

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evkeeza 150 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 150 mg de evinacumab.

Un vial de 2,3 ml de concentrado contiene 345 mg de evinacumab.

Un vial de 8 ml de concentrado contiene 1 200 mg de evinacumab.

Evinacumab se produce en células de ovario de hámster chino (OHC) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución estéril de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido con un pH de 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 500 mmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Evkeeza está indicado como complemento a la dieta y a otros tratamientos hipolipemiantes para reducir el colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) para el tratamiento de pacientes adultos y niños a partir de 6 meses de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo).

4.2 Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con evinacumab, el paciente debe estar recibiendo un tratamiento óptimo para reducir el C-LDL.

El tratamiento con evinacumab se debe iniciar y controlar por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos lipídicos.

Posología

La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso corporal (pc) administrados por perfusión intravenosa durante 60 minutos una vez al mes (cada 4 semanas).

Si se salta una dosis, se debe administrar lo antes posible. De ahí en adelante, el tratamiento con evinacumab se debe programar mensualmente a partir de la fecha de la última dosis.

La velocidad de perfusión se puede ralentizar, interrumpir o suspender si el paciente presenta algún signo de reacciones adversas, incluidos los síntomas asociados a la perfusión.

Evkeeza se puede administrar independientemente de la aféresis de lipoproteínas.

Personas de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No es necesario ajustar la dosis en pacientes pediátricos de 6 meses a 17 años de edad (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Evkeeza en niños menores de 6 meses de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Evkeeza está destinado solo para perfusión intravenosa.

Administración

- Si está refrigerada, deje que la solución alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de su administración.
- Evinacumab se debe administrar durante 60 minutos mediante perfusión intravenosa a través de una vía intravenosa que contenga un filtro estéril, en línea o adicional, de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros. No administre evinacumab como bolo o inyección intravenosa rápida.
- No mezcle otros medicamentos con evinacumab ni lo administre concomitantemente a través de la misma línea de perfusión.

La velocidad de perfusión se puede ralentizar, interrumpir o suspender si el paciente presenta algún signo de reacciones adversas, incluidos los síntomas asociados a la perfusión.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con evinacumab, incluidas anafilaxia y reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.8). Si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves o reacciones relacionadas con la perfusión graves, suspenda el tratamiento

con evinacumab, utilice el tratamiento de referencia, y vigile hasta que desaparezcan los signos y los síntomas.

Excipientes

Este medicamento contiene 30 mg de prolina en cada ml. La prolina puede ser perjudicial para los pacientes con hiperprolinemia tipo I o tipo II.

Este medicamento contiene 1 mg de polisorbato 80 en cada ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No se han descrito mecanismos de interacción entre evinacumab y otros medicamentos hipolipemiantes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con evinacumab y durante al menos 5 meses después de la última dosis de evinacumab.

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de evinacumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se sabe que los anticuerpos IgG humanos atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, evinacumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Evinacumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada y no se recomienda su uso durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces a menos que el beneficio previsto para la paciente supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si evinacumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento y que disminuyen a concentraciones bajas poco después; en consecuencia, no se puede excluir un riesgo para el lactante durante este breve periodo. Posteriormente, Evkeeza podría utilizarse durante la lactancia si es clínicamente necesario.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad relativos al uso de evinacumab en seres humanos. Los estudios realizados en animales no indican efectos dañinos sobre la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Evkeeza podría tener una pequeña influencia sobre la capacidad para ir en bicicleta, conducir y utilizar máquinas. Después de la administración de Evkeeza, pueden aparecer mareos, fatiga y astenia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se presentan con mayor frecuencia son nasofaringitis (13,7 %), enfermedad de tipo gripal (7,7 %), mareos (6,0 %), dolor de espalda (5,1 %) y náuseas (5,1 %). La reacción adversa más grave es anafilaxia (0,9 %).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se indica la incidencia de reacciones adversas en los ensayos clínicos del tratamiento con evinacumab en los que participaron 137 pacientes (117 pacientes adultos y adolescentes con HFHo e hipercolesterolemia persistente de los ensayos clínicos controlados combinados y 20 pacientes pediátricos de >5 a 11 años de edad con HFHo del estudio R1500-CL-17100). Las reacciones adversas se muestran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Término preferente	Categorías de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinorrea	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor en una extremidad	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga*	Muy frecuente
	Enfermedad de tipo gripal	Frecuente
	Astenia	Frecuente
	Reacción relacionada con la perfusión	Frecuente
	Reacciones en la zona de perfusión	Frecuente

* Ver sección Población pediátrica a continuación.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

Se notificó anafilaxia en 1 paciente tratado con evinacumab (0,9 %) (ver sección 4.4).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se notificaron reacciones a la perfusión (p. ej., prurito en el lugar de perfusión) en 9 pacientes tratados con evinacumab (7,7 %) y en 2 pacientes tratados con el placebo (3,7 %).

Población pediátrica

El perfil de seguridad observado en 14 pacientes adolescentes con HFHo de 12 a 17 años de edad tratados con evinacumab 15 mg/kg i.v. cada 4 semanas fue congruente con el perfil de seguridad de pacientes adultos con HFHo.

La seguridad de evinacumab se evaluó en 20 pacientes pediátricos de ≥ 5 a 11 años de edad. El perfil de seguridad de evinacumab observado en estos pacientes coincidió con el observado en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad, con la reacción adversa adicional de fatiga. Se notificó fatiga en 3 pacientes (15 %) (ver sección 5.1).

Se dispone de los datos de 5 pacientes ≥ 1 a 5 años de edad tratados con evinacumab mediante uso compasivo. La duración del tratamiento fue entre 12 y 90 semanas. Según los datos de seguridad recibidos no se ha identificado ningún problema nuevo de seguridad (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de un tratamiento específico para la sobredosis de evinacumab. En caso de sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar las medidas de soporte necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes modificadores de los lípidos; código ATC: C10AX17

Mecanismo de acción

Evinacumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante, que se une específicamente e inhibe la ANGPTL3. La ANGPTL3 es un miembro de la familia de proteínas similares a la angiopoyetina que se expresa principalmente en el hígado y es importante en la regulación del metabolismo de los lípidos al inhibir la lipoproteína lipasa (LPL) y la lipasa endotelial (LE).

El bloqueo de la ANGPTL3 por evinacumab reduce los TG y el colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) al desbloquear las actividades de la LPL y la LE de la inhibición de ANGPTL3, respectivamente. Evinacumab reduce el C-LDL independientemente de la presencia del receptor de las LBD (rLBD) al promover el procesamiento de las lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD) y la eliminación de restos de LMBD anterior a la formación de LBD a través de un mecanismo dependiente de la LE.

Eficacia clínica y seguridad

Hipercolesterolemia homocigótica familiar (HFHo)

Estudio ELIPSE-HFHo

Este fue un ensayo multicéntrico, con doble enmascaramiento, aleatorizado y controlado con placebo que evaluó la eficacia y la seguridad de evinacumab en comparación con el placebo en 65 pacientes con HFHo. El ensayo consistió en un periodo de tratamiento con doble enmascaramiento de 24 semanas y un periodo de tratamiento sin enmascaramiento de 24 semanas. En el periodo de

tratamiento con doble enmascaramiento, se aleatorizó a 43 pacientes para recibir evinacumab 15 mg/kg i.v. cada 4 semanas y a 22 pacientes para recibir el placebo. Los pacientes tenían antecedentes de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., estatinas, ezetimiba, anticuerpos inhibidores de PCSK9, lomitapida y aféresis de lipoproteínas). El diagnóstico de HFHo se determinó mediante pruebas genéticas o por la presencia de los siguientes criterios clínicos: antecedentes de CT no tratado >500 mg/dl (13 mmol/l) junto con xantoma antes de los 10 años de edad o evidencia de CT >250 mg/dl (6,47 mmol/l) en ambos progenitores. Se incluyó a los pacientes en el ensayo independientemente del estado de la mutación. Se definió que los pacientes tenían variantes nula/nula o negativa/negativa si las variaciones producían poca o ninguna función residual del rLBD; las variantes nula/nula se definieron por tener <15 % de la función del rLBD según los ensayos *in vitro* y las variantes negativa/negativa se definieron por tener codones de terminación prematura, variaciones en el sitio de unión, cambios de marco, inserción/deleciones o variaciones en el número de copias. En este ensayo, el 32,3 % (21 de 65) de los pacientes tenían variantes nula/nula y el 18,5 % (12 de 65) de los pacientes tenían variantes negativa/negativa.

La media de C-LDL al inicio fue de 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l) y en el subconjunto de pacientes con variantes nula/nula fue de 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l) y con variantes negativa/negativa fue de 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). Al inicio del estudio, el 93,8 % de los pacientes recibían estatinas, el 75,4 % recibían ezetimiba, el 76,9 % recibían anticuerpos inhibidores de PCSK9, el 21,5 % recibían lomitapida y el 33,8 % recibían aféresis de lipoproteínas. La media de edad al inicio del ensayo fue de 42 años de edad (intervalo de 12 a 75) con un 12,3 % ≥65 años de edad; un 53,8 % eran mujeres, un 73,8 % eran de raza blanca, un 15,4 % eran asiáticos, un 3,1 % de raza negra y el 7,7 % correspondía a otra o no informada.

La variable primaria de la eficacia fue el cambio porcentual en el C-LDL desde el inicio hasta la semana 24. En la semana 24, la media de la diferencia por mínimos cuadrados (MC) del tratamiento entre evinacumab y el placebo en el cambio porcentual medio en el C-LDL desde el valor inicial fue de -49,0 % (IC del 95 %: -65,0 % a -33,1 %; $p < 0,0001$). Para conocer los resultados de eficacia, consulte la tabla 2.

Tabla 2 Efecto de evinacumab sobre los parámetros lipídicos en pacientes con HFHo en el estudio ELIPSE-HFHo

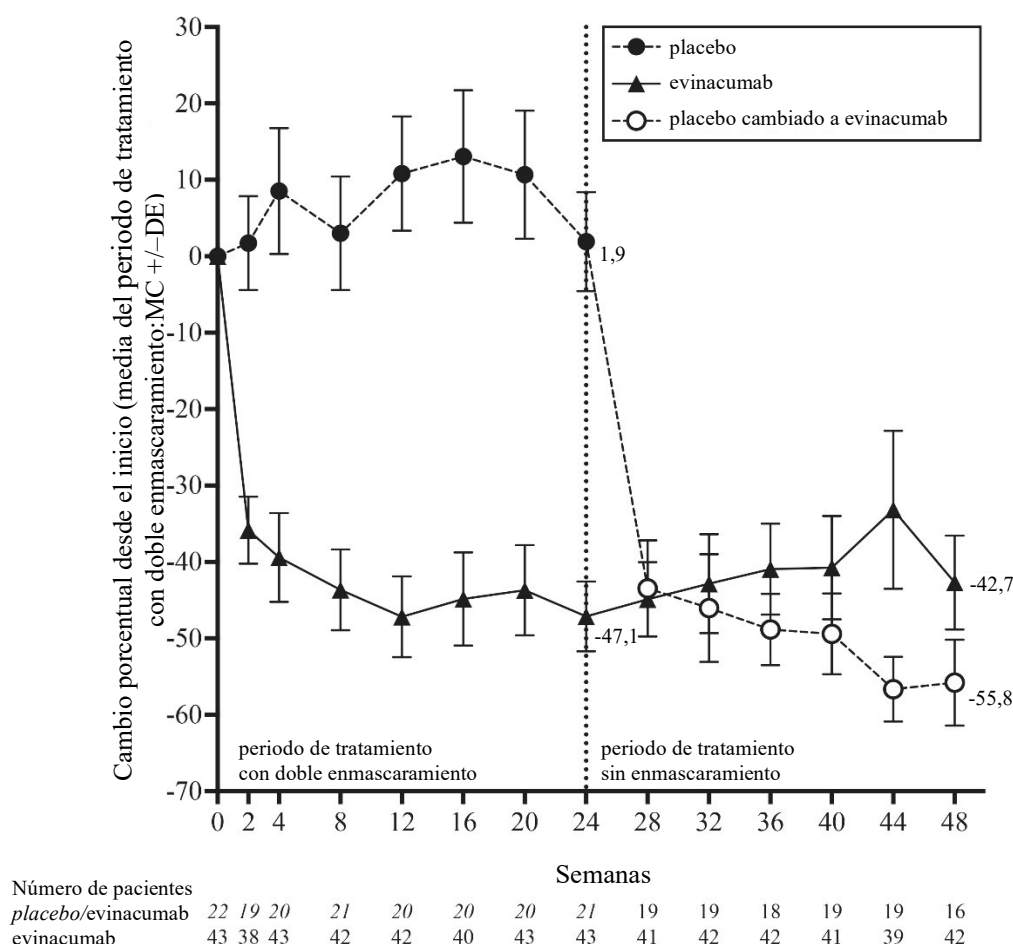
	Inicio (media), mmol/l (n = 65)	Cambio porcentual medio por MC o cambio desde el inicio en la semana 24		Diferencia con respecto al placebo (IC del 95 %)	Valor de <i>p</i>
		evinacumab (n = 43)	placebo (n = 22)		
C-LDL (cambio porcentual)	6,6	-47,1 %	+1,9 %	-49 % (-65,0 a -33,1)	<0,0001
C-LDL (cambio absoluto) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (-4,5 a -2,3)	<0,0001
Apo B (g/l)	1,7	-41,4 %	-4,5 %	-36,9 % (-48,6 a -25,2)	<0,0001
Colesterol no HDL	7,2	-49,7 %	+2,0 %	-51,7 % (-64,8 a -38,5)	<0,0001
CT	8,3	-47,4 %	+1,0 %	-48,4 % (-58,7 a -38,1)	<0,0001
TG	1,4	-55,0 %	-4,6 %	-50,4 % (-65,6 a -35,2)	<0,0001 ^a
C-HDL^b	1,2	-29,6 %	+0,8 %	-	-

^a valor de *p* nominal, ya que los TG no son una variable secundaria clave

^b El cambio porcentual medio en los resultados de la semana 24 se presenta en función del tratamiento real recibido en la población de seguridad (evinacumab, n = 44; placebo, n = 20); no hay pruebas estadísticas formales en la población de seguridad

Después del periodo de tratamiento con doble enmascaramiento, 64 de los 65 pacientes aleatorizados que entraron en el periodo de tratamiento sin enmascaramiento recibieron evinacumab. El cambio porcentual medio en el C-LDL desde el inicio hasta la semana 48 osciló entre -42,7 % y -55,8 %. En la figura 1 se muestra el cambio porcentual medio de C-LDL desde el inicio para el doble enmascaramiento y el cambio porcentual medio observado para el periodo de tratamiento sin enmascaramiento en los pacientes que estaban recibiendo evinacumab o el placebo durante el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento.

Figura 1 Cambio porcentual medio calculado de C-LDL por MC desde el inicio a lo largo del tiempo hasta la semana 24, y cambio porcentual medio observado desde la semana 28 hasta la semana 48 en el estudio ELIPSE-HoFH



En la semana 24, la reducción observada en el C-LDL con evinacumab fue similar en los subgrupos predefinidos, incluida la edad, el sexo, las variantes nula/nula o negativa/negativa, el tratamiento concomitante con aféresis de lipoproteínas y los medicamentos hipolipemiantes de base concomitantes (estatinas, ezetimiba, anticuerpos inhibidores de PCSK9 y lomitapida). No se ha determinado el efecto de evinacumab sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

Estudio ELIPSE-OLE

Se trató de un estudio de extensión sin enmascaramiento y multicéntrico en 116 pacientes con HFHo. Los datos disponibles de 86 pacientes a las 24 semanas demostraron una disminución del 43,6 % en el C-LDL tras el tratamiento con 15 mg/kg i.v. de evinacumab cada 4 semanas de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., estatinas, ezetimiba, anticuerpos inhibidores de PCSK9, lomitapida y aféresis de lipoproteínas). Las reducciones en el C-LDL con respecto al inicio fueron uniformes a las 48 y 96 semanas; el cambio porcentual medio con respecto al inicio en el C-LCL calculado a las 48 semanas (n = 95) fue del -43,9 % y, a las 96 semanas (n = 63), del -37,2 %. Se incluyó en el ensayo

a pacientes independientemente del estado de la mutación, incluidos los pacientes con variantes nula/nula o negativa/negativa.

Población pediátrica

ELIPSE-HFHo

En ELIPSE-HFHo, 1 paciente adolescente recibió 15 mg/kg i.v. de evinacumab cada 4 semanas y 1 paciente adolescente recibió el placebo, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., estatinas, ezetimiba, anticuerpos inhibidores de PCSK9 y aféresis de lipoproteínas). Ambos pacientes adolescentes tenían variantes nula/nula en el rLBD. En la semana 24, el cambio porcentual en el C-LDL con evinacumab fue -73,3 % y con el placebo +60 %.

ELIPSE-OLE

En ELIPSE-OLE, 14 pacientes adolescentes recibieron 15 mg/kg i.v. de evinacumab cada 4 semanas como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., estatinas, ezetimiba, anticuerpos inhibidores de PCSK9 y aféresis de lipoproteínas). Dos pacientes entraron después de completar el estudio ELIPSE-HoFH y 12 pacientes no habían recibido tratamiento con evinacumab. El C-LDL inicial medio en estos pacientes adolescentes era de 300,4 mg/dl (7,88 mmol). La media de edad era de 14,4 años de edad (intervalo: 12 a 17 años), con un 64,3 % de varones y un 35,7 % de mujeres. Al inicio del estudio, todos los pacientes recibían estatinas, el 71,4 % recibían ezetimiba, el 42,9 % inhibidores de PCSK9 y el 64,3 % recibían aféresis de lipoproteínas. Cuatro (28,6 %) pacientes tenían variantes nula/nula y 4 (28,6 %) pacientes tenían variantes negativa/negativa para las mutaciones del rLBD. En la semana 24, el cambio porcentual en el C-LDL con evinacumab fue de -55,4 % (n = 12).

Estudio R1500-CL-17100

Se trató de un estudio abierto, multicéntrico, con tres partes y un solo grupo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de evinacumab en pacientes pediátricos de ≥ 5 a 11 años de edad con HFHo. El estudio constó de tres partes: parte A, parte B y parte C. La parte A fue un estudio abierto y de dosis única para evaluar la seguridad, FC y FD de 15 mg/kg i.v. de evinacumab en 6 pacientes con HFHo, seguido de un periodo de observación de 16 semanas para determinar la dosis durante el resto del estudio. La parte B fue un periodo de tratamiento abierto con un solo grupo de 24 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de 15 mg/kg i.v. de evinacumab cada 4 semanas en 14 pacientes con HFHo. La parte C fue un estudio de extensión de las partes A y B para evaluar la seguridad a largo plazo de 15 mg/kg i.v. de evinacumab cada 4 semanas en 20 pacientes con HFHo. Consiste en un periodo de tratamiento de 48 semanas y un periodo de seguimiento de 24 semanas (en curso). Los pacientes de la parte C se incorporaron directamente desde la parte A o la parte B.

Los pacientes estaban recibiendo cualquier combinación de tratamientos hipolipemiantes, incluidas estatinas en dosis máximas toleradas, ezetimiba, lomitapida y aféresis de lipoproteínas.

El diagnóstico de HFHo se determinó mediante pruebas genéticas o mediante la presencia de los siguientes criterios clínicos: antecedentes de colesterol total (CT) no tratado >13 mmol/l (>500 mg/dl) y TG $<7,8$ mmol/l (<690 mg/dl) Y xantoma tendinoso antes de los 10 años de edad o evidencia de CT $>6,47$ mmol/l (>250 mg/dl) en ambos progenitores; C-LDL $>3,36$ mmol/dl (>130 mg/dl); peso corporal ≥ 15 kg.

En general, en los pacientes de la parte A y la parte B, el C-LDL medio al inicio era de 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl).

Al inicio, el 90 % de los pacientes estaban recibiendo estatinas, el 95 %, ezetimiba y el 60 %, aféresis de lipoproteínas.

La media de edad al inicio era de 9,0 años de edad (intervalo de ≥ 5 a <12); el 40 % eran hombres y el 60 % mujeres; el 70 % eran blancos, el 5 %, negros, el 10 %, asiáticos, el 5 % indios americanos o nativos de Alaska y el 10 %, de otras razas. El peso corporal medio era de 37,9 kg y el índice de masa corporal (IMC) de 18,8 kg/m².

En la parte B, la variable primaria de la eficacia fue el cambio porcentual en el C-LDL calculado desde el inicio hasta la semana 24. En la semana 24, el cambio porcentual medio en el C-LDL calculado desde el inicio fue del -48,3 % (intervalo de confianza del 95 %: del -68,8 % al -27,8 %). Para hallar los resultados de eficacia, ver la tabla 3.

Tabla 3 Parámetros lipídicos de pacientes pediátricos (de ≥ 5 a 11 años de edad) con HFHo con otros tratamientos hipolipemiantes en la semana 24

	C-LDL	ApoB	C no de HDL	CT	Lp(a)
Inicio (media) (N = 14)	6,8 mmol/l (263,7 mg/dl)	168,2 mg/dl (1,682 g/l)	7,3 mmol/l (282,2vmg/dl)	8,1 mmol/l (315,5 mg/dl)	158,6 nmol/l
Cambio porcentual con respecto al inicio (IC del 95 %)	-48,3 (de -68,8 a -27,8)	-41,3 (de -58,9 a -23,8)	-48,9 (de -68,1 a -29,7)	-49,1 (de -64,9 a -33,2)	-37,3 (de -42,2 a -32,3)

En la semana 24, la reducción del C-LDL con evinacumab fue similar en todas las características iniciales, incluidos la edad, el sexo, la actividad limitada del RLDL, el tratamiento concomitante con aféresis de lipoproteínas y los medicamentos hipolipemiantes de base concomitantes (estatinas, ezetimiba y lomitapida).

Otras investigaciones

La eficacia de evinacumab en los pacientes pediátricos de entre 6 meses y menos de 5 años de edad se ha predicho según modelos FC/FD integrados y simulaciones (ver sección 5.2). Se prevé que los pacientes pediátricos de entre 6 meses y menos de 5 años de edad que reciban 15 mg/kg de evinacumab cada 4 semanas experimenten un cambio porcentual en el C-LDL en la semana 24 de magnitud similar o superior al de los adultos, con una estabilización a concentraciones absolutas de C-LDC más altas en la semana 24.

Además, se dispone de los datos de 5 pacientes ≥ 1 a 5 años de edad con HFHo que recibieron evinacumab mediante uso compasivo. La dosis prescrita fue de 15 mg/kg de evinacumab cada 4 semanas, la misma que se utiliza en niños mayores y adultos. La administración de evinacumab mostró una reducción clínicamente significativa del C-LDL coincidente con la observada en los pacientes ≥ 5 años de edad en estudios clínicos. Los beneficios incluyeron una reducción del C-LDL del 37,1 % en la semana 90 en uno de los pacientes, en el cual se redujo la frecuencia de la plasmaféresis durante el periodo de tratamiento, y descensos del 43,1 % en la semana 72, del 66,3 % en la semana 62, del 77,3 % en la semana 16 y del 75,0 % en la semana 12 respectivamente en los demás pacientes. Los xantomas se resolvieron por completo en el paciente, en el que se redujo la frecuencia de la plasmaféresis, al cabo de aproximadamente 1 año de tratamiento con evinacumab.

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Evinacumab se administra por vía intravenosa a pacientes con HFHo. Según el modelo de farmacocinética poblacional, al final de la perfusión en estado estacionario, la media $\pm$ DE de la $C_{\text{máx}}$ es de 681 ± 185 mg/l en pacientes adultos tras una dosis de 15 mg/kg cada 4 semanas. La tasa de acumulación es de aproximadamente 2. La media $\pm$ DE de la concentración mínima media en estado estacionario es de $230 \pm 81,3$ mg/l en pacientes adultos.

Distribución

El volumen total de distribución en estado estacionario estimado mediante el análisis de farmacocinética poblacional en una persona típica que pesaba 72 kg fue de aproximadamente 4,9 l en pacientes adultos, lo que indica que evinacumab se distribuye principalmente en el sistema vascular.

Biotransformación

No se realizaron estudios de metabolismo específicos porque evinacumab es una proteína. Como anticuerpo IgG4 monoclonal humano, se prevé que evinacumab se degrade en péptidos pequeños y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

La eliminación de evinacumab se realiza mediante vías paralelas lineales y no lineales. A concentraciones más altas, la eliminación de evinacumab se realiza principalmente a través de una vía proteolítica no saturable, mientras que a concentraciones más bajas, predomina la eliminación mediada por diana no lineal saturable de ANGPTL3. La semivida de eliminación es una función de las concentraciones de evinacumab en suero y no es una constante.

Después de la última dosis en estado estacionario de 15 mg/kg i.v. cada 4 semanas, la mediana de tiempo para que las concentraciones de evinacumab disminuyan por debajo del límite inferior de detección (78 ng/ml) es de aproximadamente 21 semanas.

Linealidad/No linealidad

Debido al aclaramiento no lineal, se observó un aumento ligeramente mayor que el proporcional a la dosis, con un aumento de 4,3 veces en el área bajo la curva concentración-tiempo en estado estacionario ($AUC_{\text{tau,ee}}$) para un aumento de 3 veces en la dosis de 5 mg/kg a 15 mg/kg i.v. cada 4 semanas.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

El efecto farmacodinámico de evinacumab en la reducción del C-LDL es indirecto y está mediado por la unión a la ANGPTL3. La concentración de ANGPTL3 total aumenta con respecto al valor inicial tras la administración de evinacumab y se estabiliza cuando se logra la saturación objetivo. Cuando el objetivo está saturado, no se prevé que un mayor aumento en las concentraciones de evinacumab dé como resultado una mayor reducción del C-LDL.

Poblaciones especiales

Un análisis farmacocinético poblacional realizado con datos de 183 participantes adultos sanos y 139 pacientes con HFHo indica que los siguientes factores no tienen un efecto de importancia clínica sobre la exposición a evinacumab: edad (5 a 75 años de edad), sexo, peso corporal (de 19,7 a 152 kg), raza. La aféresis no pareció influir considerablemente en la farmacocinética de evinacumab.

Población pediátrica

Hubo 14 pacientes de 12 a 17 años de edad con HFHo que recibieron evinacumab en dosis de 15 mg/kg i.v. cada 4 semanas; las concentraciones mínimas y máximas en estado estacionario estuvieron generalmente dentro del intervalo de los pacientes adultos. La $C_{\text{máx}}$ media en estado estacionario fue de 566 ± 206 mg/l en los pacientes con HFHo de 12 a <18 años de edad.

En los 20 pacientes de 5 a 11 años de edad con HFHo que recibieron 15 mg/kg i.v. de evinacumab cada 4 semanas, la concentración mínima media (DE) de evinacumab en estado estacionario basada en los análisis FC poblacionales fue de $160 \pm 57,6$ mg/l y la media (DE) de la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario, de $419 \pm 99,4$ mg/l en los pacientes de 5 a 11 años de edad con HFHo.

La farmacocinética de evinacumab en pacientes pediátricos menores de 5 años de edad con HFHo se predijo a partir de un análisis de extrapolación de modelos. Este análisis utilizó modelos de FC poblacional y simulaciones según los datos observados anteriormente en niños mayores, adolescentes y adultos, junto con suposiciones sobre el desarrollo biológico y las circunstancias fisiopatológicas de los niños más pequeños con HFHo. Las concentraciones mínimas predichas medias en estado estacionario y las tasas de acumulación medias en los pacientes de entre 6 meses y menos de 5 años de edad fueron inferiores, aunque se situaron dentro de los intervalos predichos para los pacientes de 5 años y más. La concentración máxima predicha media en estado estacionario fue de 499 ± 185 mg/l en los pacientes de entre 6 meses y menos de 2 años de edad y de 513 ± 179 mg/l en los pacientes de entre 2 y menos de 5 años de edad.

Insuficiencia renal

No se prevé que evinacumab presente una eliminación renal significativa. Las concentraciones mínimas observadas en estado estacionario fueron comparables entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se prevé que evinacumab presente una eliminación hepática significativa. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos, incluidos los de toxicidad en crías de animales, no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas.

Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis y genotoxicidad con evinacumab. No se prevé que los anticuerpos monoclonales alteren el ADN o los cromosomas.

Toxicología reproductiva

No se observaron efectos sobre los marcadores subrogados de fertilidad en los órganos reproductores de machos y hembras en un estudio de toxicología crónica de 6 meses con monos *Cynomolgus* sexualmente maduros. En los estudios de reproducción en animales, se administró evinacumab por vía subcutánea a conejas preñadas cada 3 días desde el día 7 de gestación hasta el día de gestación 19 durante la organogénesis. Se observó toxicidad materna (muerte neonatal prematura, muerte fetal y/o parto prematuro) en todas las dosis y se observaron hallazgos fetales (tejidos blandos y malformaciones esqueléticas) en todas las dosis excepto en la más baja (1 mg/kg). La exposición sistémica media medida durante el periodo de gestación en conejas fue inferior a la medida a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 15 mg/kg cada 4 semanas. Debido a que el perfil lipídico de los conejos difiere significativamente del de los humanos, particularmente durante la preñez, la pertinencia clínica de estos resultados es incierta.

No hubo efectos sobre el desarrollo embrionario cuando se administró evinacumab por vía subcutánea a ratas cada 3 días desde el día 6 de gestación hasta el día 18 de gestación durante la organogénesis. La exposición sistémica media medida durante el periodo de gestación en ratas fue inferior a la medida a la DMRH de 15 mg/kg cada 4 semanas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Prolina
Clorhidrato de arginina
Clorhidrato de histidina monohidrato
Polisorbato 80
Histidina
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años

Después de la dilución

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, es responsabilidad del usuario seguir los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de su uso.

Si la solución diluida no se administra inmediatamente, se puede conservar de forma temporal:

- refrigerada entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación de la perfusión hasta finalizar la perfusión
- o
- a temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 6 horas desde el momento de la preparación de la perfusión hasta finalizar la perfusión.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
No congelar.
No agitar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

2,3 ml de concentrado en un vial de vidrio transparente de tipo 1 de 3 ml con un tapón de clorobutilo gris con recubrimiento y precinto con botón de apertura rápida que contiene 345 mg de evinacumab. Tamaño de envase de 1 vial.

8 ml de concentrado en un vial de vidrio transparente de tipo 1 de 20 ml con un tapón de clorobutilo gris con recubrimiento y precinto con botón de apertura rápida que contiene 1 200 mg de evinacumab. Tamaño de envase de 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación de la solución

Evkeeza se suministra exclusivamente como un vial de un solo uso. Durante la preparación y la reconstitución, se debe utilizar una técnica estrictamente aséptica.

- Examine visualmente el medicamento para detectar turbidez, cambios de color o partículas antes de su administración.
- Deseche el vial si la solución está turbia o presenta cambios de color o contiene partículas.
- No agite el vial.
- Extraiga el volumen requerido de evinacumab del vial o los viales según el peso corporal del paciente y transfíralo a una bolsa de perfusión intravenosa que contenga cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) o dextrosa 50 mg/ml (5 %) para perfusión. Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente.
- La concentración final de la solución diluida debe estar entre 0,5 mg/ml y 20 mg/ml.
- No congele ni agite la solución.
- Deseche cualquier parte no utilizada que quede en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17/junio/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Estados Unidos

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): Para evaluar los desenlaces de seguridad a largo plazo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo) que reciban tratamiento con evinacumab, así como la frecuencia y los desenlaces del embarazo en las pacientes con HFHo tratadas con evinacumab, y para evaluar el proceso de aterosclerosis en pacientes con HFHo tratados con evinacumab que se sometan a pruebas cardíacas de diagnóstico por imagen, el TAC debe realizar y enviar los resultados de un estudio basado en los datos de un registro en pacientes con HFHo.	Los informes anuales del estudio se presentarán con la reevaluación anual.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
CAJA EXTERIOR**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evkeeza 150 mg/ml concentrado para solución para perfusión
evinacumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 150 mg de evinacumab.
Un vial de 2,3 ml de concentrado contiene 345 mg de evinacumab.
Un vial de 8 ml de concentrado contiene 1 200 mg de evinacumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: prolina, clorhidrato de arginina, histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
No congelar.
No agitar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Evkeeza 150 mg/ml concentrado estéril
evinacumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

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

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Evkeeza 150 mg/ml concentrado para solución para perfusión evinacumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Evkeeza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Evkeeza
3. Cómo se administra Evkeeza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Evkeeza
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Evkeeza y para qué se utiliza

Qué es Evkeeza

Evkeeza contiene el principio activo evinacumab. Es un tipo de medicamento llamado «anticuerpo monoclonal». Los anticuerpos monoclonales son proteínas que se unen a otras sustancias en el organismo.

Para qué se utiliza Evkeeza

Evkeeza se usa para tratar a adultos y niños a partir de 6 meses de edad con el colesterol muy alto causado por una afección denominada hipercolesterolemia familiar homocigótica. Evkeeza se usa con una dieta baja en grasas y otros medicamentos para reducir los niveles de colesterol.

La hipercolesterolemia familiar homocigótica es hereditaria y generalmente se transmite tanto por el padre como por la madre.

Las personas con esta afección tienen niveles extremadamente altos de colesterol LDL («colesterol malo») desde el nacimiento. Niveles tan altos pueden provocar infartos de miocardio, enfermedades de las válvulas cardíacas u otros problemas a una edad temprana.

Cómo actúa Evkeeza

Evinacumab, el principio activo de Evkeeza, se adhiere a una proteína del organismo denominada ANGPTL3 y bloquea sus efectos. La ANGPTL3 participa en el control de la producción de colesterol y el bloqueo de su efecto reduce la producción de este. De esta manera, Evkeeza puede reducir los niveles de colesterol LDL en sangre y así evitar los problemas causados por los niveles altos de colesterol LDL.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Evkeeza

No le deben administrar Evkeeza si:

- si es alérgico al evinacumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico o enfermero antes de que le administren Evkeeza.

Esté atento a los efectos adversos graves

Evkeeza puede causar reacciones alérgicas graves.

- Informe a su médico o enfermero inmediatamente si tiene algún síntoma de reacción alérgica grave. Los síntomas se enumeran en «Efectos adversos graves» en la sección 4.

Niños

Evkeeza no se recomienda a niños menores de 6 meses de edad porque aún no hay suficiente información sobre su uso en este grupo de pacientes.

Otros medicamentos y Evkeeza

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y anticoncepción

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- Evkeeza puede dañar al feto.
- Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras está en tratamiento con Evkeeza.

Si puede quedarse embarazada, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces para evitarlo.

- utilice métodos anticonceptivos eficaces mientras esté en tratamiento con Evkeeza y
- utilice métodos anticonceptivos eficaces durante al menos 5 meses después de la última administración de Evkeeza.

Consulte con su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted durante este tiempo.

Lactancia

- Si está en periodo de lactancia o tiene previsto amamantar, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento.
- Se desconoce si Evkeeza pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Es posible que Evkeeza le haga sentirse mareado y cansado y puede afectar a su capacidad para ir en bicicleta, conducir o utilizar herramientas o máquinas. Si cree que le afecta, no vaya en bicicleta, no conduzca, ni utilice herramientas o máquinas e informe a su médico (ver sección 4).

Evkeeza contiene prolina

Este medicamento contiene 30 mg de prolina en cada ml. La prolina puede ser perjudicial para los pacientes con hiperprolinemia, un trastorno genético infrecuente en el que la prolina se acumula en el organismo. Si usted (o su hijo) tiene hiperprolinemia, no utilicen este medicamento a menos que se lo haya recomendado su médico.

Evkeeza contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 1 mg de polisorbato 80 en cada ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted (o su hijo) tienen alguna alergia conocida.

3. Cómo se administra Evkeeza

Cuánto Evkeeza se administra

Su médico calculará la cantidad de medicamento que debe administrarle. La cantidad dependerá de su peso corporal.

- La dosis recomendada es de 15 miligramos por cada kilogramo de peso.
- Se le administrará el medicamento aproximadamente una vez al mes.

Cómo se administra Evkeeza

Evkeeza generalmente lo administra un médico o un enfermero. Se administra en forma de goteo en una vena («perfusión intravenosa») durante 60 minutos.

Si se salta una dosis de Evkeeza

Si se ha saltado una cita para recibir Evkeeza, consulte con su médico o enfermero lo antes posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Comunicación de efectos adversos

Reacciones alérgicas graves (poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Informe a su médico o enfermero si experimenta alguno de los siguientes síntomas de reacción alérgica grave (reacción anafiláctica). El goteo se detendrá inmediatamente y es posible que deba tomar otros medicamentos para controlar la reacción:

- hinchazón, principalmente de los labios, la lengua o la garganta, lo que dificulta tragar o respirar
- problemas respiratorios o sibilancias
- sentirse mareado o desmayarse
- sarpullido, urticaria
- picor.

Otros efectos adversos

Consulte a su médico o enfermero si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- síntomas de resfriado común, como goteo nasal (nasofaringitis).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- sentirse mareado
- dolor de garganta o infección de los senos nasales (infección de las vías respiratorias altas)
- sentirse mal (náuseas)
- dolor de estómago
- estreñimiento
- dolor de espalda
- dolor en las manos o en los pies (dolor en extremidad)
- síntomas de gripe
- sentirse cansado o agotado (astenia)
- reacción a la perfusión, como picor en la zona donde se administra el goteo.

Otros efectos adversos en niños de 5 a 11 años de edad

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10)

- sensación de cansancio (fatiga).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Evkeeza

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. No agitar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si observa que está turbio, presenta cambios de color o contiene partículas visibles.

No conserve ninguna porción no utilizada de la solución para perfusión para su reutilización.

Cualquier porción no utilizada de la solución para perfusión no se debe reutilizar y se debe eliminar según los requisitos locales.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Evkeeza

- El principio activo es evinacumab.

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 150 mg de evinacumab.

Cada vial contiene 345 mg de evinacumab en 2,3 ml de concentrado o 1 200 mg de evinacumab en 8 ml de concentrado.

- Los demás componentes son prolina, clorhidrato de arginina, clorhidrato de histidina monohidrato, polisorbato 80, histidina y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Evkeeza concentrado para solución para perfusión es una solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a color amarillo pálido.

Está disponible en envases de 1 vial de vidrio de 2,3 ml de concentrado o 1 vial de vidrio de 8 ml de concentrado.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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)

Fecha de la última revisión de este prospecto: <mes año>.

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones de uso***Preparación de la solución***

Evkeeza se suministra exclusivamente como un vial de un solo uso. Durante la preparación y la reconstitución, se debe utilizar una técnica estrictamente aséptica.

- Examine visualmente el medicamento para detectar turbidez, cambios de color o partículas antes de su administración.
- Deseche el vial si la solución está turbia o presenta cambios de color o contiene partículas.
- No agite el vial.
- Extraiga el volumen requerido de evinacumab del vial o los viales según el peso corporal del paciente y transfíralo a una bolsa de perfusión intravenosa que contenga cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) o dextrosa 50 mg/ml (5 %) para perfusión. Mezcle la solución diluida invirtiéndola suavemente.
- La concentración final de la solución diluida debe estar entre 0,5 mg/ml y 20 mg/ml.

- No congele ni agite la solución.
- Deseche cualquier parte no utilizada que quede en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Después de la dilución

Una vez preparada, administrar inmediatamente la solución diluida. Si la solución diluida no se administra inmediatamente, se puede conservar de forma temporal:

- refrigerada entre 2 °C y 8 °C durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación de la perfusión hasta finalizar la perfusión
- o
- a temperatura ambiente hasta 25 °C durante no más de 6 horas desde el momento de la preparación de la perfusión hasta finalizar la perfusión.

Administración

- Si está refrigerada, deje que la solución alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de su administración.
- Evinacumab se debe administrar durante 60 minutos mediante perfusión intravenosa a través de una vía intravenosa que contenga un filtro estéril, en línea o adicional, de 0,2 micrómetros a 5 micrómetros. No administre evinacumab como bolo o inyección intravenosa rápida.
- No mezcle otros medicamentos con evinacumab ni lo administre concomitantemente a través de la misma línea de perfusión.

La velocidad de perfusión se puede ralentizar, interrumpir o suspender si el paciente presenta algún signo de reacciones adversas, incluidos los síntomas asociados a la perfusión.