

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Evkeeza 150 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 150 mg evinakumab.

Et hetteglass med 2,3 ml konsentrat inneholder 345 mg evinakumab.

Et hetteglass med 8 ml konsentrat inneholder 1 200 mg evinakumab.

Evinakumab er produsert i ovarieceller hos kinesisk hamster (CHO) ved rekombinert DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Klar til svakt opaliserende, fargeløs til blekgul steril oppløsning med pH på 6,0 og osmolalitet på ca. 500 mmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Evkeeza er indisert som et supplement til diett og andre terapier som senker LDL-kolesterol (low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-K)) ved behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 6 måneder og eldre, med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Før oppstart av behandling med evinakumab skal pasienten være på et optimalt LDL-kolesterol senkende regime.

Behandling med evinakumab skal initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av lipidsykdommer.

Dosering

Den anbefalte dosen er 15 mg/kg kroppsvekt (kv) administrert via intravenøs infusjon over 60 minutter én gang per måned (hver 4. uke).

Hvis det hoppes over en dose, skal den administreres så fort som mulig. Deretter skal behandling med evinakumab planlegges en måned fra datoen for siste dose.

Infusjonshastigheten kan senkes, avbrytes eller avsluttes hvis pasienten utvikler tegn på bivirkninger, inkludert infusjonsrelaterte symptomer.

Evkeeza kan administreres uten hensyn til lipoproteinaferese.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pediatriske pasienter mellom 6 måneder og 17 år (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Sikkerhet og effekt av Evkeeza hos barn under 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Evkeeza skal kun brukes til intravenøs infusjon.

Administrasjon

- Hvis oppløsningen er satt i kjøleskap, skal den nå romtemperatur (inntil 25 °C) før administrering.
- Evinakumab skal administreres over 60 minutter ved intravenøs infusjon gjennom en intravenøs slang som inneholder et sterilt in-line- eller påkoblingsbart 0,2 mikron til 5 mikron filter. Ikke administrer evinakumab som et intravenøst støt eller bolus.
- Ikke bland andre legemidler med evinakumab eller administrer samtidig via samme infusjonsslange.

Infusjonshastigheten kan senkes, avbrytes eller avsluttes hvis pasienten utvikler tegn på bivirkninger, inkludert infusjonsrelaterte symptomer.

For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhets- og infusjonsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, og infusjonsreaksjoner har blitt rapportert med evinakumab (se pkt. 4.8). Hvis det oppstår tegn eller symptomer på alvorlige overfølsomhets- eller

alvorlige infusjonsreaksjoner, avbryt behandling med evinakumab, behandle i henhold til standardbehandling, og hold pasienten under oppsyn til tegn og symptomer avtar.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 30 mg prolin i hver ml. Prolin kan være skadelig for pasienter med hyperprolinemi type I eller type II.

Dette legemidlet inneholder 1 mg polysorbat 80 i hver ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Ingen interaksjonsmekanismer mellom evinakumab og andre lipidsenkende legemidler har blitt observert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon under behandling med evinakumab og i minst 5 måneder etter den siste dosen med evinakumab.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av evinakumab hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Det er påvist at humane IgG-antistoffer krysser placentabarrieren, det er derfor mulig at evinakumab kan overføres fra moren til fosteret under utvikling. Evinakumab kan forårsake fosterskader når det blir administrert til en gravid kvinne og er ikke anbefalt under graviditet og til fertile kvinner som ikke bruker effektiv prevensjon, med mindre forventede fordeler for pasienten oppveier potensiell risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om evinakumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at humant IgG utskilles i brystmelk i løpet av de første dagene etter fødselen, og avtar til lave konsentrasjoner like etterpå. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Hvis det er klinisk nødvendig, kan Evkeeza etterpå brukes under amming.

Fertilitet

Ingen humane data angående effekten av evinakumab på fertilitet er tilgjengelige. Studier på dyr indikerer ingen skadelige effekter med hensyn til mannlig og kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Evkeeza kan ha en liten påvirkning på evnen til å sykle, kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet, utmattelse og asteni kan forekomme etter administrering av Evkeeza (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkningene er nasofaryngitt (13,7 %), influensalignende sykdom (7,7 %), svimmelhet (6,0 %), ryggsmertor (5,1 %) og kvalme (5,1 %). Den mest alvorlige bivirkningen er anafylaksi (0,9 %).

Bivirkningstabell

Tabell 1 lister forekomst av bivirkninger i de kliniske studiene av evinakumab-behandling, som omfattet 137 behandlede pasienter (117 voksne og unge pasienter med HoFH og vedvarende hyperkolesterolemi fra sammenslåtte kontrollerte kliniske studier og 20 pediatriske pasienter i alderen >5 til 11 år med HoFH fra studie R1500-CL-17100). Bivirkningene er presentert etter organklasser (SOC) og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger

MedDRA organklasser	Foretrukket term	Frekvenskategorier
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	Svært vanlige
	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Rinoré	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige
	Magesmerter	Vanlige
	Forstoppelse	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	Vanlige
	Smerter i armer og ben	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue*	Svært vanlige
	Influensalignende sykdom	Vanlige
	Asteni	Vanlige
	Infusjonsrelatert reaksjon	Vanlige
	Reaksjoner på infusjonsstedet	Vanlige

*Se seksjon for pediatrisk populasjon nedenfor

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner

Anafylaksi ble rapportert hos 1 (0,9 %) pasient behandlet med evinakumab (se pkt. 4.4).

Infusjonsreaksjoner

Infusjonsreaksjoner (f.eks. pruritus på infusjonsstedet) ble rapportert hos 9 (7,7 %) pasienter behandlet med evinakumab og hos 2 (3,7 %) pasienter behandlet med placebo.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos 14 ungdomspasienter med HoFH i alderen 12 til 17 år behandlet med evinakumab 15 mg/kg i.v. hver 4. uke samsvarte med sikkerhetsprofilen til voksne pasienter med HoFH.

Sikkerheten til evinakumab ble evaluert hos 20 pediatriske pasienter fra >5 til 11 år.

Sikkerhetsprofilen til evinakumab som ble observert hos disse pasientene stemte overens med sikkerhetsprofilen som ble observert hos voksne og unge pasienter i alderen 12 år eller eldre, med den ekstra bivirkningen utmattelse. Utmattelse ble meldt om hos 3 (15 %) pasienter (Se pkt. 5.1).

Data er tilgjengelige for 5 pasienter i alderen ≥ 1 til 5 år behandlet med evinakumab via utvidet tilgang (compassionate use). Behandlingsvarigheten var mellom 12 uker og 90 uker. Basert på mottatte sikkerhetsdata, har ingen nye sikkerhetsbekymringer blitt identifisert (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen bestemt behandling for overdosering med evinakumab. I tilfelle av overdosering skal pasienten behandles symptomatisk og støttetiltak igangsettes etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre lipidmodifiserende midler, ATCkode: C10AX17

Virkningsmekanisme

Evinakumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff, som spesifikt binder seg til og hemmer ANGPTL3. ANGPTL3 er et medlem av den angiopoietin-lignende proteinfamilien som primært uttrykkes i leveren og spiller en rolle for regulering av lipidmetabolismen ved å hemme lipoproteinlipase (LPL) og endotelial lipase (EL).

Evinakumab-blokkering av ANGPTL3 senker TG og HDL-K ved å frigjøre henholdsvis LPL- og EL-aktiviteter fra ANGPTL3-hemming. Evinakumab reduserer LDL-K uavhengig av tilstedeværelse av LDL-reseptor (LDLR) ved å fremme prosessering av lipoproteiner med meget lav tetthet (VLDL) og clearance av VLDL-rester oppstrøms for LDL-dannelse via EL-avhengig mekanisme.

Klinisk effekt og sikkerhet

Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)

Studien ELIPSE-HoFH

Dette var en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie som evaluerte sikkerhet og effekt av evinakumab sammenlignet med placebo hos 65 pasienter med HoFH. Studien besto av en dobbeltblind behandlingsperiode på 24 uker og en åpen behandlingsperiode på 24 uker. I den dobbeltblinde behandlingsperioden ble 43 pasienter randomisert til å motta evinakumab 15 mg/kg i.v. hver 4 uke og 22 pasienter fikk placebo. Pasientene hadde bakgrunn fra andre lipidsenkende behandlinger (f.eks. statiner, ezetimib, PCSK9-hemmende antistoffer, lomitapid og lipoprotein-aferease). HoFH-diagnosen ble fastslått via genetisk testing eller tilstedeværelse av følgende kliniske kriterier: en tidligere ubehandlet TC > 500 mg/dl (13 mmol/l) sammen med enten xantom før 10 års alder eller tegn på TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) hos begge foreldre. Pasienter ble inkludert i studien uavhengig av mutasjonsstatus. Pasienter ble definert som å ha null/null- eller negativ/negativ-varianter hvis variasjonene førte til liten eller ingen resterende LDLR-funksjon. Null/null-varianter ble definert som å ha < 15 % LDLR-funksjon basert på *in vitro* analyser, og negativ/negativ-varianter ble definert som å ha premature stopp-kodoner, skjøtestedsvariasjoner, rammeskift, innsetting/sletting-variasjoner eller kopinummer-variasjoner. I denne studien hadde 32,3 % (21 av 65) av pasientene null/null-varianter og 18,5 % (12 av 65) av pasientene negativ/negativ-varianter.

Gjennomsnittlig LDL-K ved baseline var 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l), og i undergruppen av pasienter med null/null-varianter var den 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l), og med negativ/negativ varianter var den 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). Ved baseline var 93,8 % av pasientene på statiner, 75,4 % på ezetimib,

76,9 % på PCSK9-hemmende antistoffer, 21,5 % på lomitapid, og 33,8 % fikk lipoprotein-aferese. Gjennomsnittsalder ved baseline var 42 år (område 12 til 75) med 12,3 % $\geq$ 65 år; 53,8 % kvinner, 73,8 % hvite, 15,4 % asiater, 3,1 % svarte og 7,7 % annet eller ikke rapportert.

Endepunkt for primæreffekt var prosentendring for LDL-K fra baseline til uke 24. Ved uke 24 var LS gjennomsnittlig behandlingsdifferanse mellom evinakumab og placebo i gjennomsnittlig prosentendring for LDL-K fra baseline, -49,0 % (95 % KI: -65,0 % til -33,1 %; $p < 0,0001$). For effektresultater se tabell 2.

Tabell 2: Effekt av evinakumab på lipidparametre hos pasienter med HoFH i studien ELIPSE-HoFH

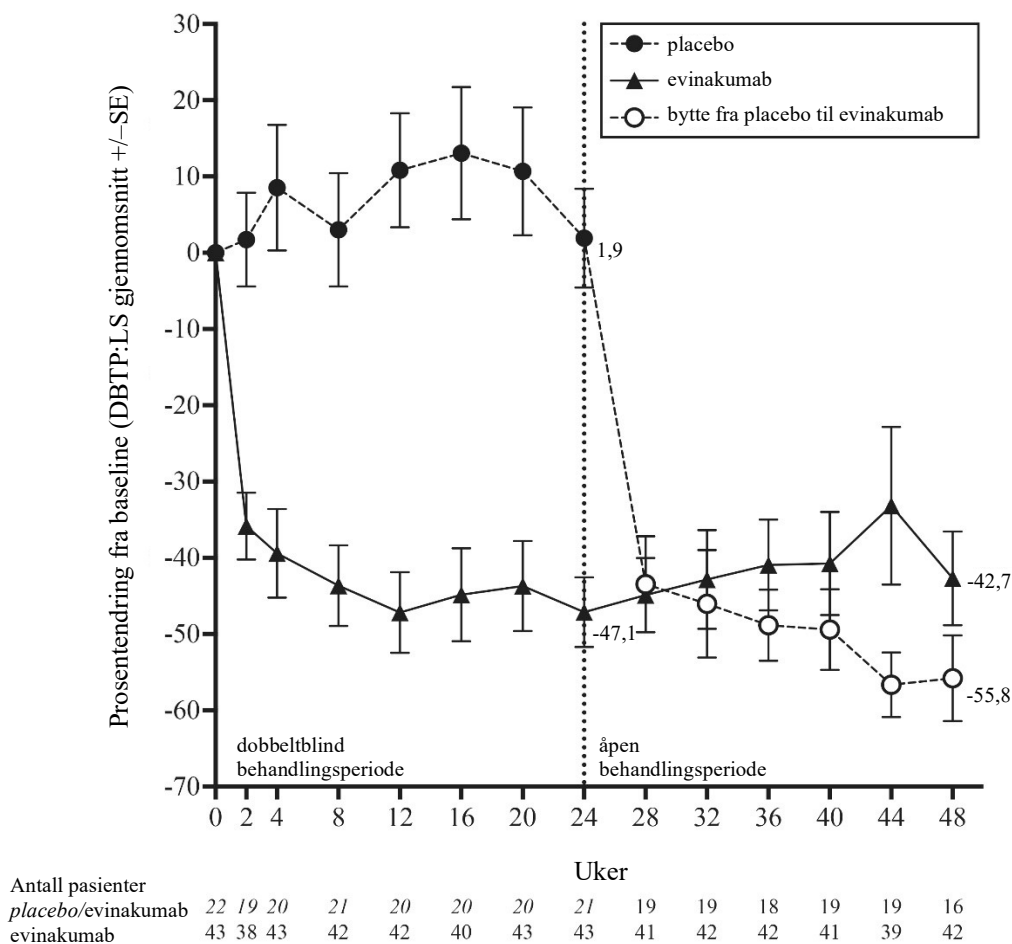
	Baseline (gjennomsnitt), mmol/l (N = 65)	LS gjennomsnittlig prosentvis endring eller endring fra baseline i uke 24		Differanse fra placebo (95 % KI)	P-verdi
		evinakumab (N = 43)	placebo (N = 22)		
LDL-K (prosentendring)	6,6	-47,1 %	+1,9 %	-49 % (-65,0 til -33,1)	< 0,0001
LDL-K (absolutt endring) (mmol/l)	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-K	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-K^b	1,2	-29,6 %	+0,8 %	-	-

^anominell p-verdi siden TG ikke er et sentralt sekundært endepunkt

^bResultater for gjennomsnittlig prosentendring i uke 24 er presentert basert på reell behandling mottatt i sikkerhetspopulasjonen (evinakumab, n=44; placebo, n=20); det er ingen formell statistisk testing i sikkerhetspopulasjonen

Etter dobbeltblind behandlingsperiode mottok 64 av de 65 randomiserte pasientene som ble med i den åpne behandlingsperioden, evinakumab. Gjennomsnittlig prosentendring for LDL-K fra baseline til uke 48 varierte fra -42,7 % til -55,8 %. Figur 1 viser gjennomsnittlig prosentendring for LDL-K fra baseline for dobbeltblind behandlingsperiode og observert gjennomsnittlig prosentendring for åpen behandlingsperiode for alle pasienter som var på evinakumab eller placebo under dobbeltblind behandlingsperiode.

Figur 1: Beregnet gjennomsnittlig prosentendring for LDL-K LS fra baseline over tid til uke 24, og observert gjennomsnittlig prosentendring fra uke 28 til uke 48 i studien ELIPSE-HoFH



Ved uke 24 var den observerte reduksjonen i LDL-K med evinakumab lik for de predefinerte undergruppene, deriblant alder, kjønn, null/null- eller negativ/negativ-varianter, samt samtidig behandling med lipoprotein-afereose og samtidig lipidsenkende legemidler i bakgrunnen (statiner, exemtimib, PCSK9-hemmende antistoffer og lomitapid). Effekten av evinakumab på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet har ikke blitt fastslått.

Studien ELIPSE-OLE

Dette var en multisenter-, åpen forlengelsesstudie. Data tilgjengelig fra 86 av 116 pasienter med HoFH ved 24 uker en 43,6 % reduksjon i LDL-K etter evinakumab-behandling 15 mg/kg i.v. hver 4. uke i tillegg til andre lipidsenkende behandlinger (f.eks. statiner, ezetimib, PCSK9-hemmende antistoffer, lomitapid og lipoprotein-afereose). Reduksjoner fra baseline ved LDL-K var konsekvente ved 48 og 96 uker; gjennomsnittsprosentsendringen fra baseline ved kalkulert LDL-K ved 48 uker (n=95) var -43,9 %, og ved 96 uker (n=63) var den -37,2 %. Pasienter ble inkludert i studien uavhengig av mutasjonsstatus, inkludert pasienter med null/null eller negativ/negativ-varianter.

Pediatrik populasjon

ELIPSE-HoFH

I ELIPSE-HoFH mottok 1 ungdomspasient 15 mg/kg i.v. evinakumab hver 4. uke, og 1 ungdomspasient mottok placebo som et tillegg til andre lipidsenkende behandlinger (f.eks. statiner, ezetimib, PCSK9-hemmende antistoffer og lipoprotein-afereose). Begge ungdomspasientene hadde

null/null-varianter i LDLR. I uke 24 var prosentendringen for LDL-K med evinakumab -73,3 % og med placebo +60 %.

ELIPSE-OLE

I ELIPSE-OLE mottok 14 ungdomspasienter 15 mg/kg i.v. evinakumab hver 4. uke som et tillegg til andre lipidsenkende behandlinger (f.eks. statiner, ezetimib, PCSK9-hemmende antistoffer og lipoprotein-afereose). To pasienter ble med etter fullføring av ELIPSE-HoFH-studien, og 12 pasienter var evinakumab-naive. Gjennomsnittlig baseline LDL-K hos disse ungdomspasientene var 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Gjennomsnittsalder var 14,4 år (område: 12 til 17 år) med 64,3 % menn og 35,7 % kvinner. Ved baseline var alle pasientene på et statin, 71,4 % på ezetimib, 42,9 % på PCSK9-hemmende antistoffer og 64,3 % mottok lipoprotein-afereose. 4 (28,6 %) av pasientene hadde null/null-varianter, og 4 (28,6 %) av pasientene hadde negativ/negativ-varianter for LDLR-mutasjoner. I uke 24 var prosentendringen for LDL-K med evinakumab -55,4 % (n=12).

Studie R1500-CL-17100

Dette var en multisenter, tredelt, enarmet, åpen studie som evaluerer effekten, sikkerheten og tolerabiliteten av evinakumab hos pediatriske pasienter i alderen ≥ 5 til 11 år med HoFH. Studien besto av tre deler: Del A, del B og del C. Del A var en enkeltdose, åpen studie for å vurdere sikkerhet, PK og PD av evinakumab 15 mg/kg i.v. hos 6 pasienter med HoFH etterfulgt av en 16-ukers observasjonsperiode for å bestemme dosen for resten av studien. Del B var en enkeltarmet, 24-ukers, åpen behandlingsperiode som evaluerte effekt og sikkerhet av evinakumab 15 mg/kg i.v. hver 4. uke hos 14 pasienter med HoFH. Del C var en forlengelsesstudie fra del A og del B som evaluerte langtidssikkerhet av evinakumab 15 mg/kg i.v. hver 4. uke hos 20 pasienter med HoFH. Den består av en 48-ukers behandlingsperiode og en 24-ukers oppfølgingsperiode (pågående). Pasienter i del C kom inn direkte fra del A eller del B.

Pasientene gikk på en hvilken som helst kombinasjon av lipidsenkende behandlinger, inkludert maksimalt tolererte statiner, ezetimib, lomitapid og lipoproteinaferese.

Diagnosen HoFH ble bestemt ved genetisk testing eller ved tilstedeværelse av følgende kliniske kriterier: historie med ubehandlet total kolesterol (TC) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) og TG $< 7,8$ mmol/l (< 690 mg/dl) OG enten sen xantom før 10 år eller tegn på TC $> 6,47$ mmol/l (> 250 mg/dl) hos begge foreldre; LDL-K $> 3,36$ mmol/l (> 130 mg/dl); kroppsvekt ≥ 15 kg.

Samlet sett, for pasienter i del A og del B, var gjennomsnittlig LDL-K ved baseline 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). Ved baseline var 90 % av pasientene på statiner, 95 % var på ezetimib og 60 % fikk lipoproteinaferese.

Gjennomsnittsalderen ved baseline var 9,0 år (område ≥ 5 til < 12); 40 % menn og 60 % kvinner; 70 % hvit, 5 % svart, 10 % asiatisk, 5 % amerikansk indianer eller innfødt i Alaska, og 10 % annet. Gjennomsnittlig kroppsvekt var 37,9 kg, og kroppsmasseindeks (BMI) var 18,8 kg/m².

I del B var det primære effektendepunktet prosentvis endring i beregnet LDL-K fra baseline til uke 24. Ved uke 24 var gjennomsnittlig prosentvis endring i beregnet LDL-K fra baseline -48,3 % (95 % konfidensintervall: -68,8 % til -27,8 %). For effektresultater, se tabell 3.

Tabell 3: Lipidparametre hos pediatriske pasienter (≥ 5 til 11 år) med HoFH på andre lipidsenkende behandlinger i uke 24

	LDL-K	ApoB	Ikke-HDL-K	TC	Lp(a)
Baseline (gjennomsnitt) (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 mmol/l
Prosentvis endring fra baseline (95 % KI)	-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)

Ved uke 24 var reduksjonen i LDL-K med evinakumab lik på tvers av baseline-karakteristikker, inkludert alder, kjønn, begrenset LDLR-aktivitet, samtidig behandling med lipoproteinaferese og samtidige bakgrunns lipidsenkende legemidler (statiner, ezetimib og lomitapid).

Andre undersøkelser

Effektiviteten av evinakumab for pediatriske pasienter i alderen 6 måneder til under 5 år har blitt anslått basert på integrerte PK-/PD-modeller og -simuleringer (se pkt. 5.2). Pediatriske pasienter i alderen 6 måneder til under 5 år som mottar 15 mg/kg evinakumab hver 4. uke anslås å oppleve en lignende eller høyere størrelsesorden av prosentendring i LDL-C ved uke 24, sammenlignet med voksne med et høydepunkt ved høyere absolutt LDL-C konsentrasjoner ved uke 24.

I tillegg er data tilgjengelige for 5 pasienter ≥ 1 til 5 år gamle med HoFH som mottok evinakumab via utvidet tilgang (compassionate use). Den foreskrevne dosen var 15 mg/kg evinakumab hver 4. uke, den samme som ble brukt for eldre barn og voksne. Administrasjon av evinakumab viste en meningsfylt reduksjon av LDL-C konsekvent med den observert i pasienter ≥ 5 år gamle i kliniske studier. Fordelene inkluderte en reduksjon i LDL-C på 37,1 % ved uke 90 hos én av pasientene der plasmaferesefrekvens ble redusert under behandlingsperioden og reduksjoner på 43,1 % ved uke 72, 66,3 % ved uke 62, 77,3 % ved uke 16 og henholdsvis 75,0 % ved uke 12 hos andre pasienter. Xantomer fullstendig løst hos pasienten der plasmaferesefrekvens ble redusert, etter omtrent 1 år behandling med evinakumab.

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Evinakumab blir administrert intravenøst til pasienter med HoFH. Basert på populasjons-PK-modellering er gjennomsnittlig $\pm$ SD Cmax ved slutten av infusjonen ved steady-state 681 ± 185 mg/l hos voksne pasienter etter en dose på 15 mg/kg hver 4. uke. Akkumuleringsforholdet er ca. 2. Gjennomsnittlig $\pm$ SD steady-state trough-konsentrasjon er $230 \pm 81,3$ mg/l hos voksne pasienter.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet i steady state estimert av populasjons PK-analyse for et typisk individ som veier 72 kg, var omtrent 4,9 l hos voksne pasienter, noe som indikerer at evinakumab primært distribueres i det vaskulære system.

Biotransformasjon

Spesifikke metabolismestudier ble ikke utført, da evinakumab er et protein. Som humant monoklonalt IgG4-antistoff er evinakumab forventet å brytes ned til små peptider og aminosyrer via katabolske baner på samme måte som endogen IgG.

Eliminasjon

Evinakumab-eliminering medieres via parallelle lineære og ikke-lineære baner. Ved høyere konsentrasjoner finner evinakumab-eliminering primært sted gjennom en ikke-mettbar, proteolytisk bane, mens det ved lavere konsentrasjoner er ikke-lineær, mettbart ANGPTL3 målmediert eliminering som dominerer. Elimineringshalveringstid er en funksjon av evinakumab-konsentrasjoner i serum og ikke en konstant.

Etter siste dose på 15 mg/kg i.v. hver 4. uke ved steady-state er median tid for at evinakumab-konsentrasjoner skal synke under nedre deteksjonsgrense (78 ng/ml) ved omtrent 21 uker.

Linearitet/ikke-linearitet

På grunn av ikke-lineær clearance ble det observert en litt større enn doseproporsjonal økning, med en 4,3-ganger økning i areal under kurven for konsentrasjonstid ved steady-state (AUC_{tau}) for en 3-ganger doseøkning fra 5 mg/kg til 15 mg/kg i.v. hver 4. uke.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Farmakodynamisk effekt av evinakumab ved senking av LDL-K er indirekte, og mediert gjennom binding til ANGPTL3. Konsentrasjon av total ANGPTL3 øker fra baseline ved administrering av evinakumab, og økningen flater ut når ønsket metningsnivå nærmer seg. Når målet er mettet, er ikke videre økning av evinakumab-konsentrasjoner forventet å føre til ytterligere LDL-K-reduksjon.

Spesielle populasjoner

En populasjonsfarmakokinetisk analyse utført på data fra 183 friske voksne deltakere og 139 pasienter med HoFH, antyder at følgende faktorer ikke har noen klinisk signifikant effekt på eksponeringen av evinakumab: alder (5 til 75 år), kjønn, kroppsvekt (19,7 til 152 kg), rase. Aferese syntes ikke å ha vesentlig innvirkning på farmakokinetikken til evinakumab.

Pediatrik populasjon

Det var 14 pasienter i alderen 12 til 17 år med HoFH som fikk evinakumab ved 15 mg/kg i.v. IV hver 4. uke, steady state trough og maksimale konsentrasjoner var generelt innenfor området til de voksne pasienter. Gjennomsnittlig steady state C_{max} var 566 ± 206 mg/l hos pasienter i alderen 12 til < 18 år med HoFH.

For de 20 pasientene i alderen 5 til 11 år med HoFH som fikk evinakumab ved 15 mg/kg i.v. hver 4. uke, var gjennomsnittlig (SD) steady-state trough evinakumab-konsentrasjon basert på populasjons-PK-analyser $160 \pm 57,6$ mg/l, og gjennomsnittlig (SD) steady-state C_{max} var $419 \pm 99,4$ mg/l hos pasienter i alderen 5 til 11 år med HoFH.

Farmakokinetikken til evinakumab hos pediatriske pasienter under 5 år med HoFH ble anslått fra en modellbasert ekstrapoleringsanalyse. Denne analysen brukte populasjon PK-modeller og -simuleringer basert på tidligere observerte data hos eldre barn, ungdom og voksne, sammen med antakelser om den biologiske utviklingen og patofysiologiske omstendigheter hos yngre barn med HoFH. Den anslåtte gjennomsnittlige steady-state gjennom konsentrasjoner og gjennomsnittlige akkumuleringsforhold hos pasienter i alderen 6 måneder til under 5 år var lavere, men innenfor områdene anslått for pasienter i alderen 5 år og eldre. Den anslåtte gjennomsnittlige steady-state maksimum konsentrasjonen var

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

Nedsatt nyrefunksjon

Evinakumab er ikke forventet å gjennomgå signifikant eliminasjon via nyrene. Observerte konsentrasjoner ved steady-state kunne sammenlignes med pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Evinakumab er ikke forventet å gjennomgå signifikant eliminasjon via leveren. Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data inkludert studier om toksisitet hos ungdom indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Karsinogenitet og mutagenitet

Studier av karsinogenitet og gentoksisitet har ikke blitt utført med evinakumab. Monoklonale antistoffer er ikke ventet å endre DNA eller kromosomer.

Reproduktiv toksikologi

Ingen effekt på surrogatmarkør for fertilitet på mannlige og kvinnelige kjønnsorganer ble observert under en 6-måneders kronisk toksikologistudie med kjønnsmodne cynomolgus-aper. I reproduksjonsstudier hos dyr ble evinakumab administrert subkutant til drektige kaniner hver 3. dag fra drektighetsdag 7 til drektighetsdag 19 under organogenese. Maternal toksisitet (prematur neonatal død, fostertap og/eller prematur fødsel ble observert ved alle doser, og fosterskader (misdannelser på bløtvev og skjelett) ble observert ved alle doser bortsett fra den laveste dosen (1 mg/kg). Gjennomsnittlig systemisk eksponering målt under drektighetsperioden hos kaniner lå under maksimal anbefalt dose for mennesker (MRHD) på 15 mg/kg hver 4. uke. Fordi lipidprofilen hos kaniner skiller seg signifikant fra den hos mennesker, spesielt under graviditet, er den kliniske relevansen av disse resultatene usikker.

Det var ingen effekt på embryoføtal utvikling når rotter fikk evinakumab subkutant administrert hver 3 dag fra drektighetsdag 6 til drektighetsdag 18 under organogenese. Gjennomsnittlig systemisk eksponering målt under drektighetsperioden hos rotter lå under den som ble målt ved MRHD på 15 mg/kg hver 4. uke.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Prolin
Argininhydroklorid
Histidinhydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80
Histidin
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

Etter fortynning

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes omgående. Hvis det ikke brukes omgående, er det brukerens ansvar å følge gjeldende oppbevaringstider og -betingelser før bruk.

Hvis den fortynnede oppløsningen ikke administreres omgående, kan den oppbevares midlertidig enten:

- i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C, i maksimalt 24 timer fra klargjøring av infusjonen til avsluttet infusjon
- eller
- ved romtemperatur i inntil 25 °C i maksimalt 6 timer fra klargjøring av infusjonen til avsluttet infusjon.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2,3 ml konsentrat i et 3 ml klart, type 1 hetteglass med grå klorobutylpropp med overtrekk og forseglingshette med vippelekk, som inneholder 345 mg evinakumab.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

8 ml konsentrat i et 20 ml klart, type 1 hetteglass med grå klorobutylpropp med overtrekk og forseglingshette med vippelekk, som inneholder 1 200 mg evinakumab.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring av oppløsning

Evkeeza leveres kun som hetteglass med enkeltdose. Under klargjøring og rekonstituering skal nøye aseptisk teknikk følges.

- Inspiser legemidlet visuelt for uklarhet, misfarging eller partikler før administrering.
- Kasser hetteglasset hvis oppløsningen er uklar eller misfarget eller inneholder partikler.
- Ikke rist hetteglasset.
- Trekk ut ønsket volum med evinakumab fra hetteglasset(ene) basert på pasientens kroppsvekt og overfør til en pose for intravenøs infusjon som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller dekstrose 50 mg/ml (5 %) for infusjon. Bland den fortynnede oppløsningen ved å vende den forsiktig.

- Endelig konsentrasjon av den fortynnede oppløsningen skal ligge mellom 0,5 mg/ml og 20 mg/ml.
- Ikke frys eller rist oppløsningen.
- Kasser eventuelle ubrukte rester i hetteglasset.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17 juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN UNDER SÆREGNE FORHOLD**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring (PASS): For å evaluere langsiktige sikkerhetsutfall hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) som behandles med evinakumab, så vel som frekvens og utfall av graviditet hos kvinnelige pasienter med HoFH behandlet med evinakumab, og for å evaluere den aterosklerotiske prosessen over tid hos pasienter med HoFH som behandles med evinakumab og undergår avbildning, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og levere resultater av en studie basert på data fra et register for pasienter med HoFH.	Årlige studierapporter vil bli innsendt i forbindelse med den årlige gjenvurderingen.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Evkeeza 150 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
evinakumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 150 mg evinakumab.
Et hetteglass med 2,3 ml konsentrat inneholder 345 mg evinakumab.
Et hetteglass med 8 ml konsentrat inneholder 1 200 mg evinakumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: prolin, argininhydroklorid, histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Skal ikke fryses.
Skal ikke ristes.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER
HETTGLASSETIKETT**

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Evkeeza 150 mg/ml sterilt konsentrat
evinakumab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Evkeeza 150 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning evinakumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Evkeeza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Evkeeza
3. Hvordan Evkeeza gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Evkeeza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Evkeeza er og hva det brukes mot

Hva Evkeeza er

Evkeeza inneholder virkestoffet evinakumab. Evkeeza er en type legemiddel som kalles monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som fester seg til andre stoffer i kroppen.

Hva Evkeeza brukes mot

Evkeeza brukes til å behandle voksne og barn i alderen 6 måneder og eldre med svært høyt kolesterol som er forårsaket av en tilstand som kalles «homozygot familiær hyperkolesterolemi». Evkeeza brukes sammen med et fettfattig-kosthold og andre legemidler for å bringe kolesterolnivået ned.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi går i familier, og arves vanligvis fra både far og mor.

Personer med denne lidelsen har svært høye verdier av LDL-kolesterol («dårlig kolesterol») fra fødselen av. Slike høye verdier kan føre til hjerteinfarkt, hjerteklaffefeil eller andre problemer i tidlig alder.

Hvordan virker Evkeeza?

Evinakumab, virkestoffet i Evkeeza, binder seg til et protein i kroppen som kalles ANGPTL3 og blokkerer virkningen av det. ANGPTL3 er involvert i kontrollen av produksjonen av kolesterol og når effekten av det blokkeres reduseres produksjonen av kolesterol. På denne måten kan Evkeeza senke nivåene av LDL-kolesterol i blodet og dermed forhindre problemer forårsaket av høye nivåer av LDL-kolesterol.

2. Hva du må vite før du får Evkeeza

Du skal ikke få Evkeeza hvis:

- du er allergisk ovenfor evinakumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du blir gitt Evkeeza.

Vær på vakt mot alvorlige bivirkninger

Evkeeza kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

- Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon. Disse symptomene er listet opp under «Alvorlige bivirkninger» i avsnitt 4.

Barn

Evkeeza anbefales ikke til barn under 6 måneder, fordi det ennå ikke finnes nok informasjon om bruk i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Evkeeza

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og prevensjon

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Evkeeza kan skade det ufødte barnet ditt.
- Snakk med legen umiddelbart om du blir gravid mens du behandles med Evkeeza.

Hvis du kan bli gravid, skal du bruke et effektivt prevensjonsmiddel for å forhindre at du blir gravid.

- bruk et effektivt prevensjonsmiddel mens du behandles med Evkeeza og
- bruk et effektivt prevensjonsmiddel i minst 5 måneder etter den siste dosen med Evkeeza.

Snakk med legen om den beste prevensjonsmetoden for deg i løpet av denne tiden.

Amming

- Snakk med lege før du blir gitt dette legemidlet hvis du ammer eller planlegge å amme.
- Det er ikke kjent om Evkeeza utskilles i brystmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er mulig at Evkeeza kan få deg til å føle deg svimmel og trøtt og kan påvirke evnen din til å sykle, kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du tror du er påvirket, ikke sykle, kjør en bil eller bruk maskiner, og fortell det til legen din (se pkt. 4).

Evkeeza inneholder prolin

Dette legemidlet inneholder 30 mg prolin i hver ml. Prolin kan være skadelig for pasienter med hyperprolinemi, en sjelden arvelig sykdom hvor prolin hoper seg opp i kroppen. Ikke bruk dette legemidlet dersom du eller barnet ditt har hyperprolinemi, uten at legen har anbefalt det.

Evkeeza inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 1 mg polysorbat 80 i hver ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du (eller barnet ditt) har kjente allergier.

3. Hvordan Evkeeza gis

Hvordan mye Evkeeza som blir gitt

Legen vil bestemme hvor mye av legemidlet du skal få. Mengden vil avhenge av kroppsvekten din.

- Den anbefalte dosen er 15 milligram for hver kilo du veier.
- Du vil få legemidlet omtrent en gang i måneden.

Hvordan Evkeeza gis

Evkeeza gis vanligvis av lege eller sykepleier. Det blir gitt som et drypp i en vene (intravenøs infusjon) over 60 minutter.

Hvis du går glipp av en dose med Evkeeza

Hvis du går glipp av en time for å få Evkeeza, skal du snakke med lege eller sykepleier så fort som mulig.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Alvorlig allergisk reaksjon (mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av følgende symptomer på alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon). Dryppet vil stoppes umiddelbart og du må kanskje ta andre legemidler for å kontrollere reaksjonen:

- hevelse – hovedsakelig lepper, tunge eller hals, som gjør det vanskelig å svelge eller puste
- pustevansker eller pipende pust
- svimmelhet eller besvimelse
- utslett, elveblest
- kløe.

Andre bivirkninger

Snakk med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du merker noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- symptomer på forkjølelse, som rennende nese (nasofaryngitt).

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- svimmelhet
- sår hals eller bihuleinfeksjon (infeksjon i øvre luftveier)
- kvalme
- magesmerter
- forstoppelse
- ryggsmarter
- smerter i hender eller føtter (smerter i lemmene)
- influensalignende symptomer
- føle seg trøtt eller nedkjørt (asteni)
- infusjonsreaksjon, som kløe der dryppet blir gitt.

Bivirkninger som kan forekomme hos barn mellom 5 og 11 år

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- føle seg trøtt (fatigue, utmattet)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Evkeeza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses. Skal ikke ristes.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at det er uklart, misfarget eller inneholder partikler.

Ikke oppbevar ubrukte mengder av infusjonsoppløsningen for gjenbruk. Ikke anvendt infusjonsoppløsning skal ikke brukes på nytt og bør kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Evkeeza

- Virkestoff er evinakumab.

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 150 mg evinakumab.

Hvert hetteglass inneholder enten 345 mg evinakumab i 2,3 ml konsentrat eller 1 200 mg evinakumab i 8 ml konsentrat.

- Andre innholdsstoffer er prolin, argininhydroklorid, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, histidin og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Evkeeza ser ut og innholdet i pakningen

Evkeeza konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar til lett opalisert, fargeløs til blekgul oppløsning.

Det er tilgjengelig i pakninger som inneholder enten 1 hetteglass med 2,3 ml konsentrat eller 1 hetteglass med 8 ml konsentrat.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlin

Tyskland

Tilvirker

Ultragenyx Netherlands B. V.

Evert van de Beekstraat 1, Unit 104

1118 CL Schiphol

Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <måned år>

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Bruksanvisning*Klargjøring av oppløsning*

Evkeeza leveres kun som hetteglass med enkeltdose. Under klargjøring og rekonstituering skal nøye aseptisk teknikk følges.

- Inspiser legemidlet visuelt for uklarhet, misfarging eller partikler før administrering.
- Kasser hetteglasset hvis oppløsningen er uklar eller misfarget eller inneholder partikler.
- Ikke rist hetteglasset.
- Trekk ut ønsket volum med evinakumab fra hetteglasset(ene) basert på pasientens kroppsvekt og overfør til en pose for intravenøs infusjon som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller dekstrose 50 mg/ml (5 %) for infusjon. Bland den fortynnede oppløsningen ved å vende den forsiktig.
- Endelig konsentrasjon av den fortynnede oppløsningen skal ligge mellom 0,5 mg/ml og 20 mg/ml.
- Ikke frys eller rist oppløsningen.
- Kast eventuelle ubrukte rester i hetteglasset.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Etter fortynning

Den fortynnede oppløsningen skal administreres omgående etter klargjøring. Hvis den fortynnede oppløsningen ikke administreres omgående, kan den oppbevares midlertidig, enten:

- plasseres i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 24 timer fra klargjøring av infusjonen til avsluttet infusjon
- eller

- ved romtemperatur ved inntil 25 °C i maksimalt 6 timer fra klargjøring av infusjonen til avsluttet infusjon.

Administrasjon

- Hvis oppløsningen er satt i kjøleskap, skal den nå romtemperatur (inntil 25 °C) før administrering.
- Evinakumab skal administreres over 60 minutter ved intravenøs infusjon gjennom en intravenøs slang som inneholder et sterilt in-line- eller påkoblingsbart 0,2 mikron til 5 mikron filter. Ikke administrer evinakumab som et intravenøst støt eller bolus.
- Ikke bland andre legemidler med evinakumab eller administrer samtidig via samme infusjonsslange.

Infusjonshastigheten kan senkes, avbrytes eller avsluttes hvis pasienten utvikler tegn på bivirkninger, inkludert infusjonsrelaterte symptomer.