

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Evkeeza 150 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 150 mg di evinacumab.

Un flaconcino da 2,3 mL di concentrato contiene 345 mg di evinacumab.

Un flaconcino da 8 mL di concentrato contiene 1 200 mg di evinacumab.

Evinacumab è prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Soluzione sterile da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido con un pH di 6,0 e un'osmolalità di circa 500 mmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Evkeeza è indicato in aggiunta alla dieta e ad altre terapie volte a ridurre il colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 6 mesi con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento con evinacumab, il paziente deve essere in regime ottimale di riduzione del LDL-C.

Il trattamento con evinacumab deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nel trattamento dei disturbi lipidici.

Posologia

La dose raccomandata è di 15 mg/kg di peso corporeo (pc) somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 60 minuti una volta al mese (ogni 4 settimane).

Se una dose viene dimenticata, deve essere somministrata il prima possibile. Successivamente, il trattamento con evinacumab deve essere programmato mensilmente a partire dalla data dell'ultima dose.

La velocità di infusione può essere rallentata, interrotta o sospesa se il paziente sviluppa qualsiasi segno di reazioni avverse, inclusi i sintomi associati all'infusione.

Evkeeza può essere somministrato indipendentemente dall'aferesi delle lipoproteine.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e 17 anni (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia di Evkeeza in bambini di età inferiore a 6 mesi non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Evkeeza è solo per infusione endovenosa.

Somministrazione

- Se refrigerata, lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25 °C) prima della somministrazione.
- Evinacumab deve essere somministrato nell'arco di 60 minuti mediante infusione endovenosa attraverso una linea endovenosa contenente un filtro sterile, in linea o aggiuntivo da 0,2 micron a 5 micron. Non somministrare evinacumab come push o bolo endovenoso.
- Non miscelare altri medicinali con evinacumab né somministrare contemporaneamente tramite la stessa linea di infusione.

La velocità di infusione può essere rallentata, interrotta o sospesa se il paziente sviluppa qualsiasi segno di reazioni avverse, inclusi i sintomi associati all'infusione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni da ipersensibilità e reazioni a infusione

Con evinacumab sono state riportate reazioni da ipersensibilità, inclusa anafilassi e reazioni a infusione (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano segni o sintomi di gravi reazioni da ipersensibilità o a infusione, interrompere il trattamento con evinacumab, trattare secondo lo standard di cura e monitorare fino alla risoluzione dei segni e dei sintomi.

Eccipienti

Questo medicinale contiene 30 mg di prolina per ogni ml. La prolina può essere pericolosa per i pazienti con iperprolinemia di tipo I o II.

Questo medicinale contiene 1 mg di polisorbato 80 per ogni ml. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Non sono stati osservati meccanismi d'interazione tra evinacumab e altri farmaci ipolipemizzanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con evinacumab e per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose di evinacumab.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di evinacumab nelle donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È noto che gli anticorpi IgG umani attraversano la barriera placentare; pertanto, evinacumab può potenzialmente essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo. Evinacumab può causare danni al feto se somministrato a donne in gravidanza e non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci a meno che il beneficio atteso per la paziente non superi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se evinacumab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane vengono escluse nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita, diminuendo a basse concentrazioni subito dopo; di conseguenza, durante questo breve periodo il rischio per il neonato allattato al seno non può essere escluso. Successivamente, Evkeeza può essere utilizzato durante l'allattamento se clinicamente necessario.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo relativi all'effetto di evinacumab sulla fertilità. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi sulla fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Evkeeza può alterare lievemente la capacità di andare in bicicletta, di guidare veicoli e di usare macchinari. In seguito alla somministrazione di Evkeeza possono manifestarsi capogiro, stanchezza e astenia (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono nasofaringite (13,7%), malattia simil-influenzale (7,7%), capogiro(6,0%), dolore dorsale (5,1%) e nausea (5,1%). La reazione avversa più grave è l'anafilassi (0,9%).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 1 elenca l'incidenza delle reazioni avverse negli studi clinici della terapia con evinacumab che hanno coinvolto 137 pazienti trattati (117 pazienti adulti e adolescenti con HoFH e ipercolesterolemia persistente provenienti da studi clinici controllati aggregati e 20 pazienti pediatrici di età compresa tra >5 e 11 anni con HoFH provenienti dallo Studio R1500-CL-17100). Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termine preferito	Categorie di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite	Molto comune
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Rinorrea	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Dolore addominale	Comune
	Stipsi	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Comune
	Dolore a un arto	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza*	Molto comune
	Malattia simil-influenzale	Comune
	Astenia	Comune
	Reazione correlata a infusione	Comune
	Reazioni in sede di infusione	Comune

* Vedere paragrafo "Popolazione pediatrica" riportato di seguito.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni da ipersensibilità

È stata segnalata anafilassi in 1 (0,9%) paziente trattato con evinacumab (vedere paragrafo 4.4).

Reazione a infusione

Reazioni in sede di infusione (ad es. prurito in sede di infusione) sono state segnalate in 9 (7,7%) pazienti trattati con evinacumab e in 2 (3,7%) pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza osservato in 14 pazienti adolescenti con HoFH di età compresa tra 12 e 17 anni trattati con evinacumab 15 mg/kg per via endovenosa (EV) ogni 4 settimane era coerente con il profilo di sicurezza dei pazienti adulti affetti da HoFH.

La sicurezza di evinacumab è stata valutata in 20 pazienti pediatrici di età compresa tra ≥ 5 e 11 anni. Il profilo di sicurezza di evinacumab osservato in questi pazienti era coerente con il profilo di sicurezza osservato in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, con l'aggiuntiva reazione avversa della stanchezza. La stanchezza è stata segnalata in 3 (15%) pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Sono disponibili i dati relativi a 5 pazienti di età compresa tra ≥ 1 e 5 anni trattati con evinacumab a uso compassionevole. La durata del trattamento è stata tra 12 e 90 settimane. Sulla base dei dati di sicurezza ricevuti, non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di evinacumab. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato in modo sintomatico e devono essere istituite misure di supporto secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti modificanti i lipidi, codice ATC: C10AX17

Meccanismo d'azione

Evinacumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante, che si lega specificatamente all'ANGPTL3 e lo inibisce. L'ANGPTL3 appartiene alla famiglia delle proteine simili all'angiopoietina che si esprime principalmente nel fegato e svolge un ruolo nella regolazione del metabolismo dei lipidi inibendo la lipasi lipoproteica (LPL) e la lipasi endoteliale (EL).

Il blocco da parte di evinacumab dell'ANGPTL3 riduce TG e HDL-C rilasciando le attività di LPL ed EL dall'inibizione di ANGPTL3. Evinacumab riduce i livelli di LDL-C indipendentemente dalla presenza del recettore LDL (LDLR) promuovendo l'elaborazione delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e l'eliminazione dei residui di VLDL a monte della formazione di LDL attraverso il meccanismo EL-dipendente.

Efficacia e sicurezza clinica

Ipcolesterolemia familiare omozigote (HoFH)

Studio ELIPSE-HoFH

Si tratta di uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab rispetto al placebo in 65 pazienti con HoFH. Lo studio consisteva in un periodo di trattamento in doppio cieco di 24 settimane e di un periodo di trattamento in aperto di 24 settimane. Nel periodo di trattamento in doppio cieco, 43 pazienti sono stati randomizzati a ricevere evinacumab 15 mg/kg EV ogni 4 settimane e 22 pazienti a ricevere placebo. I pazienti erano in trattamento di base con altre terapie ipolipemizzanti (per es. statine, ezetimibe, anticorpi inibitori del PCSK9, lomitapide e aferesi delle lipoproteine). La diagnosi di HoFH è stata determinata mediante test genetici o la presenza dei seguenti criteri clinici: anamnesi di TC non trattati > 500 mg/dL (13 mmol/L) unitamente a xantoma prima dei 10 anni di età o evidenza di TC > 250 mg/dL (6,47 mmol/L) in entrambi i genitori. Nella sperimentazione, i pazienti sono stati inclusi indipendentemente dallo stato mutazionale. I pazienti sono stati definiti come aventi varianti null/null o negativo/negativo se le variazioni avevano prodotto una funzione residuale dei recettori delle lipoproteine a bassa densità (LDLR) scarsa o nulla; le varianti null/null sono state definite come aventi una funzione LDLR $< 15\%$ sulla base di saggi *in vitro* e le varianti negativo/negativo sono state

definite come aventi codoni di terminazione prematura, variazioni del sito di giunzione, spostamenti del frame, inserzioni/delezioni o variazioni del numero di copie. In questo studio, il 32,3% (21 su 65) dei pazienti presentava varianti null/null e il 18,5% (12 su 65) dei pazienti presentava varianti negativo/negativo.

Il colesterolo LDL medio al basale era 255,1 mg/dL (6,61 mmol/L), nel sottogruppo di pazienti con varianti null/null era 311,5 mg/dL (8,07 mmol/L) mentre in quello con varianti negativo/negativo era 289,4 mg/dL (7,50 mmol/L). Al basale, il 93,8% dei pazienti era in terapia con statine, il 75,4% con ezetimibe, il 76,9% con anticorpi inibitori del PCSK9, il 21,5% con lomitapide e il 33,8% in terapia con aferesi delle lipoproteine. L'età media al basale era di 42 anni (intervallo 12-75 anni) con il 12,3% di età \geq 65 anni; 53,8% donne, 73,8% bianchi, 15,4% asiatici, 3,1% neri e 7,7% altro o non segnalato.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione percentuale del LDL-C dal basale alla Settimana 24. Alla Settimana 24, la differenza media di trattamento calcolata secondo il metodo dei minimi quadrati (LS) tra evinacumab e placebo nella variazione percentuale media del LDL-C rispetto al basale, era -49,0% (intervallo di confidenza [IC] al 95%: da -65,0% a -33,1%; $p < 0,0001$). Per i risultati di efficacia, vedere la Tabella 2.

Tabella 2. Effetto di evinacumab sui parametri lipidici nei pazienti con HoFH nello studio ELIPSE-HoFH

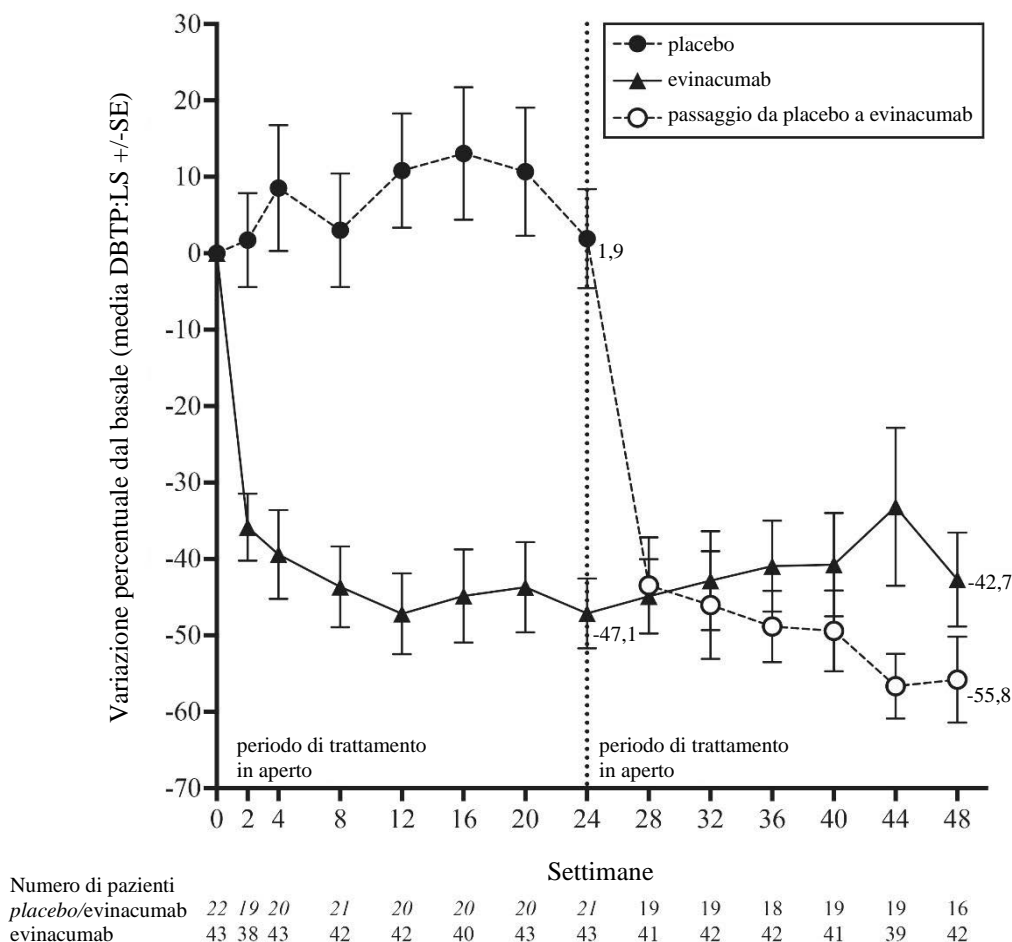
	Basale (media), mmol/L (N=65)	Variazione percentuale media calcolata secondo LS o variazione dal basale alla Settimana 24		Differenza dal placebo (IC al 95%)	Valore p
		evinacumab (N=43)	placebo (N=22)		
LDL-C (variazione percentuale)	6,6	-47,1%	+1,9%	-49% (da -65,0 a -33,1)	< 0,0001
LDL-C (variazione assoluta) (mmol/L)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (da -4,5 a -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/L)	1,7	-41,4%	-4,5%	-36,9% (da -48,6 a -25,2)	< 0,0001
Non HDL-C	7,2	-49,7%	+2,0%	-51,7% (da -64,8 a -38,5)	< 0,0001
TC	8,3	-47,4%	+1,0%	-48,4% (da -58,7 a -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0%	-4,6%	-50,4% (da -65,6 a -35,2)	< 0,0001 ^a
HDL-C^b	1,2	-29,6%	+0,8%	-	-

^a valore p nominale poiché TG non è un endpoint secondario principale

^b I risultati della variazione percentuale media alla Settimana 24 sono presentati sulla base del trattamento effettivo ricevuto nella popolazione preposta all'analisi della sicurezza (evinacumab, n=44; placebo, n=20); non sono disponibili test statistici formali nella popolazione preposta all'analisi della sicurezza

Dopo il periodo di trattamento in doppio cieco, 64 dei 65 pazienti randomizzati che sono entrati nel periodo di trattamento in aperto hanno ricevuto evinacumab. La variazione percentuale media del LDL-C dal basale alla Settimana 48 variava dal -42,7% al -55,8%. La Figura 1 mostra la variazione percentuale media del LDL-C rispetto al basale per il doppio cieco e la variazione percentuale media osservata per i periodi di trattamento in aperto tra i pazienti che erano in trattamento con evinacumab o placebo durante il periodo di trattamento in doppio cieco.

Figura 1. Variazione percentuale media di LDL-C calcolata secondo LS dal basale nel tempo fino alla Settimana 24 e variazione percentuale media osservata dalla Settimana 28 alla Settimana 48 nello studio ELIPSE-HoFH



Alla Settimana 24 la riduzione del LDL-C osservata con evinacumab era simile nei sottogruppi predefiniti, che includevano età, sesso, varianti null/null o varianti negativo/negativo, trattamento concomitante con aferesi delle lipoproteine e farmaci ipolipemizzanti di base concomitanti (statine, ezetimibe, anticorpi inibitori del PCSK9 e lomitapide). L'effetto di evinacumab sulla morbidità e la mortalità cardiovascolari non è stato determinato.

Studio ELIPSE-OLE

Si tratta di uno studio di estensione, multicentrico, in aperto, in 116 pazienti con HoFH. I dati disponibili su 86 pazienti a 24 settimane hanno mostrato una riduzione del 43,6% del LDL-C a seguito del trattamento con evinacumab 15 mg/kg EV ogni 4 settimane in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti (per es. statine, ezetimibe, anticorpi inibitori del PCSK9, lomitapide e aferesi delle lipoproteine). La riduzione del LDL-C rispetto al basale è stata coerente a 48 e 96 settimane; la variazione percentuale media rispetto al basale del LDL-C calcolato a 48 settimane (n=95) è stata -43,9% e a 96 settimane (n=63) -37,2%. Nella sperimentazione, i pazienti sono stati inclusi indipendentemente dallo stato mutazionale, tra cui pazienti con varianti null/null o varianti negativo/negativo.

Popolazione pediatrica

ELIPSE-HoFH

Nello studio ELIPSE-HoFH, 1 paziente adolescente ha ricevuto 15 mg/kg EV di evinacumab ogni 4 settimane e 1 paziente adolescente ha ricevuto placebo, in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti

(per es. statine, ezetimibe, anticorpi inibitori del PCSK9 e aferesi delle lipoproteine). Entrambi i pazienti adolescenti avevano varianti null/null nella LDLR. Alla Settimana 24, la variazione percentuale del LDL-C con evinacumab era pari a -73,3% e con placebo era pari a +60%.

ELIPSE-OLE

Nello studio di estensione ELIPSE-OLE, 14 pazienti adolescenti hanno ricevuto 15 mg/kg EV di evinacumab ogni 4 settimane, in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti (per es. statine, ezetimibe, anticorpi inibitori del PCSK9 e aferesi delle lipoproteine). Due pazienti sono entrati nello studio dopo aver completato lo studio ELIPSE-HoFH e 12 pazienti erano naïve a evinacumab. Il LDL-C medio al basale in questi pazienti adolescenti era 300,4 mg/dL (7,88 mmol/L). L'età media al basale era di 14,4 anni (intervallo 12-17 anni) con il 64,3% di maschi e il 35,7% di femmine. Al basale, tutti i pazienti erano in terapia con statine, il 71,4% con ezetimibe, il 42,9% con anticorpi inibitori del PCSK9 e il 64,3% in terapia con aferesi delle lipoproteine. Quattro pazienti (28,6%) presentavano varianti null/null e 4 pazienti (28,6%) presentavano varianti negativo/negativo per le mutazioni di LDLR. Alla Settimana 24, la variazione percentuale del LDL-C con evinacumab era pari a -55,4% (n=12).

Studio R1500-CL-17100

Si tratta di uno studio in aperto, multicentrico, in tre parti, a braccio singolo, volto a valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di evinacumab in pazienti pediatriche di età compresa tra ≥ 5 e 11 anni affetti da HoFH. Lo studio si componeva di tre parti: Parte A, Parte B e Parte C. La Parte A era uno studio in aperto a dose singola per valutare la sicurezza, la PK e la PD di evinacumab 15 mg/kg EV in 6 pazienti affetti da HoFH, seguito da un periodo osservazionale di 16 settimane per determinare la dose per il resto dello studio. La Parte B era un periodo di trattamento in aperto, a braccio singolo, di 24 settimane, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab 15 mg/kg EV ogni 4 settimane in 14 pazienti affetti da HoFH. La Parte C era uno studio di estensione della Parte A e della Parte B che ha valutato la sicurezza a lungo termine di evinacumab 15 mg/kg EV ogni 4 settimane in 20 pazienti affetti da HoFH. Consisteva in un periodo di trattamento di 48 settimane e un periodo di follow-up di 24 settimane (in corso). I pazienti nella Parte C erano stati inseriti direttamente dalla Parte A o dalla Parte B.

I pazienti erano in terapia con qualsiasi associazione di terapie ipolipemizzanti, comprese statine alla dose massima tollerata, ezetimibe, lomitapide e aferesi delle lipoproteine.

La diagnosi di HoFH è stata determinata mediante analisi genetiche o in base alla presenza dei seguenti criteri clinici: anamnesi di colesterolo totale (TC) non trattato > 13 mmol/L (> 500 mg/dL) e TG $< 7,8$ mmol/L (< 690 mg/dL) E xantoma tendineo prima dei 10 anni di età o evidenza di TC $> 6,47$ mmol/L (> 250 mg/dl) in entrambi i genitori; LDL-C $> 3,36$ mmol/L (> 130 mg/dL); peso corporeo ≥ 15 kg.

Complessivamente, per i pazienti nella Parte A e nella Parte B, l'LDL-C medio al basale era 7,8 mmol/L (301,9 mg/dL). Al basale, il 90% dei pazienti assumeva statine, il 95% ezetimibe e il 60% aferesi delle lipoproteine.

L'età media al basale era di 9,0 anni (intervallo da ≥ 5 a < 12); 40% uomini e 60% donne; 70% caucasici, 5% neri, 10% asiatici, 5% indiani americani o nativi dell'Alaska e 10% altro. Il peso corporeo medio era di 37,9 kg e l'indice di massa corporea (IMC) medio era di 18,8 kg/m².

Nella Parte B, l'endpoint primario di efficacia era la variazione percentuale dell'LDL-C calcolato rispetto al basale alla settimana 24. Alla settimana 24, la variazione percentuale media dell'LDL-C calcolato rispetto al basale era del -48,3% (intervallo di confidenza al 95%: da -68,8% a -27,8%). Per i risultati di efficacia, vedere la Tabella 3.

Tabella 3: Parametri lipidici in pazienti pediatrici (da ≥ 5 a 11 anni) affetti da HoFH in terapia ipolipemizzante alla settimana 24

	LDL-C	ApoB	Non HDL-C	TC	Lp(a)
Basale (media) (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
Variazione percentuale di PASI rispetto al basale (IC 95%)	-48,3 (da -68,8 a -27,8)	-41,3% (da -58,9 a -23,8)	da -48,9 (da -68,1 a -29,7)	-49,1 (da -64,9 a -33,2)	-37,3 (da -42,2 a -32,3)

Alla settimana 24, la riduzione dell'LDL-C con evinacumab era simile per tutte le caratteristiche basali, tra cui età, sesso, attività LDLR limitata, trattamento concomitante con aferesi delle lipoproteine e farmaci ipolipemizzanti concomitanti (statine, ezetimibe e lomitapide).

Altre indagini

L'efficacia di evinacumab per i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e meno di 5 anni è stata prevista sulla base di simulazioni e modelli PK/PD integrati (vedere paragrafo 5.2). Si prevede che i pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e meno di 5 anni che ricevono evinacumab 15 mg/kg ogni 4 settimane registrino una variazione percentuale dell'LDL-C alla settimana 24 di entità simile o superiore rispetto agli adulti, con un plateau a concentrazioni assolute di LDL-C più elevate alla settimana 24.

Inoltre, sono disponibili i dati relativi a 5 pazienti di età compresa tra ≥ 1 e 5 anni con HoFH che hanno ricevuto evinacumab in uso compassionevole. La dose prescritta era di 15 mg/kg di evinacumab ogni 4 settimane, la stessa somministrata nei bambini di età superiore e negli adulti. La somministrazione di evinacumab ha mostrato una riduzione clinicamente significativa dell'LDL-C, coerente con quella osservata nei pazienti di età pari o superiore a 5 anni negli studi clinici. I benefici hanno incluso una riduzione dell'LDL-C del 37,1% alla settimana 90 in uno dei pazienti in cui la frequenza della plasmateresi è stata ridotta durante il periodo di trattamento, e una riduzione del 43,1% alla settimana 72, del 66,3% alla settimana 62, del 77,3% alla settimana 16 e del 75,0% alla settimana 12 rispettivamente negli altri pazienti. Gli xantomi si sono completamente risolti nel paziente in cui la frequenza della plasmateresi è stata ridotta, dopo circa 1 anno di trattamento con evinacumab.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Evinacumab viene somministrato per via endovenosa a pazienti con HoFH. Sulla base del modello di popolazione PK, alla fine dell'infusione allo stato stazionario, la C_{max} media \pm DS è di 681 ± 185 mg/L in pazienti adulti dopo una dose di 15 mg/kg ogni 4 settimane. Il rapporto di accumulo è approssimativamente 2. La concentrazione minima media \pm DS allo stato stazionario è pari a $230 \pm 81,3$ mg/L nei pazienti adulti.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario stimato dall'analisi farmacocinetica di popolazione in un individuo tipico del peso di 72 kg era di circa 4,9 L nei pazienti adulti, indicando che evinacumab è distribuito principalmente nel sistema vascolare.

Biotrasformazione

Gli studi sul metabolismo specifico non sono stati condotti perché evinacumab è una proteina. In quanto anticorpo monoclonale umano IgG4, si prevede che evinacumab venga degradato in piccoli peptidi e amminoacidi attraverso vie cataboliche allo stesso modo delle IgG endogene.

Eliminazione

L'eliminazione di evinacumab è mediata da vie parallele lineari e non lineari. A concentrazioni più elevate, l'eliminazione di evinacumab avviene principalmente attraverso una via proteolitica non saturabile, mentre a concentrazioni inferiori predomina l'eliminazione mediata da target ANGPTL3 saturabile non lineare. L'emivita di eliminazione è una funzione delle concentrazioni sieriche di evinacumab e non è costante.

Dopo l'ultima dose allo stato stazionario di 15 mg/kg EV ogni 4 settimane, il tempo mediano prima che le concentrazioni di evinacumab diminuiscano al di sotto del limite inferiore di rilevamento (78 ng/mL) è approssimativamente di 21 settimane.

Linearità/non linearità

A causa della clearance non lineare, è stato osservato un aumento leggermente superiore a quello proporzionale alla dose, con un aumento di 4,3 volte dell'area sotto la curva concentrazione-tempo allo stato stazionario ($AUC_{tau,ss}$) per un aumento di 3 volte della dose da 5 mg/kg a 15 mg/kg EV ogni 4 settimane.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

L'effetto farmacodinamico di evinacumab nell'abbassare il LDL-C è indiretto e mediato dal legame con ANGPTL3. La concentrazione dell'ANGPTL3 totale aumenta dal basale con la somministrazione di evinacumab e aumenta il plateau quando ci si avvicina alla saturazione target. Quando il target è saturo, non si prevede che un ulteriore aumento delle concentrazioni di evinacumab provochi un'ulteriore riduzione del LDL-C.

Popolazioni speciali

Un'analisi farmacocinetica di popolazione condotta sui dati di 183 partecipanti adulti sani e 139 pazienti con HoFH, suggerisce che i seguenti fattori non hanno alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione di evinacumab: età (5-75 anni), sesso, peso corporeo (19,7-152 kg), etnia. L'afèresi non sembra influenzare sostanzialmente la farmacocinetica di evinacumab.

Popolazione pediatrica

14 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni hanno ricevuto evinacumab a 15 mg/kg EV ogni 4 settimane, concentrazioni minime e massime allo stato stazionario rientravano generalmente nell'intervallo di quelle dei pazienti adulti. La C_{max} media allo stato stazionario era di 566 ± 206 mg/l nei pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni con HoFH.

Per i 20 pazienti di età compresa tra 5 e 11 anni affetti da HoFH trattati con evinacumab 15 mg/kg EV ogni 4 settimane, la concentrazione media di valle di evinacumab allo stato stazionario (DS) in base

alle analisi PK di popolazione era di $160 \pm 57,6$ mg/l e la C_{\max} media allo stato stazionario (DS) era di $419 \pm 99,4$ mg/l nei pazienti di età compresa tra 5 e 11 anni affetti da HoFH.

La farmacocinetica di evinacumab in pazienti pediatrici di età inferiore a 5 anni affetti da HoFH è stata prevista da un'analisi di estrapolazione basata su modelli. Quest'analisi ha utilizzato modelli e simulazioni di popolazione PK basati su dati osservati in precedenza in bambini di età superiore, adolescenti e adulti, insieme ad assunzioni sullo sviluppo biologico e sulle circostanze fisiopatologiche nei bambini più piccoli con HoFH. Le concentrazioni medie previste allo stato stazionario e i rapporti medi di accumulo nei pazienti di età compresa tra 6 mesi e meno di 5 anni erano inferiori, ma rientravano negli intervalli previsti per i pazienti di età pari o superiore a 5 anni. La concentrazione massima media allo stato stazionario prevista era di 499 ± 185 mg/l per i pazienti di età compresa tra 6 mesi e meno di 2 anni e di 513 ± 179 mg/l per i pazienti di età compresa tra 2 e meno di 5 anni.

Compromissione renale

Non si prevede che Evinacumab subisca una eliminazione renale significativa. Le concentrazioni minime osservate allo stato stazionario erano comparabili tra pazienti con compromissione renale lieve o moderata e pazienti con funzione renale normale. Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione renale severa.

Compromissione epatica

Non si prevede che Evinacumab subisca una eliminazione epatica significativa. Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici, compresi gli studi sulla tossicità giovanile, non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute.

Carcinogenicità e mutagenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità e genotossicità con evinacumab. Non si prevede che gli anticorpi monoclonali alterino il DNA o i cromosomi.

Tossicologia riproduttiva

Non sono stati osservati effetti sui marcatori surrogati di fertilità negli organi riproduttivi maschili e femminili in uno studio di tossicologia cronica di 6 mesi con scimmie cynomolgus sessualmente mature. Negli studi sulla riproduzione animale, evinacumab è stato somministrato per via sottocutanea a conigli di sesso femminile gravide ogni 3 giorni dal 7° giorno di gestazione fino al 19° giorno di gestazione durante l'organogenesi. È stata osservata tossicità materna (morte neonatale prematura, perdita fetale e/o parto prematuro) a tutte le dosi, e risultati fetali (tessuti molli e malformazioni scheletriche) sono stati osservati a tutte le dosi tranne la dose più bassa (1 mg/kg). L'esposizione sistemica media misurata durante il periodo di gestazione nei conigli era inferiore a quella misurata alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 15 mg/kg ogni 4 settimane. Poiché il profilo lipidico dei conigli differisce significativamente da quello dell'uomo, in particolare durante la gravidanza, la rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

Non vi sono stati effetti sullo sviluppo embrio-fetale quando ai ratti è stato somministrato evinacumab per via sottocutanea ogni 3 giorni dal 6° giorno di gestazione al 18° giorno di gestazione durante l'organogenesi. L'esposizione sistemica media misurata durante il periodo di gestazione nei ratti era inferiore a quella misurata alla MRHD di 15 mg/kg ogni 4 settimane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Prolina
Arginina cloridrato
Istidina cloridrato monoidrato
Polisorbato 80
Istidina
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

4 anni

Dopo la diluizione

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, è responsabilità dell'utente seguire i tempi e le condizioni di conservazione dopo l'apertura prima dell'uso.

Se la soluzione diluita non viene somministrata immediatamente, può essere conservata temporaneamente:

- in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 24 ore dal momento della preparazione dell'infusione fino alla fine dell'infusione oppure
- a temperatura ambiente fino a 25 °C per massimo 6 ore dal momento della preparazione dell'infusione alla fine dell'infusione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino chiuso

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Non agitare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,3 mL di concentrato in un flaconcino di vetro trasparente di Tipo 1 da 3 mL con tappo di clorobutile grigio con rivestimento e cappuccio con sigillo a strappo contenente 345 mg di evinacumab.
Confezione da 1 flaconcino.

8 mL di concentrato in un flaconcino di vetro trasparente di Tipo 1 da 20 mL con tappo di clorobutile grigio con rivestimento e cappuccio con sigillo a strappo contenente 1 200 mg di evinacumab.
Confezione da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della soluzione

Evkeeza è fornito esclusivamente come flaconcino monouso. Durante la preparazione e la ricostituzione deve essere utilizzata una tecnica rigorosamente asettica.

- Ispezionare visivamente il medicinale per opacità, scolorimento o presenza di eventuale particolato prima della somministrazione.
- Eliminare il flaconcino se la soluzione è torbida o ha cambiato colore o contiene eventuale particolato.
- Non agitare il flaconcino.
- Prelevare il volume richiesto di evinacumab dal flaconcino o dai flaconcini in base al peso corporeo del paziente e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%) per infusione. Mescolare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente.
 - Per i pazienti di peso pari o superiore a 45 kg, la sacca per infusione endovenosa deve contenere un volume massimo pari a 250 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%).
 - Per i pazienti di peso compreso tra 26 kg e 44 kg, la sacca per infusione endovenosa deve contenere un volume massimo pari a 150 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%).
 - Per i pazienti di peso compreso tra 3 kg e 25 kg, la sacca per infusione endovenosa deve contenere un volume massimo pari a 5 mL/kg. Il volume corrispondente per i pazienti di peso compreso tra 3 kg e 25 kg deve variare tra 15 mL e 125 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%), somministrati a una velocità massima di 5 mL/kg/ora.
- Non congelare o agitare la soluzione.
- Eliminare qualsiasi parte inutilizzata rimasta nel flaconcino.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlino
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 giugno 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali,
<http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Stati Uniti

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di valutare gli esiti della sicurezza a lungo termine in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) trattati con evinacumab, nonché la frequenza e gli esiti della gravidanza in pazienti di sesso femminile con HoFH trattate con evinacumab e di valutare il processo di aterosclerosi nel tempo in pazienti con HoFH trattati con evinacumab e sottoposti a imaging cardiaco, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio basato sui dati di un registro in pazienti con HoFH.	Le relazioni annuali dello studio saranno presentate con la rivalutazione annuale.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Evkeeza 150 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
evinacumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 150 mg di evinacumab.
Un flaconcino da 2,3 mL di concentrato contiene 345 mg di evinacumab.
Un flaconcino da 8 mL di concentrato contiene 1 200 mg di evinacumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: prolina, arginina cloridrato, istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 e acqua
per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

345 mg/2,3 mL
1 200 mg/8 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo per uso singolo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Non agitare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlino
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1551/001

EU/1/21/1551/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI ETICHETTA DEL FLACONCINO
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Evkeeza 150 mg/mL concentrato sterile
evinacumab
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Evkeeza 150 mg/mL concentrato per soluzione per infusione evinacumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Evkeeza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Evkeeza
3. Come prendere Evkeeza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Evkeeza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Evkeeza e a cosa serve

Cos'è Evkeeza

Evkeeza contiene il principio attivo evinacumab. È un tipo di medicinale chiamato "anticorpo monoclonale". Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano ad altre sostanze nell'organismo.

A cosa serve Evkeeza

Evkeeza è usato per trattare adulti e bambini di età pari o superiore a 6 mesi con colesterolo molto alto causato da una condizione chiamata "ipercolesterolemia familiare omozigote". Evkeeza è usato in combinazione con una dieta a basso contenuto di grassi e altri medicinali per abbassare i livelli di colesterolo.

L'ipercolesterolemia familiare omozigote è familiare e di solito viene tramandata sia dal padre che dalla madre.

Le persone con questa condizione presentano livelli estremamente elevati di LDL-C ("colesterolo cattivo") sin dalla nascita. Simili livelli elevati possono portare ad attacchi di cuore, malattie delle valvole cardiache o altri problemi in tenera età.

Come funziona Evkeeza?

Evinacumab, il principio attivo di Evkeeza, si lega a una proteina del corpo chiamata ANGPTL3 e ne blocca gli effetti. L'ANGPTL3 è coinvolta nel controllo della produzione di colesterolo e il blocco del suo effetto riduce la produzione di colesterolo. In questo modo, Evkeeza può abbassare i livelli di colesterolo LDL nel sangue e prevenire così i problemi causati da livelli elevati di LDL-C.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Evkeeza

Non le deve essere somministrato Evkeeza se:

- è allergico a evinacumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Evkeeza.

Prestare attenzione agli effetti indesiderati gravi

Evkeeza può causare reazioni allergiche gravi.

- Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta qualsiasi sintomo di grave reazione allergica. I sintomi sono elencati come "Effetti indesiderati gravi" nel paragrafo 4.

Bambini

Evkeeza non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 6 mesi poiché non sono ancora disponibili informazioni sufficienti sul suo uso in questo gruppo di pazienti.

Altri medicinali ed Evkeeza

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e contraccezione

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

- Evkeeza potrebbe nuocere al nascituro.
- Informi immediatamente il medico se rimane incinta durante il trattamento con Evkeeza.

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace per evitare di rimanere incinte.

- Usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Evkeeza.
- Usare misure contraccettive efficaci per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose di Evkeeza.

Si rivolga al medico per conoscere il miglior metodo di contraccezione durante questo periodo.

Allattamento

- Se sta allattando o prevede di allattare, si rivolga al medico per un consiglio prima che le venga somministrato questo medicinale.
- Non è noto se Evkeeza passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È possibile che Evkeeza provochi capogiri e stanchezza, e potrebbe influenzare la capacità di andare in bicicletta, guidare veicoli o usare strumenti o macchinari. Se pensa di esserne interessato, non vada in bicicletta, non guidi e non usi macchinari o strumenti e informi il medico (vedere paragrafo 4).

Evkeeza contiene prolina

Questo medicinale contiene 30 mg di prolina per ogni ml. La prolina può essere pericolosa per i pazienti con iperprolinemia, una rara malattia genetica caratterizzata da un accumulo di prolina nell'organismo. Se lei (o il suo bambino) soffre di iperprolinemia, non usi questo medicinale a meno che non le sia stato raccomandato dal medico.

Evkeeza contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 1 mg di polisorbato 80 per ogni ml. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha (o il suo bambino ha) allergie note.

3. Come prendere Evkeeza

Quanto Evkeeza prendere

Il medico stabilirà la quantità di medicinale da somministrare. La quantità dipenderà dal peso corporeo.

- La dose raccomandata è di 15 milligrammi per ogni chilogrammo di peso.
- Il medicinale verrà somministrato all'incirca una volta al mese.

Come prendere Evkeeza

Evkeeza viene solitamente somministrato da un medico o da un infermiere mediante fleboclisi in una vena ("infusione endovenosa") nel corso di 60 minuti.

Se salta la dose di Evkeeza

Se ha saltato un appuntamento per ricevere Evkeeza, si rivolga al medico o all'infermiere il prima possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Gravi reazioni allergiche (non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100)

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta uno dei seguenti sintomi di una grave reazione allergica (reazione anafilattica). La fleboclisi verrà interrotta immediatamente e potrebbe essere necessario assumere altri medicinali per controllare la reazione:

- gonfiore – principalmente delle labbra, della lingua o della gola, che può causare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione
- problemi respiratori o respiro sibilante
- sensazione di capogiro o svenimento
- eruzione cutanea, orticaria
- sensazione di prurito.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o l'infermiere se nota uno degli effetti indesiderati indicati di seguito.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- sintomi del comune raffreddore, come naso che cola (nasofaringite).

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- sensazione di capogiro
- mal di gola o sinusite (infezione delle vie respiratorie superiori)
- sensazione di malessere (nausea)
- dolore allo stomaco
- stipsi
- dolore dorsale
- dolore alle mani o ai piedi (dolore a un arto)
- sintomi di influenza
- sensazione di stanchezza o affaticamento (astenia)
- reazione all'infusione, come prurito nel punto in cui viene somministrata la fleboclisi.

Altri effetti indesiderati nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- sensazione di stanchezza (affaticamento)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Evkeeza

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare. Non agitare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare questo medicinale se si nota che è torbido, ha cambiato colore o contiene particolato.

Non conservare alcuna porzione inutilizzata della soluzione per infusione allo scopo di riutilizzarla in seguito. Qualsiasi porzione inutilizzata della soluzione per infusione non deve essere riutilizzata e deve essere smaltita in conformità ai requisiti locali.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Evkeeza

- Il principio attivo è evinacumab.

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 150 mg di evinacumab.

Ogni flaconcino contiene 345 mg di evinacumab in 2,3 mL di concentrato o 1 200 mg di evinacumab in 8 mL di concentrato.

- Gli altri componenti sono prolina, arginina cloridrato, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, istidina e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Evkeeza e contenuto della confezione

Evkeeza concentrato per soluzione per infusione è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo pallido.

È disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino di vetro da 2,3 mL di concentrato o 1 flaconcino di vetro da 8 mL di concentrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Ultragenyx Germany GmbH
Rahel-Hirsch-Str. 10
10557 Berlino
Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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)

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <mese anno>

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per l'uso*Preparazione della soluzione*

Evkeeza è fornito esclusivamente come flaconcino monouso. Durante la preparazione e la ricostituzione deve essere utilizzata una tecnica rigorosamente asettica.

- Ispezionare visivamente il medicinale per opacità, scolorimento o presenza di eventuale particolato prima della somministrazione.
- Eliminare il flaconcino se la soluzione è torbida o ha cambiato colore o contiene eventuale particolato.
- Non agitare il flaconcino.
- Prelevare il volume richiesto di evinacumab dal flaconcino o dai flaconcini in base al peso corporeo del paziente e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa contenente cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%) per infusione. Mescolare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente.

- Per i pazienti di peso pari o superiore a 45 kg, la sacca per infusione endovenosa deve contenere un volume massimo pari a 250 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%).
- Per i pazienti di peso compreso tra 26 kg e 44 kg, la sacca per infusione endovenosa deve contenere un volume massimo pari a 150 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%).
- Per i pazienti di peso compreso tra 3 kg e 25 kg, la sacca per infusione endovenosa deve contenere un volume massimo pari a 5 mL/kg. Il volume corrispondente per i pazienti di peso compreso tra 3 kg e 25 kg deve variare tra 15 mL e 125 mL di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o destrosio 50 mg/mL (5%), somministrati a una velocità massima di 5 mL/kg/ora.
- Non congelare o agitare la soluzione.
- Eliminare qualsiasi parte inutilizzata rimasta nel flaconcino.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Dopo la diluizione

Una volta preparata, somministrare immediatamente la soluzione diluita. Se la soluzione diluita non viene somministrata immediatamente, può essere conservata temporaneamente:

- in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per non più di 24 ore dal momento della preparazione dell'infusione fino alla fine dell'infusione
- oppure
- a temperatura ambiente fino a 25 °C per massimo 6 ore dal momento della preparazione dell'infusione alla fine dell'infusione.

Somministrazione

- Se refrigerata, lasciare che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25 °C) prima della somministrazione.
- Evinacumab deve essere somministrato nell'arco di 60 minuti mediante infusione endovenosa attraverso una linea endovenosa contenente un filtro sterile, in linea o aggiuntivo da 0,2 micron a 5 micron. Non somministrare evinacumab come push o bolo endovenoso.
- Non miscelare altri medicinali con evinacumab né somministrare contemporaneamente tramite la stessa linea di infusione.

La velocità di infusione può essere rallentata, interrotta o sospesa se il paziente sviluppa qualsiasi segno di reazioni avverse, inclusi i sintomi associati all'infusione.