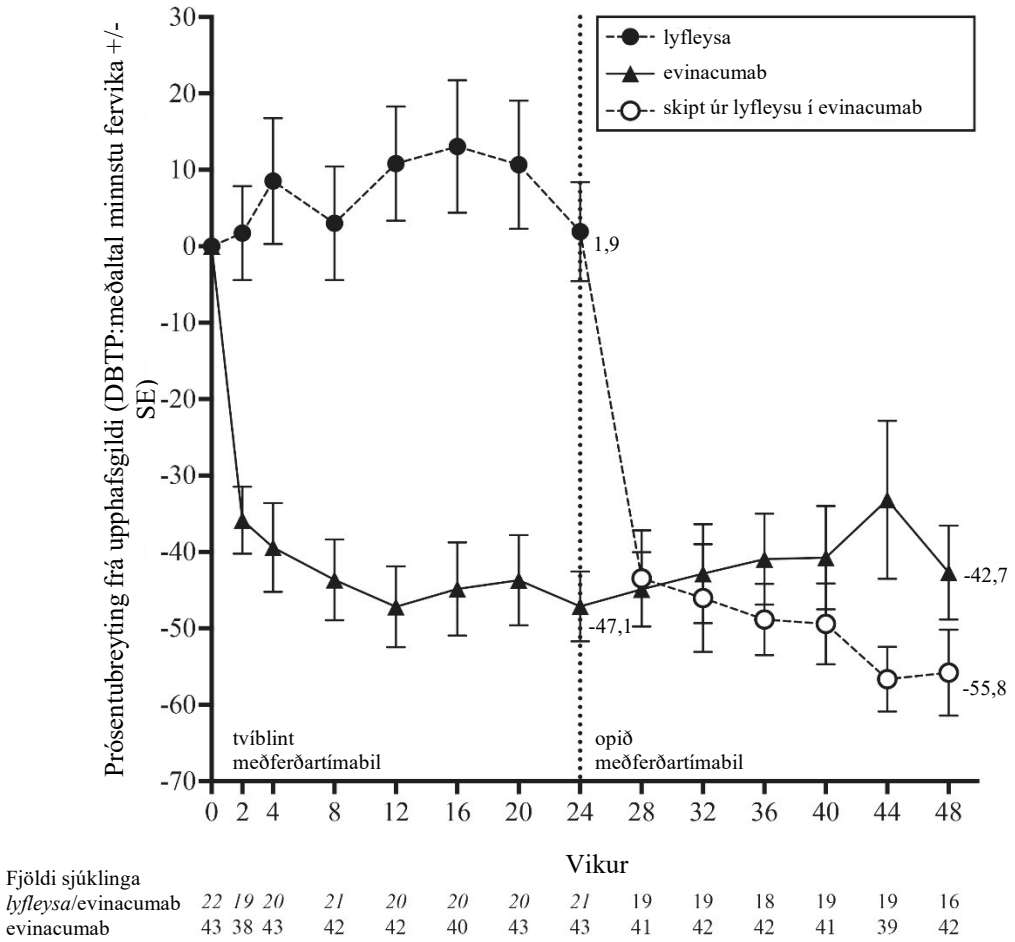
	Upphafsgildi (meðal), mmól/l (N=65)	Prósentubreyting á meðaltali minnstu fervika eða breyting frá upphafsgildi í viku 24		Munur m.v. lyfleysu (95% CI)	P-gildi
		evinacumab (N = 43)	lyfleysa (N = 22)		
LDL-C (prósentubreyting)	6,6	-47,1%	+1,9%	-49% (-65,0 til -33,1)	< 0,0001
LDL-C (raunbreyting) (mmól/l)	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
Þríglýseríð	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] p-nafngildi þar sem þríglýseríð er ekki lykilaukaendapunktur

[b] Niðurstöður um meðalprósentubreytingu í viku 24 eru settar fram út frá því hvaða meðferð öryggisþýðið fékk (evinacumab, n=44; lyfleysa, n=20); ekki var gerð formleg tölfræðileg prófun á öryggisþýðinu

Eftir tvíblinda meðferðartímabilið fengu 64 af 65 slembiröðuðu sjúklingunum sem tóku þátt í opna klíníska meðferðartímabilinu evinacumab. Meðalprósentubreyting LDL-C frá upphafsgildi fram til viku 48 var á bilinu -42,7% til -55,8%. Mynd 1 sýnir meðalprósentubreytingu á LDL-C frá upphafsgildi fyrir tvíblindu rannsóknina og mælda meðalprósentubreytingu fyrir opnu klínísku meðferðartímabilin hjá sjúklingum sem voru á evinacumab eða lyfleysu á tvíblinda meðferðartímabilinu.

Mynd 1: Reiknuð prósentubreyting á meðaltali minnstu fervika fyrir LDL-C frá upphafsgildi fram til viku 24, og mæld meðalprósentubreyting frá viku 28 fram til viku 48 í rannsókn ELIPSE-HoFH



Í viku 24 var mæld lækkun á LDL-C með evinacumabi svipuð hjá fyrirfram skilgreindum undirhópum, svo sem aldri, kyni, núll/núll eða neikvæðum/neikvæðum afbrigðum, samhliða blóðskiljun fitupróteina og samhliða blóðfitulækkandi lyfjum í bakgrunni (statínum, ezetimibi, PCSK9-hemli og lómítapíði). Áhrif evinacumabs á tíðni hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni af völdum þeirra hafa ekki verið staðfest.

Rannsókn ELIPSE-OLE

Þetta var fjölsetra, opin klínísk framhaldsrannsókn hjá 116 sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Fyrirliggjandi gögn í viku 24 frá 86 sjúklingum sýndu 43,6% lækkun á LDL-C fram eftir 24 vikna útsetningu eftir meðferð með 15 mg/kg af evinacumabi í bláæð á 4 vikna fresti ásamt öðrum blóðfitulækkandi meðferðum (m.a. með statíni, ezetímíbi, PCSK9-hemli, lómítapíði og blóðskiljun fitupróteina). Lækkun LDL-kólesteróls frá upphafi var stöðug í viku 48 og viku 96. Meðalprósentubreyting frá upphafi á reiknuðu LDL-kólesteróli í viku 48 (n=95) var -43,9% og -37,2% í viku 96 (n=63). Sjúklingar voru valdir í rannsóknina óháð stökkbreytingarstöðu, þ.m.t. sjúklingar með núll/núll eða neikvæð/neikvæð afbrigði.

Börn

ELIPSE-HoFH

Í rannsókn ELIPSE-HoFH fékk 1 sjúklingur á unglingsaldri 15 mg/kg af evinacumabi í æð á 4 vikna fresti og 1 sjúklingur á unglingsaldri fékk lyfleysu, sem viðbót við aðrar blóðfitulækkandi meðferðir (t.d. með statíni, ezetimibi, PCSK9-hemli og blóðskiljun fitupróteína). Báðir sjúklingarnir á

unglingsaldri höfðu núll/núll afbrigði í LDLR. Í viku 24 var prósentubreyting LDL-C með evinacumabi -73,3% og með lyfleysu +60%.

ELIPSE-OLE

Í rannsókn ELIPSE-OLE fengu 14 sjúklingar á unglingsaldri 15 mg/kg af evinacumabi í bláæð á 4 vikna fresti sem viðbót við aðrar blóðfitulækkandi meðferðir (t.d. með statíni, ezetimibi, PCSK9-hemli og blóðskiljun fitupróteina). Tveir sjúklingar hófu þátttöku í rannsókninni eftir að hafa lokið þátttöku í ELIPSE-HoFH rannsókninni, en 12 sjúklingar höfðu ekki fengið evinacumab áður. Meðalupphafsgildi LDL-C hjá þessum sjúklingum á unglingsaldri var 300,4 mg/dl (7,88 mmól). Meðalaldur var 14,4 ár (á bilinu 12 til 17 ár), 64,3% voru karlar og 35,7% konur. Við upphafsgildi voru allir sjúklingar á einhverju statíni, 71,4% á ezetimib, 42,9% á PCSK9-hemli og 64,3% gengust undir blóðskiljun fituprótein. Fjórir sjúklingar (28,6%) höfðu núll/núll afbrigði og 4 sjúklingar (28,6%) höfðu neikvæð/neikvæð afbrigði LDLR stökkbreytinga. Í viku 24 var prósentubreyting LDL-C með evinacumabi -55,4% (n=12).

Rannsókn R1500-CL-17100

Þetta var fjölsetra, þriggja hluta, eins arms, opin rannsókn sem mat virkni, öryggi og þol fyrir evinacumabi hjá börnum á aldrinum ≥5 ára til 11 ára með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Rannsóknin fól í sér þrjá hluta: Hluti A, hluti B og hluti C. Hluti A var stakskammta, opin rannsókn til að meta öryggi, lyfjahvörf og lyfhrif evinacumabs 15 mg/kg í bláæð hjá 6 sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun, sem fylgt var eftir með 16 vikna áhorfstímabili til að ákvarða skammtinn fyrir það sem eftir er rannsóknar. Hluti B var eins arms, 24 vikna, opið meðferðartímabil þar sem metin var verkun og öryggi evinacumabs 15 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti hjá 14 sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Hluti C var framhaldsrannsókn úr hluta A og hluta B sem mat langtímaöryggi evinacumabs 15 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti hjá 20 sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Það samanstendur af 48 vikna meðferðartímabili og 24 vikna eftirfylgnitímabili (yfirstandandi). Sjúklingar í hluta C komu beint inn úr hluta A eða hluta B.

Sjúklingar voru á hvaða samsetningu af fitulækkandi meðferð sem var, þar með talið statínum sem höfðu hámarksþol, ezetímíbi, lómítapíði og blóðfrumuskiljun fitupróteina.

Greining arfhreinnar ættgengnar kólesterólhækkunar var ákvörðuð með erfðafræðilegri prófun eða með því að eftirfarandi klínísk skilyrði væru til staðar: saga um ómeðhöndlað heildarkólesteról (TC) >13 mmól/l (>500 mg/dl) og þríglýseríð <7,8 mmól/l (<690 mg/dl) OG annað hvort sinafituhnúta fyrir 10 ára aldur eða vísbendingar um heildarkólesteról >6,47 mmól/l (>250 mg/dl) hjá báðum foreldrum, LDL-kólesteról >3,36 mmól/l (>130 mg/dl) og líkamsþyngd ≥15 kg.

Á heildina litið, fyrir sjúklinga í hluta A og hluta B, var meðaltal LDL-kólesteróls í upphafi 7,8 mmól/l (301,9 mg/dl). Við upphaf rannsóknar voru 90% sjúklinga á statínum, 95% voru á ezetímíbi og 60% voru á blóðfrumuskiljun fitupróteina.

Meðalaldur við upphaf rannsóknar var meðalaldur 9,0 ár (á bilinu ≥5 til <12 ár); 40% voru karlar og 60% konur; 70% voru hvítir, 5% svartir, 10% asískir, 5% amerískir indjánar eða innfæddir Alaskabúar og 10% annað. Líkamsþyngd var að meðaltali 37,9 kg og líkamsþyngdarstuðull (BMI) var 18,8 kg/m^2.

Í hluta B var aðalendapunktur verkunar prósentubreyting á reiknuðu LDL-kólsteróli frá upphafsgildi fram í viku 24. Í viku 24 var meðalprósentubreyting á reiknuðu LDL-kólesteróli frá upphafsgildi -48,3% (95% öryggisbil: -68,8% til -27,8%). Fyrir niðurstöður um verkun, sjá töflu 3.

Tafla 3: Fitubreytur hjá börnum (≥5 til 11 ára) með arfhreina ættgengna kólesterólhækkun sem fengu aðra blóðfitulækkandi meðferð í viku 24

	LDL-C	ApoB	Non-HDL-C	TC	Lp(a)
Upphafsgildi (meðaltal) (N = 14)	6,8 mmól/l (263,7 mg/dl)	168,2 mg/dl (1,682 g/l)	7,3 mmól/l (282,2 mg/dl)	8,1 mmól/l (315,5 mg/dl)	158,6 nmól/l
Prósentubreyting frá upphafsgildi (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)

Í viku 24 var lækkun LDL-kólesteróls með evinacumabi svipuð hjá öllum hópum m.t.t. upphaflegra eiginleika, þar með talið aldurs, kyns, takmarkaðrar LDLR-virkni, samhliða meðferðar með blóðfrumuskiljun fitupróteina og samhliða yfirstandandi meðferðar með blóðfitulækkandi lyfjum (statína, ezetímíbs og lómítapíðs).

Aðrar rannsóknir

Verkun evinacumabs hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til allt að 5 ára hefur verið áætluð með samþættum lyfjahvarfa/lyfhrifa líkönum og hermum (sjá kafla 5.2). Áætlað er að börn á aldrinum 6 mánaða til allt að 5 ára sem fá 15 mg/kg af evinacumabi á 4 vikna fresti fái svipaða eða meiri prósentubreytingu á LDL-kólesteróli í viku 24 en fullorðnir, en kúrfan verði flöt (plateau) við hærri raunþéttni LDL-kólesteróls í viku 24 en hjá fullorðnum.

Að auki liggja fyrir upplýsingar um 5 sjúklinga á aldrinum ≥1 til 5 ára með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun sem fengu meðferð með evinacumabi af mannúðarástæðum. Ávísaður skammtur var 15 mg/kg af evinacumabi á 4 vikna fresti, sá sami og notaður var hjá eldri börnum og fullorðnum. Gjöf evinacumabs sýndi klínískt mikilvæga lækkun LDL-kólesteróls sem var í samræmi við það sem sást hjá sjúklingum ≥ 5 ára í klínískum rannsóknum. Ávinningurinn var lækkun LDL-kólesteróls um 37,1% í viku 90 hjá öðrum, en hjá honum fækkaði plasmatökum meðan á meðferðartímabilinu stóð, lækkun um 43,1% kom fram í viku 72, um 66,3% í viku 62 , um 77,3% í viku 16 og um 75,0% í viku 12 í þeirri röð hjá hinum sjúklingunum. Fituhnútar hurfu algjörlega hjá þeim sjúklingi sem plasmatökum fækkaði hjá, eftir um það bil 1 ár af meðferð með evinacumabi.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.
Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfs eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfhrif

Frásog

Evinacumab er gefið sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun í bláæð. Samkvæmt lyfjahvarfalíkani þýðis var C_{max} ± staðalfrávik við lok innrennslis við jafnvægi 681 ± 185 mg/l hjá fullorðnum sjúklingum eftir gjöf 15 mg/kg skammts á 4 vikna fresti. Uppsöfnunarhlutfallið er um það bil 2. Meðallaggildi ± staðalfrávik við jafnvægi er 230 ± 81,3 mg/l hjá fullorðnum sjúklingum.

Dreifing

Dreifingarrúmmál við jafnvægi, áætlað með lyfjahvarfagreiningu á þýði hjá dæmigerðum einstaklingi sem vegur 72 kg var u.þ.b. 4,9 l hjá fullorðnum sjúklingum, sem bendir til þess að evinacumab dreifist aðallega um æðakerfið.

Umbrot

Sértækar rannsóknir á umbrotum voru ekki gerðar því evinacumab er prótein. Þar eð evinacumab er einstofna IgG4 mótefni í mönnum er búist við að það brotni niður í lítil peptíð og amínósýrur með efnasundrun á sama hátt og innrænt IgG.

Brotthvarf

Brotthvarf evinacumabs á sér stað með samhliða línulegum og ólínulegum ferlum. Við hærri þéttni á útskilnaður evinacumabs sér stað aðallega með ómettanlegum próteinsundrandi ferlum en við lægri þéttni er ólínulegur mettanlegur ANGPTL3 mark-miðlaður útskilnaður ríkjandi. Helmingunartími útskilnaðar er fall af þéttni evincumabs í sermi og er ekki fasti.

Eftir síðasta 15 mg/kg skammt í æð á 4 vikna fresti við jafnvægi er miðgildi tímans sem það tekur þéttni evinacumabs að minnka niður fyrir neðra greiningarmark (78 ng/ml) um það bil 21 vika.

Línulegt/ólínulegt samband

Vegna ólínulegrar úthreinsunar mældist aukning sem var rétt rúmlega skammtaháð með 4,3-faldri aukningu á flatarmáli undir blóðþéttniferli við jafnvægi ($AUC_{tau.ss}$) við þreföldun skammtastærðar úr 5 mg/kg í 15 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Lyfhrif evinacumabs við lækkun LDL-C eru óbein og þeim er miðlað með bindingu við ANGPTL3. Heildarþéttni ANGPTL3 eykst frá upphafsgildi við gjöf á evinacumabi og hættir að aukast þegar markmettun nálgast. Þegar markmettun er náð er ekki búist við að frekari aukning á þéttni evinacumabs leiði til frekari lækkunar á LDL-C.

Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahvarfagreining á þýði sem framkvæmd var á gögnum um 183 heilbrigða fullorðna þátttakendur og 139 sjúklinga með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun bendir til þess að eftirfarandi þættir hafi engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir evinacumabi: aldur (5 til 75 ár), kyn, þyngd (19,7 til 152 kg), kynþáttur. Blóðfrumuskiljun virtist ekki hafa umtalsverð áhrif á lyfjahvörf evinacumabs.

Börn
Alls fengu 14 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun evinacumab 15 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti. Lággildi við jafnvægi og hámarksþéttni var almennt á sama bili og hjá fullorðnum sjúklingum. Hámarksþéttni, $C_{max,}$ við jafnvægi var 566 ± 206 mg/l hjá sjúklingum á aldrinum 12 til <18 ára með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun.

Hjá sjúklingunum 20 sem voru á aldrinum 5 til 11 ára, með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun og sem fengu evinacumab 15 mg/kg í bláæð á 4 vikna fresti, var meðaltal (staðalfrávik) lággildis evinacumabs við jafnvægi, samkvæmt lyfjahvarfagreiningum þýðis 160 ± 57,6 mg/l og C_{max} við jafnvægi var að meðaltali (staðalfrávik) 419 ± 99,4 mg/l hjá sjúklingum á aldrinum 5 til 11 ára með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun.

Lyfjahvörf evinacumabs hjá börnum yngri en 5 ára með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun voru áætluð með framreikningsgreiningu sem byggðist á líkani. Þessi greining notaðist við lyfjahvarfalíkan fyrir hópa og hermingar sem byggðust á gögnum um það sem hafði áður komið fram hjá eldri börnum, unglingum og fullorðnum, ásamt ákveðnum forsendum um líffræðilegan þroska og lífeðlis- og meinafræðilegar aðstæður hjá yngri börnum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Áætlaður meðallágstyrkur við jafnvægi og meðaluppsöfnunarhlutfall hjá sjúklingum 6 mánaða til allt að 5 ára var lægri, en þó innan þeirra marka sem áætluð eru fyrir sjúklinga 5 ára og eldri. Áætlaður

meðalhámarksstyrkur við jafnvægi var 499±185 mg/l hjá sjúklingum 6 mánaða til allt að 2 ára og 513±179 mg/l hjá sjúklingum 2 ára til allt að 5 ára.

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er búist við að evinacumab skiljist út að ráði um nýru. Lággildi við jafnvægi var svipað hjá sjúklingum með lítillega eða miðlungsskerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er búist við að evinacumab skiljist út að ráði um lifur. Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar, þ.m.t. rannsóknir á eiturverkunum á ungviði benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Krabbameinsvaldandi áhrif og stökkbreytandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrifum evinacumabs. Ekki er búist við að einstofna mótefni breyti DNA eða litningum.

Eiturverkanir á æxlun

Engin áhrif sáust á staðgöngumerki um frjósemi í karl- og kvenæxlunarfærum í 6 mánaða rannsókn á langtíma eiturverkunum á kynþroska krabbaloðöpum (cynomolgus monkeys). Í æxlunarrannsóknum á dýrum var evinacumab gefið ungafullum kanínum undir húð á 3 daga fresti frá meðgöngudegi 7 til meðgöngudags 19 meðan á líffæramyndun stóð. Eiturverkanir á móður (ótímabær ungadauði, fósturmissir og/eða ótímabært got) kom fram við alla skammta og fósturgallar (vanskapanir í mjúkvefjum og beinagrind) komu fram við alla skammta nema þann minnsta (1 mg/kg). Meðalgildi altækrar útsetningar á meðgöngutíma hjá kanínum var minni en sú sem mældist við stærsta ráðlagðan skammt hjá mönnum (MRHD), 15 mg/kg á 4 vikna fresti. Þar eð lípíðsnið kanína er umtalsvert öðruvísi en hjá mönnum, einkum á meðgöngu, er klínísk þýðing þessara niðurstaðna óvís.

Það hafði engin áhrif á fósturþroska að gefa rottum evinacumab undir húð á 3 daga fresti frá meðgöngudegi 6 til meðgöngudags 18 meðan á líffæramyndun stóð. Meðalgildi altækrar útsetningar á meðgöngutíma hjá rottum var minna en það sem mældist við stærsta ráðlagðan skammt hjá mönnum (MRHD), 15 mg/kg á 4 vikna fresti.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Prólín
Arginín hýdróklóríð
Histidín hýdróklóríð einhýdrat
Pólýsorbat 80
Histidín
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda lyfi þessu saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

4 ár

Eftir þynningu

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er það á ábyrgð notandans að fara eftir leiðbeiningum um geymslutíma og geymsluaðstæður meðan á notkun stendur og áður en það er notað.

Ef þynnta lausnin er ekki gefin strax má geyma hana tímabundið annaðhvort:

- í kæli við 2ºC til 8ºC ekki lengur en í 24 klst. frá því innrennslislausnin er undirbúin þar til innrennsli lýkur

eða

- við stofuhita allt að 25ºC ekki lengur en í 6 klst. frá því innrennslislausnin er undirbúin þar til innrennsli lýkur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Óopnað hettuglas

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Má ekki frjósa.
Má ekki hrista.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

2,3 ml þykknis í 3 ml hettuglasi úr tæru gleri af gerð 1 með gráum húðuðum klórbútýl tappa og innsiglishettu með smelluloki sem inniheldur 345 mg af evinacumabi.
Pakkning með 1 hettuglasi.

8 ml þykkni í 20 ml hettuglasi úr glæru gleri af gerð 1 með gráum húðuðum klórbútýl tappa og innsiglishettu og smelluloki sem inniheldur 1.200 mg af evinacumabi.
Pakkning með 1 hettuglasi.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur lausnar

Evkeeza hettuglas er eingöngu einnota. Við undirbúning og blöndun á að vinna með smitgát.

- Skoðið hvort lyfið sé skýjað, með litabreytingum eða inniheldur agnir áður en það er gefið.
- Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, með litabreytingum eða inniheldur agnir.
- Hettuglasið má ekki hrista.
- Dragið nauðsynlegt magn af evinacumabi úr hettuglasinu/glösunum miðað við líkamsþyngd sjúklingsins og flytjið yfir í innrennslispoka til gjafar í bláæð sem inniheldur natríumklórið 9 mg/ml (0,9%) eða glúkósa 50 mg/ml (5%) fyrir innrennsli. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa pokanum varlega.
- Lokastyrkur þynntu lausnarinnar á að vera á bilinu 0,5 mg/ml til 20 mg/ml.

- Lausnina má hvorki frysta né hrista.
- Fleygið því sem kann að vera afgangs í hettuglasinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júní 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá Viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á henni sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	**Tímamörk**
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Svo að hægt sé að meta útkomu langtímaöryggis hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun (HoFH) sem fá meðferð með evinacumabi sem og tíðni og útkomu þungunar hjá kvenkyns sjúklingum með HoFH sem fá meðferð með evinacumabi og til að meta æðakölkunarferlið hjá sjúklingum með HoFH sem fá meðferð með evinacumabi og fara í myndgreiningu á hjarta, skal markaðsleyfishafinn framkvæma og skila niðurstöðum rannsóknar á grunni upplýsinga úr skrá um sjúklinga með HoFH.	Skila ber rannsóknarskýrslum árlega með árlegu endurmati.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Evkeeza 150 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
evinacumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 150 mg af evinacumabi.
Eitt hettuglas með 2,3 ml af þykkni inniheldur 345 mg af evinacumabi.
Eitt hettuglas með 8 ml af þykkni inniheldur 1.200 mg af evinacumabi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: prólín, arginín hýdróklóríð, histidín, histidín hýdróklóríð einhýdrat, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

345 mg/2,3 ml
1.200 mg/8 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Einnota.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Má ekki frjósa.
Má ekki hrista.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Evkeeza 150 mg/ml sæft þykkni
evinacumab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

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

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Evkeeza 150 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
evinacumab

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Evkeeza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Evkeeza
3. Hvernig á að gefa Evkeeza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Evkeeza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Evkeeza og við hverju það er notað

Upplýsingar um Evkeeza
Evkeeza inniheldur virka efnið evinacumab. Það er tegund af lyfi sem nefnist einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bindast öðrum efnum í líkamanum.

Við hverju Evkeeza er notað
Evkeeza er notað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum 6 mánaða og eldri með mjög hátt kólesteról sem orsakast af ástandi sem nefnist arfhrein ættgeng kólesterólhækkun. Evkeeza er notað ásamt fitusnauðu mataræði og öðrum lyfjum til að ná kólesterólgildi niður.

Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun er ættgeng og erfist venjulega frá bæði föður og móður.

Fólk með þetta ástand er með gríðarlega hátt gildi LDL-kólesteróls („slæmt kólesteról“) frá fæðingu. Svo hátt gildi getur leitt til hjartaáfalla, hjartalokusjúkdóms eða annarra vandamála frá unga aldri.

Hvernig virkar Evkeeza?
Evinacumab, virka efnið í Evkeeza, binst próteini í líkamanum sem nefnist ANGPTL3 og hamlar áhrifum þess. ANGPTL3 á þátt í að stýra framleiðslu kólesteróls og þegar áhrifum þess er hamlað minnkar framleiðsla á kólesteróli. Þannig getur Evkeeza lækkað LDL-kólesteról í blóði og þar með fyrirbyggt vandamál sem hátt gildi LDL-kólesteróls veldur.

2. Áður en byrjað er að gefa Evkeeza

Ekki skal gefa Evkeeza:
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir evinacumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Evkeeza er gefið.

Verið á varðbergi gagnvart alvarlegum aukaverkunum
Evkeeza getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.
- Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita af alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Einkennin eru talin upp undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

Börn
Ekki er mælt með Evkeeza fyrir börn undir 6 mánaða aldri því enn liggja ekki fyrir nægar upplýsingar um notkun þess hjá þeim sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Evkeeza
Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og getnaðarvörn
Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.
- Evkeeza getur skaðað ófætt barn.
- Láttu lækninn vita strax ef þú verður þunguð á meðan þú færð meðferð með Evkeeza.

Konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn til að fyrirbyggja þungun.
- notaðu örugga getnaðarvörn meðan þú færð meðferð með Evkeeza og
- notaðu örugga getnaðarvörn í a.m.k. 5 mánuði eftir síðsta skammt af Evkeeza.

Leitaðu ráða hjá lækninum um hvaða getnaðarvörn henti þér best á þessu tímabili.

Brjóstagjöf
- Leitaðu ráða hjá lækninum áður en þér er gefið þetta lyf ef þú ert með barn á brjósti eða hefur það í hyggju.
- Ekki er vitað hvort Evkeeza skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla
Mögulegt er að Evkeeza geti valdið sundli og þreytu og haft áhrif á getu þína til að hjóla, aka, eða nota vélar eða tæki. Ef þér finnst þú verða fyrir áhrifum áttu ekki að hjóla, aka eða nota vélar eða tæki og þú átt að láta lækninn vita af því (sjá kafla 4).

Evkeeza inniheldur prólín
Lyfið inniheldur 30 mg af prólíni í hverjum ml. Prólín getur verið skaðlegt fyrir sjúklinga með prólínhækkun í blóði sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem prólín safnast fyrir í líkamanum. Þeir sem eru með prólínhækkun í blóði mega ekki nota lyfið nema að ráði læknis. Þetta á við um bæði börn og fullorðna.

Evkeeza inniheldur pólýsorbat 80
Lyfið inniheldur 1 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segðu lækninum frá því ef þú eða barnið þitt er með eitthvert þekkt ofnæmi.

3. Hvernig á að gefa Evkeeza

Hve mikið á að gefa af Evkeeza
Læknirinn metur hversu mikið eigi að gefa þér af lyfinu. Magnið fer eftir líkamsþyngd þinni.
- Ráðlagður skammtur er 15 milligrömm fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar.
- Þér verður gefið lyfið á u.þ.b. einu sinni í mánuði.

Hvernig á að gefa Evkeeza
Venjulega gefur læknir eða hjúkrunarfræðingur Evkeeza. Það er gefið sem dreypi í bláæð („innrennsli í bláæð“) á 60 mínútum.

Ef þú missir af skammti af Evkeeza
Ef þú hefur misst af tíma þar sem þú áttir að fá Evkeeza, hafðu þá tal af lækninum eða hjúkrunarfræðingnum eins fljótt og hægt er.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita strax ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra ofnæmisviðbragða (bráðaofnæmi/bráðaofnæmiskast). Dreypið verður strax stöðvað og þú þarft mögulega að taka önnur lyf til stjórn náist á viðbrögðunum:
- bólga – einkum í vörum, tungu eða hálsi, sem veldur erfiðleikum við að kyngja eða anda
- öndunarerfiðleikar eða blásturshljóð
- sundl- eða yfirliðstilfinning
- útbrot, ofsakláði
- kláði.

Aðrar aukaverkanir
Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna aukaverkana:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- kvefeinkenni svo sem nefrennsli (nefkoksbólga).

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- sundl
- særindi í hálsi eða skútabólga (sýking í efri hluta öndunarfæra)
- ógleði
- magaverkir
- hægðatregða
- bakverkir
- verkir í höndum eða fótum (verkir í útlimum)
- flensueinkenni
- þreyta eða slen (þróttleysi)
- innrennslisviðbragð svo sem kláði á stungustað þegar innrennslið er gefið.

Viðbótaraukaverkanir hjá börnum á aldrinum 5 til 11 ára

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- þreyta.

Tilkynning aukaverkana
Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Evkeeza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa. Má ekki hrista.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Ekki skal nota lyfið ef ef þú tekur eftir að það sé skýjað, aflitað eða inniheldur agnir.

Ekki geyma afgang af innrennslislausninni til síðari nota. Ekki má endurnýta afgang af innrennslislausninni heldur skal honum fargað í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Evkeeza inniheldur
- Virka innihaldsefnið er evinacumab.

Í 1 ml af innrennslisþykkni, lausn eru 150 mg af evinacumabi.

Í einu hettuglasi eru annaðhvort 345 mg af evinacumabi í 2,3 ml þykknis eða 1.200 mg af evinacumabi í 8 ml þykknis.

- Önnur innihaldsefni eru prólín, arginín hýdróklóríð, histidín hýdróklóríð einhýdrat, pólýsorbat 80, histidín og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Evkeeza og pakkningastærðir
Evkeeza innrennslisþykkni, lausn er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða fölgul lausn.

Það er fáanlegt í pakkningum sem innihalda annaðhvort 1 hettuglas úr gleri með 2,3 ml af þykkni eða 1 hettuglas úr gleri með 8 ml af þykkni.

Markaðsleyfishafi
Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlin
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, 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: + 33 185 65 37 61 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í <mánuður ár>.
Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu

---

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Notkunarleiðbeiningar

Undirbúningur lausnar
Evkeeza hettuglas er eingöngu einnota. Við undirbúning og blöndun á að vinna með smitgát.
- Skoðið hvort lyfið sé skýjað, með litabreytingum eða inniheldur agnir áður en það er gefið.
- Fargið hettuglasinu ef lausnin er skýjuð, með litabreytingum eða inniheldur agnir.
- Hettuglasið má ekki hrista.
- Dragið nauðsynlegt magn af evinacumabi úr hettuglasinu/glösunum miðað við líkamsþyngd sjúklingsins og flytjið yfir í innrennslispoka til gjafar í bláæð sem inniheldur natríumklórið 9 mg/ml (0,9%) eða glúkósa 50 mg/ml (5%) fyrir innrennsli. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa pokanum varlega.
- Lokastyrkur þynntu lausnarinnar á að vera á bilinu 0,5 mg/ml til 20 mg/ml.
- Lausnina má hvorki frysta né hrista.
- Fleygið því sem kann að vera afgangs í hettuglasinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Eftir þynningu
Þynntu lausnina ber að gefa strax eftir að hún hefur verið undirbúin. Ef þynnta lausnin er ekki gefin strax má geyma hana tímabundið annaðhvort:

- í kæli við 2ºC til 8ºC ekki lengur en í 24 klst. frá því innrennslislausnin er undirbúin þar til innrennsli lýkur

eða
- við stofuhita allt að 25ºC ekki lengur en í 6 klst. frá því innrennslislausnin er undirbúin þar til innrennsli lýkur.

Lyfjagjöf
- Ef lausnin hefur verið geymd í kæli, látið hana ná stofuhita (allt að 25°C) áður en hún er gefin.
- Gefa skal evinacumab á 60 mínútum með innrennsli í bláæð með innrennslisslöngu með sæfðri 0,2 µm til 5 µm síu sem er innbyggð í slönguna eða áfest. Gefið ekki evinacumab sem hleðsluskammt eða stakan skammt í bláæð.

- Blandið ekki öðrum lyfjum saman við evinacumab né gefið slík lyf samhliða með sömu innrennslisslöngu.

Hægja má á innrennslinu, gera hlé eða stöðva það ef sjúklingurinn sýnir merki aukaverkana, þ.m.t. innrennslistengd einkenni.