

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Evkeeza 150 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 150 mg ta' evinacumab.

Kunnett wiehed ta' 2.3 ml ta' konċentrat fih 345 mg ta' evinacumab.

Kunnett wiehed ta' 8 ml ta' konċentrat fih 1 200 mg ta' evinacumab.

Evinacumab huwa magħmul f'ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż (CHO, *Chinese hamster ovary*) permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)

Soluzzjoni sterili ċara għal kemxejn tkangi, bla kulur għal safra ċara ħafna b'pH ta' 6.0 u ożmolalità ta' madwar 500 mmol/kg.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Evkeeza huwa indikat biex jiżded mad-dieta u ma' terapiji oħra li jbaxxu l-kolesterol ta' lipoproteina ta' densità baxxa (LDL-C, *low-density lipoprotein-cholesterol*) għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'età ta' 5 snin jew aktar b'iperkolesterolemija familjali omozigota (HoFH, *homozygous familial hypercholesterolaemia*).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Qabel il-bidu tat-trattament b'evinacumab, il-pazjent għandu jkun fuq kors ottimali li jbaxxi l-LDL-C.

It-trattament b'evinacumab għandu jinbeda u jiġi mmonitorjat minn tabib b'esperjenza fit-trattament ta' disturbi fil-lipidi.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 15 mg/kg mogħtija permezz ta' infużjoni fil-vini fuq medda ta' 60 minuta darba fix-xahar (kull 4 ġimgħat).

Jekk tinqabeż doża, din għandha tingħata malajr kemm jista' jkun. Wara dan, it-trattament b'evinacumab għandu jiġi skedat kull xahar mid-data tal-aħħar doża.

Ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas, tiġi interrotta jew titwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa xi sinjali ta' reazzjonijiet avversi, inklużi sintomi assoċjati mal-infużjoni.

Evkeeza jista' jinghata irrispettivament mill-aferezi tal-lipoproteina.

#### *Anzjani*

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża għall-pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża għall-pazjenti pedjatriki b'età minn 5 snin sa 17-il sena (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Evkeeza fit-tfal b'età ta' inqas minn 5 snin ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jinghata

Evkeeza huwa għal użu permezz ta' infużjoni fil-vini biss.

#### *Għoti*

- Jekk ikun inżamm fi frigg, halli s-soluzzjoni tilhaq it-temperatura ambjentali (sa 25 °C) qabel l-għoti.
- Evinacumab għandu jinghata fuq medda ta' 60 minuta permezz ta' infużjoni fil-vini minn go pajp fil-vini li jkun fih filtru sterili, ġol-pajp jew miżjud miegħu, ta' 0.2-mikroni sa 5-mikroni. Tagħtix evinacumab bħala push jew bolus ġol-vini.
- Thallatx prodotti mediċinali oħra ma' evinacumab u tagħtihomx fl-istess hin permezz tal-istess pajp tal-infużjoni.

Ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas, tiġi interrotta, jew titwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa xi sinjali ta' reazzjonijiet avversi, inklużi sintomi assoċjati mal-infużjoni.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jinghata, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

#### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u għall-infużjoni

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inkluża anafilassi, u reazzjonijiet għall-infużjoni ġew irrappurtati b'evinacumab (ara sezzjoni 4.8). Jekk iseħħu sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji jew reazzjonijiet għall-infużjoni serji, waqqaf it-trattament b'evinacumab, ittratta skont l-istandard tal-kura, u mmonitorja sakemm is-sinjali u s-sintomi jgħaddu.

#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Ma ġie osservat l-ebda mekkaniżmu ta' interazzjoni bejn evinacumab u medikazzjonijiet oħra li jbaxxu l-lipidi.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

##### Nisa li jistgħu joħorgu tqal

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'evinacumab u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar doża ta' evinacumab.

##### Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' evinacumab f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Antikorpi IgG umani huma magħrufa li jaqsmu l-barriera tal-plaċenta; għalhekk, evinacumab għandu l-potenzjal li jgħaddi mill-omm għall-fetu li jkun qed jiżviluppa. Evinacumab jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala u mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorgu tqal li ma jużawx kontraċezzjoni effettiva sakemm il-benefiċċju mistenni għall-pazjent ma jegħlibx ir-riskju potenzjali għall-fetu.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk evinacumab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. IgGs umani huma magħrufa li jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider matul l-ewwel ftit jiem wara t-twelid, li jonqsu għal konċentrazzjonijiet baxxi eżatt wara dan; konsegwentement, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija mreddgħa matul dan il-perjodu qasir. Wara dan, Evkeeza jista' jintuża waqt it-treddigh jekk ikun meħtieġ klinikament.

##### Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli mill-bniedem dwar l-effett ta' evinacumab fuq il-fertilità. Studji f'animali ma jurux effetti ta' ħsara fir-rigward tal-fertilità tal-irġiel u tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Evkeeza m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi li jseħhu bl-aktar mod frekwenti huma nażofaringite (13.7%), mard jixbah lill-influwenza (7.7%), sturdament (6.0%), uġiġħ fid-dahar (5.1%) u dardir (5.1%). L-aktar reazzjoni avversa serja hija anafilassi (0.9%).

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 1 telenka l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi fil-provi kliniċi ta' terapija b'evinacumab li jinvolvu 137 pazjent ittrattati (117-il pazjent adult u adolexxenti b'HoFH u iperkolesterolemija persistenti minn provi kliniċi kkontrollati miġbura f'daqqa u 20 pazjent pedjatriku ta' > 5 snin sa 11-il sena b'HoFH minn Studju R1500-CL-17100). Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC, *system organ class*) u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ); rari hafna ( $< 1/10\ 000$ ); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi**

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Terminu ppreferut	Kategoriji tal-frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Nazofaringite	Komuni Hafna
	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	Komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Anafilassi	Mhux Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Rinorea	Komuni
Disturbi gastrointestinali	Dardir	Komuni
	Uġiġh addominali	Komuni
	Stitikezza	Komuni
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġh fid-dahar	Komuni
	Uġiġh fl-estremittajiet	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja*	Komuni Hafna
	Mard jixbah lill-influenza	Komuni
	Astenja	Komuni
	Reazzjoni relatata mal-infużjoni	Komuni
	Reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni	Komuni

\* Ara s-sezzjoni Popolazzjoni pedjatrika, hawn taht.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva*

Anafilassi ġiet irrappurtata f'pazjent wieħed (0.9%) ittrattat b'evinacumab (ara sezzjoni 4.4).

##### *Reazzjonijiet għall-infużjoni*

Reazzjonijiet għall-infużjoni (eż., ħakk fis-sit tal-infużjoni) ġew irrappurtati f'9 (7.7%) pazjenti ttrattati b'evinacumab u f'2 (3.7%) pazjenti ttrattati bi placebo.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil tas-sigurtà osservat f'14-il pazjent adolexxenti b'HoFH b'età minn 12 sa 17-il sena ttrattati b'evinacumab 15 mg/kg IV kull 4 ġimgħat kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' pazjenti adulti b'HoFH.

Is-sigurtà ta' evinacumab ġiet ivvalutata f'20 pazjent pedjatriku ta'  $\geq 5$  sa 11-il sena. Il-profil tas-sigurtà ta' evinacumab osservat f'dawn il-pazjenti kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti adulti u adolexxenti ta' 12-il sena u aktar, bir-reazzjoni avversa addizzjonali ta' gheja. Ġiet irrappurtata gheja fi 3 (15 %) pazjenti (Ara sezzjoni 5.1).

Is-sigurtà ta' evinacumab f'pazjenti pedjatriċi ta' inqas minn 5 snin ma ġietx stabbilita (ara sezzjoni 5.1).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' evinacumab. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ttrattat skont is-sintomi, u għandhom jinbdew miżuri ta' appoġġ kif meħtieġ.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi oħra li jimmodifikaw il-lipidi, Kodiċi ATC: C10AX17

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Evinacumab huwa antikorp monoklonali rikombinanti uman, li b'mod speċifiku jintrabat ma' u jinibixxi ANGPTL3. ANGPTL3 huwa membru tal-familja ta' proteini li jixbhu lill-angjopojetin li jiġi espress primarjament fil-fwied u għandu rwol fir-regolazzjoni tal-metaboliżmu tal-lipidi billi jinibixxi l-lipoprotein lipase (LPL, *lipoprotein lipase*) u l-lipase tal-endotelju (EL, *endothelial lipase*).

Imblukkar ta' ANGPTL3 minn evinacumab ibaxxi t-TG u l-HDL-C billi jerħi attivitajiet ta' LPL u EL minn inibizzjoni ta' ANGPTL3, rispettivament. Evinacumab inaqqas l-LDL-C indipendentement mill-preżenza ta' riċettur ta' LDL (LDLR, *LDL receptor*) billi jippromwovi l-ipproċessar ta' lipoproteina ta' densità baxxa hafna (VLDL, *very low-density lipoprotein*) u t-tneħħija ta' fdalijiet ta' VLDL upstream tal-formazzjoni ta' LDL permezz ta' mekkaniżmu dipendenti minn EL.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

*Iperkolesterolemija familjali omożigota (HoFH, Homozygous familial hypercholesterolaemia)*

#### Studju ELIPSE-HoFH

Dan kien prova b'aktar minn ċentru wieħed, arbitrarju fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma' kienu jafu liema sustanza qed tintuża u kkontrollat bil-plaċebo li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' evinacumab meta mqabbel mal-plaċebo f'65 pazjent b'HoFH. Il-prova kienet tikkonsisti f'perjodu ta' trattament *double-blind* ta' 24 ġimgħa u perjodu ta' trattament *open-label* ta' 24 ġimgħa. Fil-perjodu ta' trattament *double-blind*, 43 pazjent kienu *randomised* biex jirċievu evinacumab 15 mg/kg IV kull 4 ġimgħat u 22 pazjent biex jirċievu plaċebo. Il-pazjenti kienu qed jirċievu terapija oħra fl-isfond li jibaxxu l-lipidi (eż. statins, ezetimibe, antikorpi għall-inibitur ta' PCSK9, lomitapide, u afereżi tal-lipoproteina). Id-dijanjsi ta' HoFH kienet iddeterminata minn ittestjar ġenetiku jew mill-preżenza tal-kriterji kliniċi li ġejjin: storja medika ta' TC mhux ittrattat ta' > 500 mg/dl (13 mmol/l) flimkien ma' xantomata qabel l-età ta' 10 snin jew evidenza ta' TC ta' > 250 mg/dl (6.47 mmol/l) fiż-żewġ ġenituri. Il-pazjenti ġew inkluzi fil-prova irrISPettivament mill-istat ta' mutazzjoni. Il-pazjenti kienu ddefiniti bhala li għandhom varjanti nulli/nulli jew negattivi/negattivi jekk il-varjazzjonijiet wasslu għal ftit jew l-ebda funzjoni residwa ta' LDLR; il-varjanti nulli/nulli kienu ddefiniti bhala li għandhom funzjoni ta' LDLR ta' < 15% abbażi ta' analiżi *in vitro* u l-varjanti negattivi/negattivi kienu ddefiniti bhala li għandhom kodons ta' terminazzjoni prematura, varjazzjonijiet fis-sit tat-tgħaqqid, frame shifts, żieda/thassir jew varjazzjonijiet fin-numru ta' kopji. F'din il-prova, 32.3% (21 minn 65) tal-pazjenti kellhom varjanti nulli/nulli u 18.5% (12 minn 65) tal-pazjenti kellhom varjanti negattivi/negattivi.

L-LDL-C medju fil-linja bażi kien ta' 255.1 mg/dl (6.61 mmol/l) u fis-subsett ta' pazjenti b'varjanti nulli/nulli kien ta' 311.5 mg/dl (8.07 mmol/l) u b'varjanti negattivi/negattivi kien ta' 289.4 mg/dl (7.50 mmol/l). Fil-linja bażi, 93.8% tal-pazjenti kienu fuq statins, 75.4% fuq ezetimibe, 76.9% fuq antikorpi għall-inibitur ta' PCSK9, 21.5% fuq lomitapide, u 33.8% kienu qed jirċievu afereżi tal-lipoproteina. L-età medja fil-linja bażi kienet ta' 42 sena (medda ta' 12 sa 75) bi 12.3% b'età ta' ≥ 65 sena; 53.8% nisa, 73.8% Bojod, 15.4% Asjatiċi, 3.1% Suwed u 7.7% Oħrajn jew mhux irrappurtati.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien bidla perċentwali fl-LDL-C mil-linja bażi sa ġimgħa 24. F'ġimgħa 24, id-differenza LS mean fit-trattament bejn evinacumab u l-plaċebo f'bidla perċentwali medja fl-LDL-C mil-linja bażi, kienet ta' -49.0% (CI ta' 95%: -65.0% sa -33.1%; p < 0.0001). Għar-risultati tal-effikaċja ara t-Tabella 2.

**Tabella 2: Effett ta' evinacumab fuq il-parametri tal-lipidi f'pazjenti b'HoFH fl-istudju ELIPSE-HoFH**

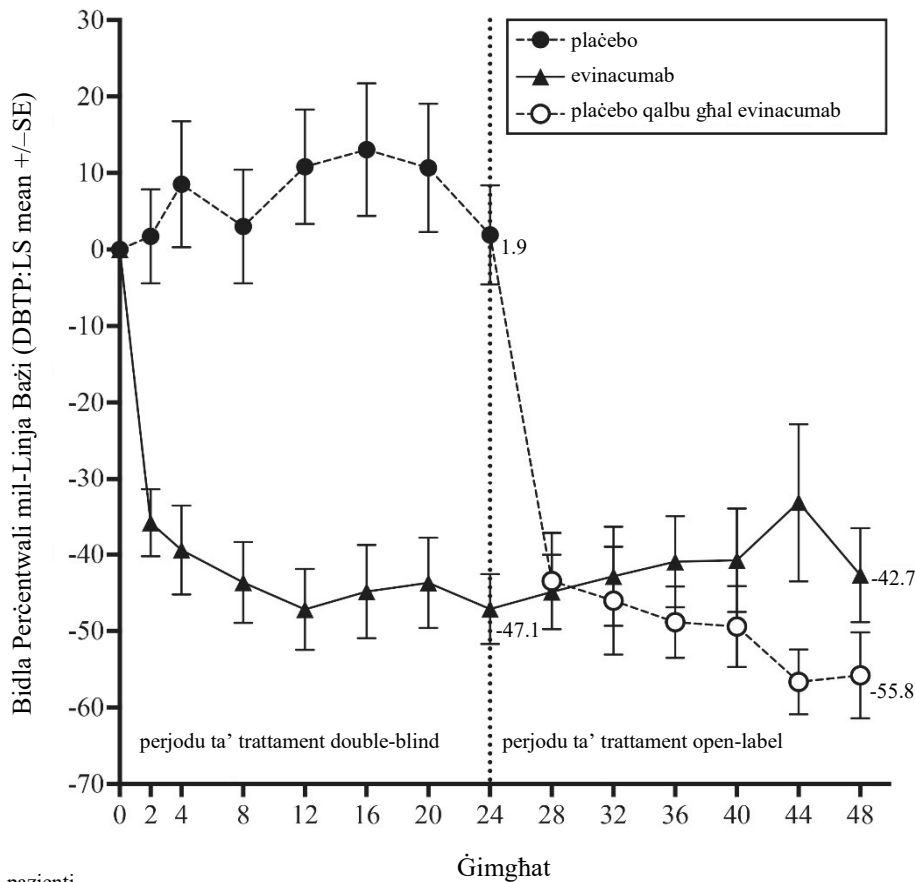
	Linja Baži (medja), mmol/l (N=65)	Bidla LS mean perċentwali jew bidla mil-linja baži f'gimgha 24		Differenza mill-plaċebo (CI ta' 95%)	Valur p
		evinacumab N = 43	plaċebo N = 22		
<b>LDL-C (bidla perċentwali)</b>	6.6	-47.1%	+1.9%	-49% (-65.0 sa -33.1)	< 0.0001
<b>LDL-C (bidla assoluta) (mmol/l)</b>	6.6	-3.5	-0.1	-3.4 (-4.5 sa -2.3)	< 0.0001
<b>ApoB (g/l)</b>	1.7	-41.4%	-4.5%	-36.9% (-48.6 sa -25.2)	< 0.0001
<b>Mhux HDL-C</b>	7.2	-49.7%	+2.0%	-51.7% (-64.8 sa -38.5)	< 0.0001
<b>TC</b>	8.3	-47.4%	+1.0%	-48.4% (-58.7 sa -38.1)	< 0.0001
<b>TG</b>	1.4	-55.0%	-4.6%	-50.4% (-65.6 sa -35.2)	< 0.0001 <sup>a</sup>
<b>HDL-C<sup>b</sup></b>	1.2	-29.6%	+0.8%	-	-

<sup>a</sup> valur p nominali peress li TG mhumiex punt finali sekondarju ewlieni

<sup>b</sup> Ir-riżultati tal-bidla perċentwali medja f'gimgha 24 huma pprezentati abbaži tat-ttrattament effettivament riċevut fil-popolazzjoni tas-sigurtà (evinacumab, n=44; plaċebo, n=20); m'hemm l-ebda ttestjar statistiku formali fil-popolazzjoni tas-sigurtà

Wara l-perjodu ta' trattament *double-blind*, 64 mill-65 pazjent *randomised* li daħlu fil-perjodu ta' trattament *open-label* irċewew evinacumab. Il-bidla perċentwali medja fl-LDL-C mil-linja baži sa gimgha 48 varjat minn -42.7% sa -55.8%. Il-Figura 1 turi l-bidla perċentwali medja fl-LDL-C mil-linja baži għall-perjodu ta' trattament *double-blind* u l-bidla perċentwali medja osservata għal dak *open-label* fil-pazjenti kollha li kienu fuq evinacumab jew plaċebo matul il-perjodu ta' trattament *double-blind*.

**Figura 1:** Bidla LS mean percentwali fl-LDL-C ikkalkulata mil-linja baži maż-żmien sa ġimgha 24, u l-bidla percentwali medja osservata minn ġimgha 28 sa ġimgha 48 fl-istudju ELIPSE-HoFH



Numru ta' pazjenti	Ġimghat													
placebo/evinacumab	22	19	20	21	20	20	20	21	19	19	18	19	19	16
evinacumab	43	38	43	42	42	40	43	43	41	42	42	41	39	42

F'Ġimgha 24, it-tnaqqis osservat fl-LDL-C b'evinacumab kien simili fis-sottogruppi ddefiniti minn qabel, inklużi età, sess, varjanti nulli/nulli jew negattivi/negattivi, trattament fl-istess waqt b'afereži tal-lipoproteina, u medikazzjonijiet fl-istess waqt fl-isfond li jbaxxu l-lipidi (statins, ezetimibe, antikorpi għall-inibitur ta' PCSK9, u lomitapide). L-effett ta' evinacumab fuq il-morbidità kardjovaskulari u l-mortalità ma ġiex determinat.

### Studju ELIPSE-OLE

Fi studju ta' estensjoni b'aktar minn ċentru wieħed u open-label li għadu għaddej f'116-il pazjent b'HoFH, data disponibbli minn 86 pazjent f'24 ġimgha wriet tnaqqis ta' 43.6% fl-LDL-C wara trattament b'evinacumab 15 mg/kg IV kull 4 ġimghat flimkien ma' terapiji oħra li jbaxxu l-lipidi (eż., statins, ezetimibe, antikorpi għall-inibitur ta' PCSK9, lomitapide, u afereži tal-lipoproteina). It-tnaqqis mil-linja baži fl-LDL-C kien konsistenti f'ġimghat 48 u 96; il-bidla percentwali medja mil-linja baži f'LDL-C ikkalkulat wara 48 ġimgha (n=95) kienet ta' -43.9 % u wara 96 ġimgha (n=63) kienet ta' 37.2 %. Il-pazjenti ġew inklużi fil-prova irrispettivament mill-istat ta' mutazzjoni, inklużi pazjenti b'varjanti nulli/nulli jew negattivi/negattivi.

### Popolazzjoni pedjatrika

#### ELIPSE-HoFH

F'ELIPSE-HoFH, pazjent adolexxenti wieħed irċieva 15 mg/kg IV ta' evinacumab kull 4 ġimghat u pazjent adolexxenti wieħed irċieva placebo, bħala żieda ma' terapiji oħra li jbaxxu l-lipidi (eż., statins, ezetimibe, antikorpi għall-inibitur ta' PCSK9 u afereži tal-lipoproteina). Iż-żewġ pazjenti adolexxenti



kellhom varjanti nulli/nulli fl-LDLR. F'gimgha 24, il-bidla perċentwali fl-LDL-C b'evinacumab kienet ta' -73.3% u bil-plaċebo kienet ta' +60%.

### ELIPSE-OLE

F'ELIPSE-OLE, 14-il pazjent adolexxent irċevew 15 mg/kg IV ta' evinacumab kull 4 gimghat bhala zieda ma' terapiji oħra li jbxu l-lipidi (eż., statins, ezetimibe, antikorpi għall-inibitur ta' PCSK9 u aferezi tal-lipoproteina). Żewġ pazjenti daħlu wara li lestew l-istudju ELIPSE-HoFH u 12-il pazjent qatt ma kienu hađu evinacumab qabel. Il-medja ta' LDL-C fil-linja baži f'dawn il-pazjenti adolexxenti kienet ta' 300.4 mg/dl (7.88 mmol). L-età medja kienet ta' 14.4-il sena (medda: 12 sa 17-il sena), b'64.3% irġiel u 35.7% nisa. Fil-linja baži, il-pazjenti kollha kienu fuq statin, 71.4% kienu fuq ezetimibe, 42.9% fuq inibitur ta' PCSK9, u 64.3% kienu qed jirċievu aferezi tal-lipoproteina. Erbgħa (28.6%) pazjenti kellhom varjanti nulli/nulli u 4 (28.6%) pazjenti kellhom varjanti negattivi/negattivi għall-mutazzjonijiet ta' LDLR. F'gimgha 24, il-bidla perċentwali fl-LDL-C b'evinacumab kienet ta' -55.4% (n=12).

### Studju R1500-CL-17100

Dan huwa studju li għadu għaddej b'hafna ċentri, fi tliet partijiet, b'fergħa waħda u open-label li jevalwa l-effikaċja, is-sigurtà u t-tollerabilità ta' evinacumab f'pazjenti pedjatriċi ta' età  $\geq 5$  sa 11-il sena b'HoFH. L-istudju jinkludi tliet partijiet: Parti A, Parti B u Parti C. Parti A kienet studju open-label b'doża waħda biex jivvaluta s-sigurtà, il-PK, u l-PD ta' evinacumab 15 mg/kg IV f'6 pazjenti b'HoFH segwit minn perjodu ta' osservazzjoni ta' 16-il gimgha biex jiddetermina d-doża għall-bqija tal-istudju. Il-Parti B kienet perjodu ta' trattament open-label b'fergħa waħda, ta' 24 gimgha li jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' evinacumab 15 mg/kg IV kull 4 gimghat f'14-il pazjent b'HoFH. Il-Parti C hija studju ta' estensjoni mill-Parti A u l-Parti B li jevalwa s-sigurtà fit-tul ta' evinacumab 15 mg/kg IV kull 4 gimghat f'20 pazjent b'HoFH. Jikkonsisti f'perjodu ta' trattament ta' 48 gimgha u perjodu ta' segwitu ta' 24 gimgha (li għadu għaddej). Pazjenti fil-Parti C daħlu direttament minn Parti A jew Parti B.

Il-pazjenti kienu fuq kwalunkwe kombinazzjoni ta' terapiji li jbxu l-lipidi, inklużi statini ttollerati b'mod massimu, ezetimibe, lomitapide, u aferezi tal-lipoproteini.

Id-dijanjozi ta' HoFH kienet determinata permezz ta' ttestjar ġenetiku jew bil-preżenza tal-kriterji kliniċi li ġejjin: storja ta' kolesterol totali mhux trattat (TC)  $> 13$  mmol/l ( $> 500$  mg/dl) u TG  $< 7.8$  mmol/l ( $< 690$  mg/dl) U jew xantoma tendinuża qabel età ta' 10 snin jew evidenza ta' TC  $> 6.47$  mmol/l ( $> 250$  mg/dl) fiż-żewġ ġenituri; LDL-C  $> 3.36$  mmol/l ( $> 130$  mg/dl); piż tal-ġisem  $\geq 15$ -il kg.

B'mod ġenerali, għall-pazjenti fil-Parti A u l-Parti B, il-medja ta' LDL-C fil-linja baži kienet ta' 7.8 mmol/l (301.9 mg/dl). Fil-linja baži, 90 % tal-pazjenti kienu fuq statins, 95 % kienu fuq ezetimibe, u 60 % kienu qed jirċievu aferezi tal-lipoproteini.

L-età medja fil-linja baži kienet 9.0 snin (medda  $\geq 5$  sa  $< 12$ ); 40 % irġiel u 60 % nisa; 70 % Bojod, 5 % Suwed, 10 % Asjatiċi, 5 % Indjani Amerikani jew Indiġeni tal-Alaska, u 10 % Oħrajn. Il-piż medju tal-ġisem kien ta' 37.9 kg, u l-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) kien ta' 18.8 kg/m<sup>2</sup>.

Fil-Parti B, il-punt tat-tmjem primarju tal-effikaċja kien il-bidla perċentwali fl-LDL-C ikkalkulata mil-linja baži sa gimgha 24. F'gimgha 24, il-bidla perċentwali medja fl-LDL-C ikkalkulata mil-linja baži kienet ta' -48.3 % (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %: -68.8 % sa -27.8 %). Għal riżultati ta' effikaċja, ara Tabella 3.

**Tabella 3: Parametri tal-lipidi f'pazjenti pedjatriċi ( $\geq 5$  sa 11-il sena) b'HoFH fuq terapija ohra li jibaxxu l-lipidi f'gimgha 24**

	LDL-C	ApoB	Mhux HDL-C	TC	Lp(a)
<b>Linja bażi (medja) (N = 14)</b>	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
<b>Bidla percentwali mil-linja bażi (95 % CI)</b>	-48.3 (-68.8 sa -27.8)	-41.3 (-58.9 sa -23.8)	-48.9 (-68.1 sa -29.7)	-49.1 (-64.9 sa -33.2)	-37.3 (-42.2 sa -32.3)

F'gimgha 24, it-tnaqqis fl-LDL-C b'evinacumab kien simili fil-karatteristiċi tal-linja bażi, inklużi l-età, is-sess, l-attività limitata tal-LDLR, trattament konkomitanti b'aferezi tal-lipoproteini, u mediċini fl-isfond li jibaxxu l-lipidi fl-istess ħin (statini, ezetimibe, u lomitapide).

Din il-mediċina giet awtorizzata taht 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minħabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni sħiħa dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Evinacumab jingħata fil-vini lil pazjenti b'HoFH. Abbażi tal-immudellar PK tal-popolazzjoni, fl-aħħar tal-infużjoni fi stat fiss, is- $C_{max}$  medja  $\pm$  SD tkun ta'  $681 \pm 185$  mg/l f'pazjenti adulti wara doża ta' 15 mg/kg kull 4 ġimghat. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni huwa bejn wieħed u iehor ta' 2. Il-konċentrazzjoni baxxa fi stat fiss medja  $\pm$  SD hija ta'  $230 \pm 81.3$  mg/l f'pazjenti adulti.

### Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss stmat permezz ta' analiżi PK tal-popolazzjoni f'individwu tipiku li jiżen 72 kg kien ta' madwar 4.9 L f'pazjenti adulti, li jindika li evinacumab jiġi distribwit primarjament fis-sistema vaskulari.

### Bijotrasformazzjoni

Studji speċifiċi dwar il-metaboliżmu ma twettqux minħabba li evinacumab huwa proteina. Bħala antikorp IgG4 monoklonali uman, evinacumab huma mistenni li jiddegrada f'peptidi u aċidi amminici żgħar permezz ta' mogħdijiet kataboliċi bl-istess mod bħal IgG endoġeniku.

### Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni ta' evinacumab hija medjata minn mogħdijiet lineari u mhux lineari paralleli. F'konċentrazzjonijiet oġhla, l-eliminazzjoni ta' evinacumab issir primarjament permezz ta' mogħdija proteolitika u li ma tistax tiġi saturata, filwaqt li f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi, tippredomina l-eliminazzjoni medjata mill-mira ta' ANGPTL3 li tista' tiġi saturata u mhux lineari. Il-*half-life* tal-eliminazzjoni hija funzjoni tal-konċentrazzjonijiet ta' evinacumab fis-serum u mhix kostanti.

Wara l-aħħar doża fi stat fiss ta' 15 mg/kg IV kull 4 ġimghat, iż-żmien medjan biex il-konċentrazzjonijiet ta' evinacumab jinżlu għal taht il-limitu l-aktar baxx ta' osservazzjoni (78 ng/ml) huwa ta' madwar 21 ġimgha.

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Minhabba t-tneħħija mhux lineari, ġiet osservata żieda f'tit oġhla minn proporzjonali mad-doża, b'żieda ta' 4.3 darbiet fl-erja ta' taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni maż-żmien fi stat fiss ( $AUC_{\tau,ss}$ , *area under the concentration-time curve at steady-state*) għal żieda ta' 3 darbiet fid-doża minn 5 mg/kg għal 15 mg/kg IV kull 4 ġimgħat.

## Relazzjoni(jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

L-effett farmakodinamiku ta' evinacumab biex ibaxxi l-LDL-C huwa indirett u medjat permezz tal-irbit ma' ANGPTL3. Il-konċentrazzjoni ta' ANGPTL3 totali tizdied mil-linja bażi mal-ġhoti ta' evinacumab u ż-żidiet jilħqu stat kostanti meta toqrob is-saturazzjoni fil-mira. Meta l-mira tiġi saturata, aktar żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' evinacumab mhix mistennija li twassal għal aktar tnaqqis fl-LDL-C.

## Popolazzjonijiet speċjali

Analizi PK tal-popolazzjoni mwettqa fuq *data* minn 183 parteċipant adult f'saħħtu u 139 pazjent b'HoFH, tissuggerixxi li l-fatturi li ġejjin m'għandhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal evinacumab: età (5 sa 75 sena), sess tal-persuna, piż tal-ġisem (19.7 sa 152 kg), razza. L-afereżi ma dehritx li tinfluwenza l-farmakokinetika ta' evinacumab b'mod sostanzjali.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Kien hemm 14-il pazjent b'età ta' 12 sa 17-il sena b'HoFH li kienu qed jirċievu evinacumab b'doża ta' 15 mg/kg IV kull 4 ġimgħat, konċentrazzjonijiet minimi fi stat fiss u massimi kienu ġeneralment fi hdan il-medda ta' dawk osservati f'pazjenti adulti. Is- $C_{\max}$  fi stat fiss medja kienet ta'  $566 \pm 206$  mg/l f'pazjenti ta' 12 sa < 18-il sena b'HoFH.

Għall-20 pazjent ta' bejn 5 u 11-il sena b'HoFH li kienu qed jirċievu evinacumab b'15 mg/kg IV kull 4 ġimgħat, il-medja (SD) tal-konċentrazzjoni minima ta' evinacumab fi stat fiss ibbażata fuq analizi PK tal-popolazzjoni kienet ta'  $160 \pm 57.6$  mg/l u l-medja (SD) tas- $C_{\max}$  fi stat fiss kienet ta'  $419 \pm 99.4$  mg/l f'pazjenti ta' bejn 5 u 11-il sena b'HoFH.

Il-farmakokinetika ta' evinacumab f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn 5 snin b'HoFH ma ġietx determinata.

### *Indeboliment tal-kliewi*

Evinacumab mhux mistenni li jiġi eliminat b'mod sinifikanti mill-kliewi. L-aktar konċentrazzjonijiet baxxi osservati fi stat fiss kienu komparabbli bejn pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi u pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi.

### *Indeboliment tal-fwied*

Evinacumab mhux mistenni li jiġi eliminat b'mod sinifikanti mill-fwied. M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika u effett tossiku minn doži ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

## Karċinoġeniċità u mutaġeniċità

Ma twettqux studji dwar il-karċinoġeniċità u l-effett tossiku fuq il-ġeni b'evinacumab. L-antikorpi monoklonali mhumiex mistennija li jibdlu d-DNA jew il-kromosomi.

## Tossikoloġija tas-sistema riproduttiva

Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-markaturi surrogati tal-fertilità fl-organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa fi studju ta' 6 xhur dwar it-tossikoloġija kronika b'xadini cynomolgus sesswalment maturi. Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fl-animali, evinacumab ingħata taħt il-ġilda lil fniek tqal kull 3 ijiem mill-jum 7 tal-ġestazzjoni sal-jum 19 tal-ġestazzjoni matul l-organogenezi. L-effett tossiku għall-omm (mewt prematur tal-frieħ tat-twelid, telf tal-fetu u/jew hlas qabel iż-żmien) kien osservat bid-dożi kollha u s-sejbiet fil-fetu (tessuti rotob u malformazzjonijiet skeletriċi) kienu osservati bid-dożi kollha hlief l-aktar waħda baxxa (1 mg/kg). L-esponiment sistemiku medju mkejjeġ matul il-perjodu tal-ġestazzjoni fil-fnief kien taħt dak imkejjeġ bid-doża massima rakkomandata fil-bnedmin (MRHD, *maximum recommended human dose*) ta' 15 mg/kg kull 4 ġimgħat. Peress li l-profil tal-lipidi tal-fnief huwa differenti b' mod sinifikanti minn dak tal-bnedmin, b' mod partikolari matul it-tqala, ir-rilevanza klinika ta' dawn ir-riżultati hija incerta.

Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu meta l-firien ingħataw evinacumab taħt il-ġilda kull 3 ijiem mill-jum 6 tal-ġestazzjoni sal-jum 18 tal-ġestazzjoni matul l-organogenezi. L-esponiment sistemiku medju mkejjeġ matul il-perjodu tal-ġestazzjoni fil-firien kien taħt dak imkejjeġ bl-MRHD ta' 15 mg/kg kull 4 ġimgħat.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Proline  
Arginine hydrochloride  
Histidine hydrochloride monohydrate  
Polysorbate 80  
Histidine  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

#### Kunjett mhux miftuħ

3 snin

#### Wara d-dilwizzjoni

Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, hija r-responsabbiltà tal-utent li jsegwi ż-żminijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu qabel ma jintuża.

Jekk is-soluzzjoni dilwita ma tingħatax immedjatement, din tista' tiġi maħżuna temporanjament:

- fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 24 siegħa mill-ħin tal-preparazzjoni tal-infużjoni sal-aħħar tal-infużjoni
- jew
- f'temperatura ambjentali sa 25 °C għal mhux aktar minn 6 sigħat mill-ħin tal-preparazzjoni tal-infużjoni sal-aħħar tal-infużjoni.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

### Kunjett mhux miftuħ

Ahżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).

Ahżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tagħmlux fil-friża.

Thawwadx.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

2.3 ml ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 ċar ta' 3 ml b'tapp griż tal-chlorobutyl b'kisja u b'għatu li jissigilla b'buttun *flip-off* li fih 345 mg ta' evinacumab.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

8 ml ta' konċentrat f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 ċar ta' 20 ml, b'tapp griż tal-chlorobutyl b'kisja u b'għatu li jissigilla b'buttun flip-off li fih 1 200 mg ta' evinacumab.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

### Preparazzjoni tas-soluzzjoni

Evkeeza huwa pprovdut bħala kunjett għal użu ta' darba biss. Waqt il-preparazzjoni u r-rikostituzzjoni, għandha tintuża teknika strettament asettika.

- Spezzjona l-prodott mediċinali viżwalment għal soluzzjoni li tkun imdardra, bidla fil-kulur jew xi frak qabel l-għoti.
- Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra jew tkun bidlet il-kulur jew ikun fiha xi frak.
- Thawwadx il-kunjett.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' evinacumab mill-kunjett(i) skont il-piż tal-pazjent u ttrasferixxi f'borża għall-infużjoni fil-vini li fiha sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew dextrose 50 mg/ml (5%) għall-infużjoni. Ħallat is-soluzzjoni dilwita billi taqleb il-borża ta' taħt fuq bil-galbu.
- Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 0.5 mg/ml u 20 mg/ml.
- Tagħmilx is-soluzzjoni fil-friża u thawwadx is-soluzzjoni.
- Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża, li jifdal fil-kunjett.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ultragenyx Germany GmbH  
Rahel-Hirsch-Str. 10  
10557 Berlin  
Il-Ġermanja

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1551/001

EU/1/21/1551/002

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 Ġunju 2021

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI  
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-  
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-  
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT  
ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza/i bijoloġika/ċi attiva/i

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.  
81 Columbia Turnpike  
Rensselaer, NY 12144  
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).



**E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
<p>Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Sabiex jiġu evalwati r-riżultati tas-sigurtà fit-tul f'pazjenti b'Iperkolesterolemija Familjali Omożigota (HoFH, <i>Homozygous Familial Hypercholesterolemia</i>) li għandhom età ta' <math>\geq 5</math> snin u li huma ttrattati b'evinacumab kif ukoll il-frekwenza u r-riżultati ta' tqala f'pazjenti nisa b'HoFH ittrattati b'evinacumab u biex jiġi evalwat il-proċess tal-aterosklerożi maż-żmien f'pazjenti b'HoFH li huma ttrattati b'evinacumab u ssirilhom immaġni kardijaka, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju abbażi ta' <i>data</i> minn registru f'pazjenti b'HoFH.</p>	<p>Rapporti ta' studju annwali ser jiġu sottomessi mal-valutazzjoni mill-ġdid annwali.</p>

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Evkeeza 150 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
evinacumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 150 mg ta' evinacumab.  
Kunnett wiehed ta' 2.3 ml ta' konċentrat fih 345 mg ta' evinacumab.  
Kunnett wiehed ta' 8 ml ta' konċentrat fih 1 200 mg ta' evinacumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: proline, arginine hydrochloride, histidine, histidine hydrochloride monohydrate,  
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

345 mg/2.3 ml  
1 200 mg/8 ml  
Kunnett wiehed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vini.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għal użu ta' darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN  
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fi frigg.  
Ahžen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.  
Tagħmlux fil-friza.  
Thawwadx.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Ultragenyx Germany GmbH  
Rahel-Hirsch-Str. 10  
10557 Berlin  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Evkeeza 150 mg/ml konċentrat sterili  
evinacumab  
IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

345 mg/2.3 ml  
1 200 mg/8 ml

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Evkeeza 150 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni evinacumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina - peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Evkeeza u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Evkeeza
3. Kif jingħata Evkeeza
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Evkeeza
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Evkeeza u għalxiex jintuża

##### X'inhu Evkeeza

Evkeeza fih is-sustanza attiva evinacumab. Dan huwa tip ta' mediċina msejha 'antikorp monoklonali'. L-antikorpi monoklonali huma proteini li jeħlu ma' sustanzi oħra fil-ġisem.

##### Għalxiex jintuża Evkeeza

Evkeeza jintuża għat-trattament ta' adulti u tfal b'età ta' 5 snin jew akbar b'kolesterol għoli hafna kkawżat minn kondizzjoni msejha 'iperkolesterolemija familjali omozigota'. Evkeeza jintuża flimkien ma' dieta b'kontenut baxx ta' xaħam u mediċini oħra li jbaxxu l-livelli tal-kolesterol.

Iperkolesterolemija familjali omozigota tgħaddi fil-familji u normalment tintiret kemm mingħand il-missier kif ukoll mingħand l-omm.

Il-persuni b'din il-kondizzjoni jkollhom livelli estremament għoljin ta' kolesterol LDL ('kolesterol hażin') sa mit-twelid. Dawn il-livelli għoljin jistgħu jwasslu għal attakki tal-qalb, mard tal-valv tal-qalb jew problemi oħra f'età żgħira.

##### Kif jaħdem Evkeeza?

Evinacumab, is-sustanza attiva f'Evkeeza, jeħel ma' proteina fil-ġisem imsejha ANGPTL3 u jimblokka l-effetti tagħha. ANGPTL3 hija involuta fil-kontroll tal-produzzjoni tal-kolesterol, u jekk jiġi imblokka l-effett tagħha tonqos il-produzzjoni tal-kolesterol. B'dan il-mod, Evkeeza jista' jbaxxi l-livelli ta' kolesterol LDL fid-demm u b'hekk jipprevjeni problemi kkawżati minn livelli għoljin ta' kolesterol LDL.



## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Evkeeza

### M'ghandekx tinghata Evkeeza jekk:

- inti allergiku għal evinacumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Evkeeza.

### Oqghod attent għal effetti sekondarji serji

Evkeeza jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi serji.

- Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk ikollok xi sintomi ta' reazzjoni allergika severa. Is-sintomi huma mnizzla taht "Effetti sekondarji serji" fis-sezzjoni 4.

### Tfal

Evkeeza mhux rakkomandat għal tfal taht l-età ta' 5 snin għax għad m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu tiegħu f'dan il-grupp ta' pazjenti.

### Mediċini oħra u Evkeeza

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

### Tqala u kontraċezzjoni

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

- Evkeeza jista' jagħmel hsara lit-tarbija mhux imwiilda tiegħek.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Evkeeza.

Jekk tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva biex tevita li toħroġ tqila.

- uża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'Evkeeza u
- uża kontraċezzjoni effettiva għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar doża ta' Evkeeza.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar metodu ta' kontraċezzjoni għalik matul dan iż-żmien.

### Treddigh

- Jekk inti qed tredda' jew qed tippjana li tredda', itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tinghata din il-medicina.
- Mhux magħruf jekk Evkeeza jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Evkeeza mhux probabbli li jaffettwa l-ħila tiegħek li ssuq, jew tuża xi għodod jew magni.

## 3. Kif jinghata Evkeeza

### Kemm jinghata Evkeeza

It-tabib tiegħek ser jikkalkula kemm għandu jagħtik mill-medicina. L-ammont jiddependi mill-piż tiegħek.

- Id-doża rakkomandata hija ta' 15-il milligramma għal kull kilogramma li tizen.
- Inti ser tinghata l-medicina madwar darba fix-xahar.

### Kif jinghata Evkeeza

Evkeeza normalment jinghata minn tabib jew infermier. Dan jinghata bhala dripp go vina ('infużjoni fil-vini') fuq medda ta' 60 minuta.

## **Jekk taqbeż id-doża tiegħek ta' Evkeeza**

Jekk qbiżt appuntament biex tirċievi Evkeeza, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek malajr kemm jista' jkun.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Effetti sekondarji serji**

**Reazzjonijiet allergiċi severi** (mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin ta' reazzjoni allergika severa (reazzjoni anafilattika). Id-dripp ser jitwaqqaf immedjatement u jista' jkollok bżonn tiegħu medicini oħra biex tikkontrolla r-reazzjoni:

- nefha – l-aktar tax-xufftejn, tal-ilsien jew tal-gerżuma, li tagħmilha diffiċli biex tibra' jew biex tiegħu n-nifs
- problemi biex tiegħu n-nifs jew tharhir
- thossok sturdut jew li ser tintilef minn sensik
- raxx, horriqija
- ħakk.

### **Effetti sekondarji oħra**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- sintomi tar-riħ komuni, bħal imnieher iqattar (nazofaringite).

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- thossok sturdut
- uġiġh fil-griżmejn jew infezzjoni fis-sinus (infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq)
- thossok imdardar (nawsja)
- uġiġh fl-istonku
- stitikezza
- uġiġh fid-dahar
- uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn (uġiġh fl-estremittajiet)
- sintomi tal-influenza
- thossok għajjen jew mitluq (astenja)
- reazzjoni għall-infużjoni, bħal ħakk fejn jinghata d-dripp.

### **Effetti sekondarji addizzjonali fi tfal ta' bejn 5 u 11-il sena**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- thossok għajjen(a) (għeja kbira).

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Evkeeza

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2 °C sa 8 °C).

Tagħmlux fil-friza. Thawwad.

Aħzen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li tkun imdardra, tkun bidlet il-kulur jew ikun fiha xi frak.

M'għandek taħzen l-ebda porzjon tas-soluzzjoni għall-infużjoni li ma jkunx intuża biex jerga' jintuża. Kwalunkwe porzjon tas-soluzzjoni għall-infużjoni li ma jkunx intuża m'għandux jerga' jintuża u għandu jintrema skont il-liġijiet lokali.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Evkeeza

- Is-sustanza attiva hi evinacumab.

Kull 1 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 150 mg ta' evinacumab.

Kull kunjett fih 345 mg ta' evinacumab f'2.3 ml ta' konċentrat jew 1 200 mg ta' evinacumab fi 8 ml ta' konċentrat.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma proline, arginine hydrochloride, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, histidine u ilma għall-injezzjonijiet.

### Kif jidher Evkeeza u l-kontenut tal-pakkett

Evkeeza konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa soluzzjoni ċara għal kemxejn tkangi, bla kulur għal safra ċara.

Huwa disponibbli f'pakketti li fihom kunjett tal-ħgieg wiehed ta' 2.3 ml ta' konċentrat jew kunjett tal-ħgieg wiehed ta' 8 ml ta' konċentrat.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlin

Il-Ġermanja

### Manifattur

Ultragenyx Netherlands B. V.

Evert van de Beekstraat 1, Unit 104

1118 CL Schiphol

L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, EL, ES, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE, XI**

Ultragenyx Germany GmbH, DE

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

### FR

Ultragenyx France SAS, FR

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

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<xahar sena>.**

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'cirkustanzi eccezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-medicina. L-Agenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni għdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi agġornat kif meħtieġ.

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

---

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

#### Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti medicinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

#### Istruzzjonijiet għall-użu

##### *Preparazzjoni tas-soluzzjoni*

Evkeeza huwa pprovdut bħala kunjett għal użu ta' darba biss. Waqt il-preparazzjoni u rikostituzzjoni, għandha tintuża teknika strettament asettika.

- Spezzjona l-prodott medicinali viżwalment għal soluzzjoni li tkun imdardra, bidla fil-kulur jew xi frak qabel l-għoti.
- Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imdardra jew tkun bidlet il-kulur jew ikun fiha xi frak.
- Thawwadx il-kunjett.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' evinacumab mill-kunjett(i) skont il-piż tal-pazjent u ttrasferixxi f'borża għall-infuzjoni fil-vini li fiha sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew dextrose 50 mg/ml (5%) għall-infuzjoni. Ħallat is-soluzzjoni dilwita billi taqleb il-borża ta' taht fuq bil-galbu.
- Il-koncentrazzjoni finali tas-soluzzjoni dilwita għandha tkun bejn 0.5 mg/ml u 20 mg/ml.
- Tagħmilx is-soluzzjoni fil-friża u thawwadx is-soluzzjoni.
- Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża, li jifdal fil-kunjett.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

##### *Wara d-dilwizzjoni*

Ladarba tiġi ppreparata, agħti s-soluzzjoni dilwita immedjatament. Jekk is-soluzzjoni dilwita ma tingħatax immedjatament, din tista' tiġi maħżuna temporanjament:

- fi frigg f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 24 siegħa mill-ħin tal-preparazzjoni tal-infuzjoni sal-ahhar tal-infuzjoni
- jew
- f'temperatura ambjentali sa 25 °C għal mhux aktar minn 6 sigħat mill-ħin tal-preparazzjoni tal-infuzjoni sal-ahhar tal-infuzjoni.

### *Għoti*

- Jekk ikun inżamm fi frigg, halli s-soluzzjoni tilhaq it-temperatura ambjentali (sa 25 °C) qabel l-għoti.
- Evinacumab għandu jingħata fuq medda ta' 60 minuta permezz ta' infużjoni fil-vini minn go pajp fil-vini li jkun fih filtru sterili, ġol-pajp jew miżjud miegħu, ta' 0.2-mikroni sa 5-mikroni. Tagħtix evinacumab bħala push jew bolus ġol-vini.
- Thallatx prodotti mediċinali oħra ma' evinacumab u tagħtihomx fl-istess hin permezz tal-istess pajp tal-infużjoni.

Ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas, tiġi interrotta jew titwaqqaf jekk il-pazjent jizviluppa xi sinjali ta' reazzjonijiet avversi, inklużi sintomi assoċjati mal-infużjoni.