

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Evkeeza 150 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 150 mg evinacumab.

Eén injectieflacon van 2,3 ml concentraat bevat 345 mg evinacumab.

Eén injectieflacon van 8 ml concentraat bevat 1.200 mg evinacumab.

Evinacumab wordt vervaardigd in ovariumcellen van de Chinese hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO) met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Heldere tot enigszins opalescente, kleurloze tot lichtgele steriele oplossing met een pH van 6,0 en een osmolaliteit van ongeveer 500 mmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Evkeeza is geïndiceerd als aanvulling op een dieet en andere *low density*-lipoproteïne cholesterol (LDL-C) verlagende therapieën voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten van 6 maanden en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voordat de behandeling met evinacumab wordt gestart, moet de patiënt reeds een optimale LDL-C-verlagende behandeling volgen.

De behandeling met evinacumab moet worden gestart en gemonitord door een arts met ervaring in de behandeling van lipidenstoornissen.

Dosering

De aanbevolen dosis is 15 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per maand (om de 4 weken) toegediend via een intraveneuze infusie van 60 minuten.

Als een dosis wordt overgeslagen, moet deze zo spoedig mogelijk worden toegediend. Vervolgens moet de behandeling met evinacumab vanaf de datum van de laatste dosis maandelijks worden ingepland.

Indien de patiënt tekenen van ongewenste reacties vertoont, waaronder infuusreacties, kan de infusiesnelheid worden vertraagd, onderbroken of gestaakt.

Evkeeza kan worden toegediend zonder rekening te houden met lipoproteïne-afereze.

Ouderen

Bij oudere patiënten is dosisaanpassing niet nodig (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Afgenomen leverfunctie

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar is dosisaanpassing niet nodig (zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van Evkeeza bij kinderen jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Evkeeza mag alleen via intraveneuze infusie worden toegediend.

Toediening

- Laat de oplossing indien gekoeld voorafgaand aan toediening op kamertemperatuur komen (tot 25°C).
- Evinacumab moet gedurende 60 minuten door intraveneuze infusie worden toegediend via een intraveneuze lijn met een steriel, inline- of add-on-filter van 0,2 micron tot 5 micron. Dien evinacumab niet toe als snelle intraveneuze injectie of bolus.
- Meng geen andere geneesmiddelen met evinacumab of dien deze niet gelijktijdig toe via dezelfde infusielijn.

Indien de patiënt tekenen van ongewenste reacties vertoont, waaronder infuusreacties, kan de infusiesnelheid worden vertraagd, onderbroken of gestaakt.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheids- en infuusreacties

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, en infuusreacties zijn gemeld met evinacumab (zie rubriek 4.8). Indien er tekenen of symptomen van ernstige overgevoeligheidsreacties of ernstige infuusreacties optreden, moet de behandeling met evinacumab worden stopgezet, een behandeling volgens de zorgstandaard worden ingesteld en worden gemonitord tot de tekens en symptomen verdwijnen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 30 mg proline per ml. Proline kan schadelijk zijn voor patiënten met hyperprolinemie type I of type II.

Dit geneesmiddel bevat 1 mg polysorbaat 80 per ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Tussen evinacumab en andere lipidenverlagende geneesmiddelen zijn geen interacties waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met evinacumab en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis evinacumab.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van evinacumab bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het is bekend dat humane IgG-antilichamen de placentabarrière passeren; daarom is het mogelijk dat evinacumab wordt overgedragen van de moeder op de ontwikkelende foetus. Evinacumab kan schadelijk zijn voor de foetus wanneer toegediend aan een zwangere vrouw en wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen, tenzij het verwachte voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of evinacumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is bekend dat humane IgG's tijdens de eerste dagen na de geboorte worden uitgescheiden in de moedermelk, waarna ze spoedig afnemen tot lage concentraties; een risico voor een zuigeling die borstvoeding krijgt, kan tijdens deze korte periode bijgevolg niet worden uitgesloten. Daarna kan Evkeeza tijdens de borstvoeding worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen humane gegevens beschikbaar over het effect van evinacumab op de vruchtbaarheid. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten wat betreft de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Evkeeza kan een geringe invloed hebben op fietsen, de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van Evkeeza kan duizeligheid, vermoeidheid en asthenie optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst optredende bijwerkingen zijn nasofaryngitis (13,7%), influenza-achtige ziekte (7,7%), duizeligheid (6,0%), rugpijn (5,1%) en nausea (5,1%). De ernstigste bijwerking is anafylaxie (0,9%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 geeft een overzicht van de incidentie van bijwerkingen in klinische onderzoeken naar therapie met evinacumab bij 137 behandelde patiënten (117 volwassen en adolescentie patiënten met HoFH en persisterende hypercholesterolemie uit gepoolde gecontroleerde klinische onderzoeken en 20 pediatrie patiënten in de leeftijd van >5 tot en met 11 jaar met HoFH uit onderzoek R1500-CL-17100). De bijwerkingen staan gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse (SOC) en hun frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Voorkeursterm	Frequentiecategorieën
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Zeervaa
	Bovenste-luchtweginfectie	Vaa
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaa
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Rinorroe	Vaa
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	Vaa
	Abdominale pijn	Vaa
	Constipatie	Vaa
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn	Vaa
	Pijn in extremiteit	Vaa
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid*	Zeervaa
	Influenza-achtige ziekte	Vaa
	Asthenie	Vaa
	Infusie gerelateerde reactie	Vaa
	Infuusplaatsreacties	Vaa

* Zie rubriek Pediatrie patiënten, hieronder.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Overgevoelighedsreacties

Anafylaxie werd gemeld bij 1 patiënt (0,9%) die werd behandeld met evinacumab (zie rubriek 4.4).

Infuusreacties

Infuusreacties (bv. pruritus op infuusplaats) werden gemeld bij 9 patiënten (7,7%) die werden behandeld met evinacumab en bij 2 patiënten (3,7%) die werden behandeld met placebo.

Pediatrie patiënten

Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij 14 adolescentie patiënten met HoFH in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar en behandeld met evinacumab 15 mg/kg i.v. om de 4 weken was consistent met het veiligheidsprofiel van volwassen patiënten met HoFH.

De veiligheid van evinacumab werd beoordeeld bij 20 pediatrie patiënten in de leeftijd van ≥ 5 tot en met 11 jaar. Het veiligheidsprofiel van evinacumab dat bij deze patiënten werd waargenomen, was consistent met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassen en adolescentie patiënten van 12 jaar en ouder, met als extra bijwerking vermoeidheid. Vermoeidheid werd gemeld bij 3 patiënten (15%) (Zie rubriek 5.1).

Er zijn gegevens beschikbaar over 5 patiënten ≥ 1 tot en met 5 jaar die via compassionate use met evinacumab werden behandeld. De behandelingsduur was tussen 12 en 90 weken. Op basis van de ontvangen veiligheidsgegevens zijn er geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor overdosering met evinacumab. In geval van overdosering moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten zo nodig ondersteunende maatregelen worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere lipidenmodificerende middelen, ATC-code: C10AX17

Werkingsmechanisme

Evinacumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam met specifieke binding aan en remming van ANGPTL3. ANGPTL3 is een lid van de familie van angiopoëetine-achtige eiwitten dat voornamelijk tot expressie komt in de lever en een rol speelt bij het reguleren van het lipidenmetabolisme door de remming van lipoproteïne-lipase (LPL) en endotheellipase (EL).

Blokkade van ANGPTL3 door evinacumab verlaagt TG en HDL-C door het vrijkomen van respectievelijk LPL- en EL-activiteiten door ANGPTL3-remming. Evinacumab verlaagt LDL-C ongeacht de aanwezigheid van LDL-receptoren (LDLR) door de verwerking van *very low density*-lipoproteïne (VLDL) te stimuleren en de klaring van het resterende VLDL stroomopwaarts van de LDL-aanmaak te bevorderen door middel van een EL-afhankelijk mechanisme.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)

Onderzoek ELIPSE-HoFH

Dit was een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van evinacumab vs. placebo bij 65 patiënten met HoFH. Het onderzoek bestond uit een 24 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode en een 24 weken durende open-label behandelingsperiode. In de dubbelblinde behandelingsperiode werden 43 patiënten gerandomiseerd naar om de 4 weken behandeling met evinacumab 15 mg/kg i.v. en 22 patiënten naar behandeling met placebo. De patiënten gebruikten andere lipidenverlagende achtergrondtherapieën (bv. statines, ezetimibe, PCSK9-remmers, lomitapide en lipoproteïne-afereze). De diagnose HoFH werd gesteld door middel van genetisch onderzoek of op basis van aanwezigheid van de volgende klinische criteria: voorgeschiedenis van een onbehandelde TC > 500 mg/dl (13 mmol/l) samen met ofwel xanthoom vóór de leeftijd van 10 jaar of met bewijs voor TC > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) bij beide ouders. Patiënten werden ongeacht hun mutatiestatus opgenomen in het onderzoek. Patiënten waren gedefinieerd als patiënten met nul/nul- of negatief/negatief-varianten indien de variaties tot weinig of geen residuele LDLR-functie leidde; nul/nul-varianten waren gedefinieerd als varianten met < 15% LDLR-functie op basis van *in-vitro*-onderzoek en negatief/negatief-varianten waren gedefinieerd als varianten met premature stopcodons, spliceplaatsvariaties, frameverschuivingen, inserties/deleties of copynumbervariaties. In dit onderzoek had 32,3% (21 van 65) van de patiënten nul/nul-varianten en 18,5% (12 van 65) van de patiënten negatief/negatief-varianten.

De gemiddelde LDL-C bij baseline bedroeg 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l) en in de subgroep van patiënten met nul/nul-varianten was dit 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l) en bij de negatief/negatief-varianten 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). Bij baseline werd 93,8% van de patiënten behandeld met statines, 75,4% met ezetimibe, 76,9% met een PCSK9-remmer, 21,5% met lomitapide en 33,8% met lipoproteïne-afereze. De gemiddelde leeftijd bij baseline bedroeg 42 jaar (bereik: 12 tot 75) met 12,3% ≥ 65 jaar; 53,8% vrouwen, 73,8% blank, 15,4% Aziatisch, 3,1% zwart en 7,7% anders of niet gerapporteerd.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de procentuele verandering in LDL-C vanaf baseline tot week 24. In week 24 bedroeg het LS-gemiddelde behandelingsverschil tussen evinacumab en placebo -49,0%, uitgedrukt als gemiddelde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline (95%-BI: -65,0% tot -33,1%; $p < 0,0001$). Zie tabel 2 voor de werkzaamheidsresultaten.

Tabel 2: Effect van evinacumab op de lipidenparameters bij patiënten met HoFH in het onderzoek ELIPSE-HoFH

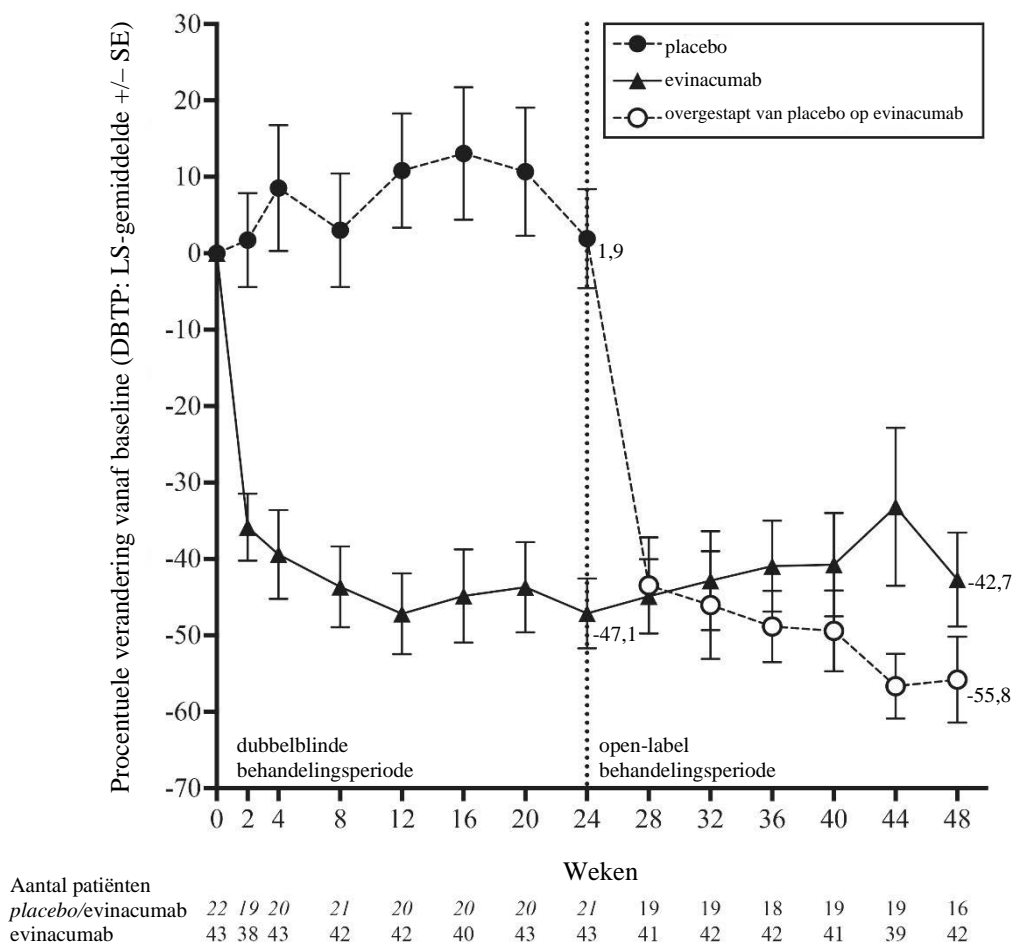
	Baseline (gemiddelde), mmol/l (n=65)	LS-gemiddelde procentuele verandering of verandering t.o.v. baseline in week 24		Verschil t.o.v. placebo (95%-BI)	P-waarde
		evinacumab (n=43)	placebo (n=22)		
LDL-C (procentuele verandering)	6,6	-47,1%	+1,9%	-49% (-65,0 tot -33,1)	< 0,0001
LDL-C (absolute verandering) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (-4,5 tot -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	-41,4%	-4,5%	-36,9% (-48,6 tot -25,2)	< 0,0001
Niet-HDL-C	7,2	-49,7%	+2,0%	-51,7% (-64,8 tot -38,5)	< 0,0001
TC	8,3	-47,4%	+1,0%	-48,4% (-58,7 tot -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0%	-4,6%	-50,4% (-65,6 tot -35,2)	< 0,0001 ^a
HDL-C^b	1,2	-29,6%	+0,8%	-	-

a Nominale p-waarde aangezien TG geen belangrijk secundair eindpunt is

b Resultaten voor gemiddelde procentuele verandering in week 24 zijn gepresenteerd volgens de werkelijk ontvangen behandeling in de veiligheidspopulatie (evinacumab, n=44; placebo, n=20); er is geen formele statistische toets in de veiligheidspopulatie

Na de dubbelblinde behandelingsperiode werd evinacumab gegeven aan 64 van de 65 gerandomiseerde patiënten die waren opgenomen in de open-label behandelingsperiode. De gemiddelde procentuele verandering in LDL-C vanaf baseline tot week 48 varieerde van -42,7% tot -55,8%. Afbeelding 1 toont de gemiddelde procentuele LDL-C-verandering vanaf baseline voor de dubbelblinde behandelingsperiode en de waargenomen gemiddelde procentuele verandering voor de open-label behandelingsperiode bij patiënten die evinacumab of placebo kregen tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode.

Afbeelding 1: Berekende LS-gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline in LDL-C in de loop van de tijd tot week 24 en waargenomen gemiddelde procentuele verandering vanaf week 28 tot en met week 48 in het onderzoek ELIPSE-HoFH



In week 24 was de waargenomen reductie in LDL-C met evinacumab vergelijkbaar in de vooraf gedefinieerde subgroepen, inclusief leeftijd, geslacht, nul/nul- of negatief/negatief-varianten, gelijktijdige behandeling met lipoproteïne-aferese en gelijktijdige lipidenverlagende achtergrondtherapieën (statines, ezetimibe, PCSK9-remmers en lomitapide). Het effect van evinacumab op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld.

Onderzoek ELIPSE-OLE

Dit was een multicentrisch, open-label vervolgonderzoek bij 116 patiënten met HoFH. Gegevens beschikbaar over 86 patiënten na 24 weken vertoonden een daling van 43,6% in LDL-C na 24 weken blootstelling na behandeling met evinacumab. De patiënten kregen om de 4 weken evinacumab 15 mg/kg i.v.. De patiënten gebruikten andere lipidenverlagende therapieën (bv. statines, ezetimibe, PCSK9-remmers, lomitapide en lipoproteïne-aferese). Verminderingen ten opzichte van de baseline in LDL-C waren consistent na 48 en 96 weken; de gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de baseline in berekend LDL-C na 48 weken (n=95) was -43,9% en na 96 weken (n=63) -37,2%. Patiënten werden ongeacht hun mutatiestatus opgenomen in het onderzoek, met inbegrip van patiënten met nul/nul- of negatief/negatief-varianten.

Pediatrische patiënten

ELIPSE-HoFH

In ELIPSE-HoFH kreeg 1 adolescente patiënt om de 4 weken 15 mg/kg i.v. evinacumab en 1 adolescente patiënt kreeg placebo als aanvulling op andere lipidenverlagende behandelingen (bv.

statines, ezetimibe, PCSK9-remmers en lipoproteïne-aferese). Beide adolescente patiënten hadden nul/nul-varianten in de LDLR. In week 24 bedroeg de procentuele verandering in LDL-C met evinacumab -73,3% en met placebo +60%.

ELIPSE-OLE

In ELIPSE-OLE ontvingen 14 adolescente patiënten om de 4 weken 15 mg/kg i.v. evinacumab als aanvulling op andere lipidenverlagende behandelingen (bv. statines, ezetimibe, PCSK9-remmers en lipoproteïne-aferese). Twee patiënten werden deelnemers na voltooiing van het ELIPSE-HoFH-onderzoek en 12 patiënten waren niet eerder met evinacumab behandeld. Het gemiddelde LDL-C bij baseline bij deze adolescente patiënten bedroeg 300,4 mg/dl (7,88 mmol). De gemiddelde leeftijd was 14,4 jaar (bereik: 12 tot en met 17 jaar), met 64,3% jongens en 35,7% meisjes. Bij baseline werden alle patiënten behandeld met statines, 71,4% met ezetimibe, 42,9% met een PCSK9-remmer en 64,3% kreeg lipoproteïne-aferese. Vier patiënten (28,6%) hadden nul/nul-varianten en 4 patiënten (28,6%) hadden negatief/negatief-varianten voor LDLR-mutaties. In week 24 bedroeg de procentuele verandering in LDL-C met evinacumab -55,4% (n=12).

R1500-CL-17100-onderzoek

Dit was een uit drie delen bestaand, open-labelonderzoek met één groep in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van evinacumab bij pediatrische patiënten van ≥ 5 tot en met 11 jaar met HoFH. Het onderzoek bestond uit drie delen: deel A, deel B en deel C. Deel A was een open-labelonderzoek met een enkelvoudige dosis ter beoordeling van de veiligheid, FK en FD van evinacumab 15 mg/kg i.v. bij 6 patiënten met HoFH, gevolgd door een 16 weken durende observatieperiode ter bepaling van de dosis voor de rest van het onderzoek. Deel B was een 24 weken durende, open-label behandelingsperiode met één groep ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van evinacumab 15 mg/kg i.v. elke 4 weken bij 14 patiënten met HoFH. Deel C was een uitbreidingsonderzoek van deel A en deel B ter beoordeling van de veiligheid op lange termijn van evinacumab 15 mg/kg i.v. elke 4 weken bij 20 patiënten met HoFH. Het bestaat uit een behandelingsperiode van 48 weken en een opvolgingsperiode van 24 weken (lopend). Patiënten in deel C kwamen rechtstreeks uit deel A of deel B.

Patiënten kregen een combinatie van lipidenverlagende behandelingen, waaronder maximaal verdragen dosissen statines, ezetimibe, lomitapide en lipoproteïne-aferese.

De diagnose van HoFH werd bepaald door genetisch onderzoek of door de aanwezigheid van de volgende klinische criteria: voorgeschiedenis van onbehandeld totaal cholesterol (TC) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) en TG $< 7,8$ mmol/l (< 690 mg/dl) EN ofwel tendineuze xanthoma vóór 10 jaar oud of bewijs van TC $> 6,47$ mmol/l (> 250 mg/dl) bij beide ouders; LDL-C $> 3,36$ mmol/l (> 130 mg/dl); lichaamsgewicht ≥ 15 kg.

Over het algemeen was voor patiënten in deel A en deel B de gemiddelde LDL-C-waarde bij de baseline 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). Bij de baseline gebruikte 90% van de patiënten statines, 95% kreeg ezetimibe en 60% kreeg lipoproteïne-aferese.

De gemiddelde leeftijd bij de baseline was 9,0 jaar (bereik ≥ 5 tot < 12); 40% jongens en 60% meisjes; 70% blank, 5% zwart, 10% Aziatisch, 5% Amerikaans Indiaans of Inheems Alaskaans en 10% overige. Het gemiddelde lichaamsgewicht was 37,9 kg en de body mass index (BMI) was 18,8 kg/m².

In deel B was het primaire werkzaamheidseindpunt de procentuele verandering in berekend LDL-C vanaf de baseline tot week 24. In week 24 was de gemiddelde procentuele verandering in berekend LDL-C ten opzichte van de baseline -48,3% (95% betrouwbaarheidsinterval: -68,8% tot -27,8%). Zie tabel 3 voor de werkzaamheidsresultaten.

Tabel 3: Lipidenparameters bij pediatrische patiënten (≥ 5 tot en met 11 jaar) met HoFH op andere lipidenverlagende behandelingen in week 24

	LDL-C	ApoB	Niet-HDL-C	TC	Lp(a)
Baseline (gemiddelde) (N = 14)	6,8 mmol/l (263,7 mg/dl)	168,2 mg/dl (1,682 g/l)	7,3 mmol/l (282,2 mg/dl)	8,1 mmol/l (315,5 mg/dl)	158,6 nmol/l
Procentuele verandering t.o.v. de baseline (95% BI)	-48,3 (-68,8 tot -27,8)	-41,3 (-58,9 tot -23,8)	-48,9 (-68,1 tot -29,7)	-49,1 (-64,9 tot -33,2)	-37,3 (-42,2 tot -32,3)

In week 24 was de verlaging van LDL-C met evinacumab vergelijkbaar onder de verschillende baselinekenmerken, waaronder leeftijd, geslacht, beperkte LDLR-activiteit, gelijktijdige behandeling met lipoproteïne-aferese en gelijktijdige lipidenverlagende achtergrondtherapiën (statines, ezetimibe en lomitapide).

Andere onderzoeken

De werkzaamheid van evinacumab voor pediatrische patiënten van 6 maanden tot jonger dan 5 jaar is voorspeld op basis van geïntegreerde FK/FD-modellering en simulaties (zie rubriek 5.2). Voor pediatrische patiënten van 6 maanden tot jonger dan 5 jaar die elke 4 weken 15 mg/kg evinacumab krijgen, wordt voorspeld dat ze in week 24 in vergelijking met volwassenen een vergelijkbare of sterkere omvang van procentuele verandering in LDL-C ervaren, terwijl het plateau voor absolute LDL-C-concentraties in week 24 hoger is.

Daarnaast zijn er gegevens beschikbaar over 5 patiënten ≥ 1 tot en met 5 jaar met HoFH die evinacumab kregen via compassionate use. De voorgeschreven dosis was 15 mg/kg evinacumab elke 4 weken, dezelfde als de dosis die voor oudere kinderen en volwassenen werd gebruikt. Toediening van evinacumab vertoonde een klinisch betekenisvolle afname van LDL-C, overeenkomend met hetgeen bij patiënten ≥ 5 jaar werd waargenomen in klinische onderzoeken. De voordelen omvatten een afname in LDL-C van 37,1% in week 90 bij één van de patiënten bij wie de frequentie van plasmaferese werd teruggebracht tijdens de behandelingsperiode, en verminderingen van respectievelijk 43,1% in week 72, 66,3% in week 62, 77,3% in week 16 en 75,0% in week 12 bij andere patiënten. Xanthomen losten volledig op bij de patiënt, bij wie de frequentie van plasmaferese werd teruggebracht, na ongeveer 1 jaar behandeling met evinacumab.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Evinacumab wordt intraveneus toegediend aan patiënten met HoFH. Op basis van populatie-FK-modellering bedraagt op het einde van de infusie bij steady state de gemiddelde \pm SD C_{\max} 681 \pm 185 mg/l bij volwassen patiënten na een dosis van 15 mg/kg elke 4 weken. De accumulatiefactor is ongeveer 2. De gemiddelde \pm SD steady-state dalconcentratie bedraagt 230 \pm 81,3 mg/l bij volwassen patiënten.

Distributie

Op basis van een populatie-FK-analyse bedroeg het geschatte totale steady-state distributievolume bij een gemiddelde persoon met een lichaamsgewicht van 72 kg bij benadering 4,9 l bij volwassen patiënten, wat erop wijst dat evinacumab voornamelijk in het vaatsysteem wordt gedistribueerd.

Biotransformatie

Specifieke metabolismeonderzoeken werden niet uitgevoerd omdat evinacumab een eiwit is. De verwachting is dat evinacumab als humaan monoklonaal IgG4-antilichaam net zoals endogeen IgG via katabole routes zal worden afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren.

Eliminatie

De eliminatie van evinacumab verloopt via parallelle lineaire en non-lineaire routes. Bij hogere concentraties verloopt de eliminatie van evinacumab voornamelijk via een onverzadigbare proteolytische route, terwijl bij lagere concentraties eliminatie door non-lineaire verzadigbare doelwitgemedieerde ANGPTL3 overheerst. De eliminatiehalfwaardetijd is afhankelijk van de serumconcentratie van evinacumab en is geen constante.

Na de laatste steady-statedosis van 15 mg/kg i.v. om de 4 weken bedraagt de mediane tijd om de concentraties evinacumab tot onder de onderste detectiegrens (78 ng/ml) te laten dalen ongeveer 21 weken.

Lineariteit/non-lineariteit

Wegens de non-lineaire klaring werd een iets grotere dan dosisproportionele stijging waargenomen, met een 4,3-voudige toename van de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve bij steady state ($AUC_{\tau,ss}$) bij een 3-voudige toename van de dosis van 5 mg/kg tot 15 mg/kg i.v. om de 4 weken.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Het farmacodynamisch effect van evinacumab op de verlaging van LDL-C is indirect en wordt gemedieerd door de binding aan ANGPTL3. De concentratie van totaal ANGPTL3 stijgt t.o.v. baseline na toediening van evinacumab en de stijging bereikt een plateau wanneer verzadiging van het doelwit wordt benaderd. Wanneer het doelwit verzadigd is, wordt bij een verdere stijging van de evinacumab-concentratie geen verdere LDL-C-daling verwacht.

Speciale patiëntengroepen

Een populatie-FK-analyse die is uitgevoerd op gegevens van 183 gezonde volwassen deelnemers en 139 patiënten met HoFH duidt erop dat de volgende factoren geen klinisch significant effect hebben op de blootstelling aan evinacumab: leeftijd (5 tot 75 jaar), geslacht, lichaamsgewicht (19,7 tot 152 kg), ras. Aferese leek de farmacokinetiek van evinacumab niet wezenlijk te beïnvloeden.

Pediatrische patiënten

Er waren 14 patiënten met HoFH in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar die om de 4 weken 15 mg/kg i.v. evinacumab kregen, de steady-state dalconcentratie en maximale concentraties lagen over het algemeen binnen het bereik van die bij volwassen patiënten. De gemiddelde steady-state C_{\max} was 566 ± 206 mg/l bij patiënten van 12 tot < 18 jaar met HoFH.

Voor de 20 patiënten in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar met HoFH die evinacumab kregen aan 15 mg/kg i.v. elke 4 weken, was de gemiddelde (SD) steady-state dalconcentratie evinacumab op basis van populatie-PK-analyses $160 \pm 57,6$ mg/l en de gemiddelde (SD) steady-state C_{\max} was $419 \pm 99,4$ mg/l bij patiënten in de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar met HoFH.

De farmacokinetiek van evinacumab bij pediatrische patiënten jonger dan 5 jaar met HoFH is voorspeld op basis van een modelgebaseerde extrapolatie-analyse. Bij deze analyse werden populatie-FK-modellering en simulaties gebruikt op basis van eerder waargenomen gegevens bij oudere

kinderen, adolescenten en volwassenen, in combinatie met aannames voor de biologische ontwikkeling en pathofysiologische omstandigheden bij jongere kinderen met HoFH. De voorspelde gemiddelde steady-state dalconcentraties en de gemiddelde accumulatie-ratio's bij patiënten van 6 maanden tot jonger dan 5 jaar waren lager, maar binnen de voorspelde bereiken voor patiënten van 5 jaar en ouder. De voorspelde gemiddelde steady-state maximale concentratie was 499 ± 185 mg/l voor patiënten van 6 maanden tot jonger dan 2 jaar en 513 ± 179 mg/l voor patiënten van 2 tot jonger dan 5 jaar.

Verminderde nierfunctie

Evinacumab zal naar verwachting geen significante renale eliminatie ondergaan. De waargenomen dalconcentraties bij steady state waren vergelijkbaar tussen patiënten met een lichte of matige verminderde nierfunctie en patiënten met een normale nierfunctie. Over patiënten met een ernstige verminderde nierfunctie zijn geen gegevens beschikbaar.

Afgenomen leverfunctie

Evinacumab zal naar verwachting geen significante hepatische eliminatie ondergaan. Over patiënten met een verminderde leverfunctie zijn geen gegevens beschikbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, inclusief onderzoeken naar juveniele toxiciteit, duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de carcinogeniciteit en de genotoxiciteit van evinacumab. Er wordt niet verwacht dat monoklonale antilichamen DNA of chromosomen aanpassen.

Reproductietoxiciteit

In een 6 maanden durend onderzoek naar chronische toxiciteit bij geslachtsrijpe cynomolgusapen werden geen effecten op surrogaatmarkers voor de vruchtbaarheid in mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen. In reproductieonderzoeken bij dieren werd evinacumab om de 3 dagen subcutaan aan drachtige konijnen toegediend vanaf dag 7 van de dracht tot dag 19 van de dracht tijdens de organogenese. Maternale toxiciteit (vroegtijdige neonatale dood, foetaal verlies en/of premature bevalling) werd waargenomen bij alle doseringen en foetale bevindingen (weke-delen- en skeletmisvorming) werden waargenomen bij alle behalve de laagste dosis (1 mg/kg). De gemiddelde systemische blootstelling die werd gemeten tijdens de dracht bij konijnen was lager dan de blootstelling die werd gemeten bij de maximale aanbevolen dosis voor de mens (MRHD) van 15 mg/kg om de 4 weken. Omdat het lipidenprofiel van konijnen aanzienlijk van dat van mensen verschilt, vooral tijdens de zwangerschap, is de klinische relevantie van deze resultaten onzeker.

Er werden geen effecten op de embryo-foetale ontwikkeling gezien wanneer ratten, vanaf dag 6 van de dracht tot dag 18 van de dracht tijdens de organogenese, om de 3 dagen evinacumab subcutaan kregen toegediend. De gemiddelde systemische blootstelling die werd gemeten tijdens de dracht bij ratten was lager dan de blootstelling die werd gemeten bij de MRHD van 15 mg/kg om de 4 weken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Proline
Argininehydrochloride
Histidinehydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 80
Histidine
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Na verdunning

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is het de verantwoordelijkheid van de gebruiker om de houdbaarheid en voorwaarden bij gebruik vóór gebruik in acht te nemen.

Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt toegediend, kan deze tijdelijk worden bewaard:

- in de koelkast bij 2°C tot 8°C gedurende maximaal 24 uur vanaf het tijdstip van preparatie van de infusie tot aan het einde van de infusie
- of
- bij kamertemperatuur tot 25°C gedurende maximaal 6 uur vanaf het tijdstip van preparatie van de infusie tot aan het einde van de infusie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacon

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Niet schudden.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,3 ml concentraat in een doorzichtige glazen injectieflacon type 1 van 3 ml met een grijze gecoate chloorbutyl stop en een afsluitdop met een flip-off-knop met daarin 345 mg evinacumab.
Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

8 ml concentraat in een doorzichtige glazen injectieflacon type 1 van 20 ml met een grijze gecoate chloorbutyl stop en een afsluitdop met een flip-off-knop met daarin 1.200 mg evinacumab.
Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Preparatie van de oplossing

Evkeeza wordt uitsluitend geleverd als injectieflacon voor eenmalig gebruik. Bij de preparatie en reconstitutie dient een strikt aseptische techniek te worden toegepast.

- Inspecteer het geneesmiddel voorafgaand aan toediening visueel op troebelheid, verkleuring of deeltjes.
- Gooi de injectieflacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of deeltjes bevat.
- De injectieflacon niet schudden.
- Neem de benodigde hoeveelheid evinacumab uit de injectieflacon(s) op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt en breng deze over naar een intraveneuze infusiezak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of dextrose 50 mg/ml (5%) voor infusie. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig te draaien.
- De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing moet tussen 0,5 mg/ml en 20 mg/ml liggen.
- De oplossing niet in de vriezer bewaren of schudden.
- Alle ongebruikte restanten in de injectieflacon weggooien.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlijn
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): ter evaluatie van de veiligheidsuitkomsten op lange termijn bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) die worden behandeld met evinacumab alsmede de frequentie en uitkomsten van de zwangerschap bij met evinacumab behandelde vrouwelijke patiënten met HoFH en ter evaluatie van het proces van atherosclerose in de loop van de tijd bij patiënten met HoFH die worden behandeld met evinacumab en cardiale beeldvorming ondergaan, moet de vergunninghouder een studie uitvoeren op basis van de gegevens uit een register bij patiënten met HoFH en de studieresultaten indienen.	Jaarlijkse studieverslagen zullen samen met de jaarlijkse herbeoordeling worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Evkeeza 150 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
evinacumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 150 mg evinacumab.
Eén injectieflacon van 2,3 ml concentraat bevat 345 mg evinacumab.
Eén injectieflacon van 8 ml concentraat bevat 1.200 mg evinacumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: proline, argininehydrochloride, histidine, histidinehydrochloridemonohydraat,
polysorbaat 80 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.
Niet in de vriezer bewaren.
Niet schudden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlijn
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD
ETIKET INJECTIEFLACON**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Evkeeza 150 mg/ml steriel concentraat
evinacumab
I.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Evkeeza 150 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie evinacumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Evkeeza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Evkeeza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Evkeeza?

Evkeeza bevat de werkzame stof evinacumab. Het is een soort geneesmiddel dat een ‘monoklonaal antilichaam’ wordt genoemd. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die zich hechten aan andere stoffen in het lichaam.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Evkeeza wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen van 6 maanden en ouder met een zeer hoog cholesterol dat wordt veroorzaakt door een aandoening die ‘homozygote familiale hypercholesterolemie’ wordt genoemd. Evkeeza wordt samen met een vetarm dieet en andere medicijnen gebruikt om het cholesterolgehalte te verlagen.

Homozygote familiale hypercholesterolemie komt voor in families en wordt meestal doorgegeven door zowel de vader als de moeder.

Bij mensen met deze aandoening is het LDL-cholesterol (‘slechte cholesterol’) vanaf de geboorte erg hoog. Dergelijke hoge concentraties kunnen leiden tot hartaanvallen, hartklepaandoeningen of andere problemen op jonge leeftijd.

Hoe werkt dit middel?

Evinacumab, de werkzame stof in Evkeeza, bindt zich aan een eiwit in het lichaam met de naam ANGPTL3 en remt de effecten daarvan. ANGPTL3 speelt een rol bij het reguleren van de aanmaak van cholesterol en door het effect ervan te remmen, wordt er minder cholesterol aangemaakt. Op die manier kan Evkeeza het LDL-cholesterol in het bloed verlagen en dus problemen voorkomen die worden veroorzaakt door grote hoeveelheden LDL-cholesterol.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt.

Kijk uit voor ernstige bijwerkingen

Evkeeza kan ernstige allergische reacties veroorzaken.

- Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u symptomen van een ernstige allergische reactie krijgt. De symptomen staan vermeld bij “Ernstige bijwerkingen” in rubriek 4.

Kinderen

Evkeeza wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 maanden, omdat er nog onvoldoende informatie beschikbaar is over gebruik ervan bij deze groep patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Evkeeza nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en anticonceptie

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Evkeeza kan schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.
- Vertel het uw arts meteen als u zwanger wordt tijdens uw behandeling met Evkeeza.

Als u zwanger kunt worden, moet u effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te vermijden.

- Gebruik effectieve anticonceptie tijdens uw behandeling met Evkeeza en
 - Gebruik effectieve anticonceptie gedurende minstens 5 maanden na uw laatste dosis Evkeeza.
- Besprek met uw arts wat voor u tijdens deze periode de beste anticonceptiemethode is.

Borstvoeding

- Geeft u borstvoeding of bent u van plan borstvoeding te geven? Neem dan contact op met uw arts voor u dit geneesmiddel krijgt.
- Het is niet bekend of Evkeeza wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is mogelijk dat u zich duizelig of moe voelt door Evkeeza en dat het invloed heeft op uw vermogen tot fietsen, autorijden, het gebruik van gereedschappen of het bedienen van machines. Als u denkt dat het invloed heeft, fiets dan niet, rijd geen auto, gebruik geen gereedschappen, bedien geen machines en breng uw arts op de hoogte (zie rubriek 4).

Evkeeza bevat proline

Dit geneesmiddel bevat 30 mg proline per ml. Proline kan schadelijk zijn voor patiënten met hyperprolinemie. Dit is een zeldzame erfelijke ziekte waarbij proline zich ophoopt omdat het lichaam dit niet goed kan omzetten. Gebruik dit geneesmiddel niet als u (of uw kind) hyperprolinemie heeft, tenzij uw arts dit geneesmiddel heeft voorgeschreven.

Evkeeza bevat polysorbaat 80

Dit geneesmiddel bevat 1 mg polysorbaat 80 per ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u (of uw kind) bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Hoeveel van dit middel wordt gegeven?

Uw arts zal bepalen hoeveel u van dit geneesmiddel zult krijgen. De hoeveelheid is afhankelijk van uw lichaamsgewicht.

- De aanbevolen dosering is 15 milligram per kg lichaamsgewicht.
- U krijgt het geneesmiddel ongeveer eenmaal per maand.

Hoe wordt dit middel gegeven?

Dit middel wordt meestal door een arts of een verpleegkundige gegeven. Het wordt gedurende 60 minuten via een infuus in een ader toegediend ('intraveneuze infusie').

Heeft u een dosis Evkeeza overgeslagen?

Als u een afspraak voor het krijgen van Evkeeza heeft gemist, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Ernstige allergische reacties (soms: komen voor bij minder dan 1 op 100 gebruikers)

Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende symptomen van een ernstige allergische reactie (anafylactische reactie) krijgt. De infusie zal onmiddellijk worden stopgezet en u moet misschien andere geneesmiddelen nemen om de reactie onder controle te brengen:

- zwelling - vooral van de lippen, tong of keel, waardoor slikken en ademen moeilijk wordt
- problemen met ademen of een piepende ademhaling
- duizeligheid of flauwvallen
- uitslag, galbulten
- jeuk.

Andere bijwerkingen

Neem meteen contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers)

- klachten van verkoudheid, zoals een loopneus (nasofaryngitis).

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers)

- duizeligheid
- zere keel of sinusinfectie (infectie van de bovenste luchtwegen)
- misselijkheid (nausea)
- maagpijn
- verstopping (constipatie)
- rugpijn
- pijn in uw handen of voeten (pijn in een ledemaat)
- griepachtige klachten
- zich moe of futloos voelen (asthenie)
- infuusreactie, zoals jeuk op de plaats waar het infuus wordt gegeven.

Extra bijwerkingen die bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar kunnen voorkomen

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers)

- zich moe voelen (vermoeidheid).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. Niet schudden.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het troebel of verkleurd is of deeltjes bevat.

Ongebruikte restanten van de infusie-oplossing niet bewaren om later opnieuw te gebruiken.

Ongebruikte restanten van de infusie-oplossing mogen niet opnieuw worden gebruikt en moeten worden weggegooid volgens de plaatselijke voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is evinacumab.
- Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 150 mg evinacumab.

Elke injectieflacon bevat ofwel 345 mg evinacumab in 2,3 ml concentraat, ofwel 1.200 mg evinacumab in 8 ml concentraat.

- De andere stoffen in dit middel zijn proline, argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, histidine en water voor injecties.

Hoe ziet Evkeeza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Evkeeza concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere tot enigszins opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing.

Het is beschikbaar in een verpakking met ofwel 1 glazen injectieflacon van 2,3 ml concentraat of 1 glazen injectieflacon van 8 ml concentraat.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlijn
Duitsland

Fabrikant

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

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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, XI

Ultragenyx Germany GmbH, DE

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

EL

Medison Pharma Greece Single Member Societe Anonyme, EL

Τηλ: +30 210 0100 188

FR

Ultragenyx France SAS, FR

Tél: + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 917 924 (numéro vert)

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <maand jaar>

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Instructies voor gebruik

Preparatie van de oplossing

Evkeeza wordt uitsluitend geleverd als injectieflacon voor eenmalig gebruik. Bij de preparatie en reconstitutie dient een strikt aseptische techniek te worden toegepast.

- Inspecteer het geneesmiddel voorafgaand aan toediening visueel op troebelheid, verkleuring of deeltjes.
- Gooi de injectieflacon weg als de oplossing troebel of verkleurd is of deeltjes bevat.
- De injectieflacon niet schudden.
- Neem de benodigde hoeveelheid evinacumab uit de injectieflacon(s) op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt en breng deze over naar een intraveneuze infusiezak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of dextrose 50 mg/ml (5%) voor infusie. Meng de verdunde oplossing door voorzichtig te draaien.
- De uiteindelijke concentratie van de verdunde oplossing moet tussen 0,5 mg/ml en 20 mg/ml liggen.
- De oplossing niet in de vriezer bewaren of schudden.
- Alle ongebruikte restanten in de injectieflacon weggooien.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Na verdunning

Na preparatie de verdunde oplossing onmiddellijk toedienen. Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt toegediend, kan deze tijdelijk worden bewaard:

- in de koelkast bij 2°C tot 8°C gedurende maximaal 24 uur vanaf het tijdstip van preparatie van de infusie tot aan het einde van de infusie
- of
- bij kamertemperatuur tot 25°C gedurende maximaal 6 uur vanaf het tijdstip van preparatie van de infusie tot aan het einde van de infusie.

Toediening

- Laat de oplossing indien gekoeld voorafgaand aan toediening op kamertemperatuur komen (tot 25°C).
- Evinacumab moet gedurende 60 minuten door intraveneuze infusie worden toegediend via een intraveneuze lijn met een steriel, inline- of add-on-filter van 0,2 micron tot 5 micron. Dien evinacumab niet toe als snelle intraveneuze injectie of bolus.
- Meng geen andere geneesmiddelen met evinacumab of dien deze niet gelijktijdig toe via dezelfde infusielijn.

Indien de patiënt tekenen van ongewenste reacties vertoont, waaronder infuusreacties, kan de infusiesnelheid worden vertraagd, onderbroken of gestaakt.