

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evkeeza 150 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 150 mg de evinacumab.

Um frasco para injetáveis de 2,3 ml de concentrado contém 345 mg de evinacumab.

Um frasco para injetáveis de 8 ml de concentrado contém 1200 mg de evinacumab.

O evinacumab é produzido em células de ovário de hamster chinês (*Chinese hamster ovary*, CHO) mediante tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Solução estéril transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida, com um pH de 6,0 e uma osmolalidade de aproximadamente 500 mmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Evkeeza é indicado como adjuvante da dieta e de outras terapêuticas de diminuição do colesterol associado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH).

4.2 Posologia e modo de administração

Antes de iniciar o tratamento com evinacumab, o doente deve estar a receber um regime de diminuição de LDL-C otimizado.

O tratamento com evinacumab deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de distúrbios lipídicos.

Posologia

A dose recomendada é de 15 mg/kg de peso corporal (pc) administrada por perfusão intravenosa ao longo de 60 minutos uma vez por mês (a cada 4 semanas).

No caso de omissão de uma dose, a mesma deve ser administrada logo que possível. A partir daí, o tratamento com evinacumab deve ser programado mensalmente a partir da data da última dose.

A taxa de perfusão poderá ser diminuída, interrompida ou descontinuada se o doente desenvolver quaisquer sinais de reações adversas, incluindo sintomas associados à perfusão.

Evkeeza pode ser administrado independentemente da realização de aférese de lipoproteínas.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não é necessário qualquer ajuste da dose para doentes pediátricos com idade entre os 6 meses e os 17 anos (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2). A segurança e eficácia de Evkeeza em crianças com menos de 6 meses não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Evkeeza destina-se exclusivamente a uma utilização por perfusão intravenosa.

Administração

- Se estiver refrigerada, deixar a solução atingir a temperatura ambiente (até 25 °C) antes da administração.
- O evinacumab deve ser administrado ao longo de 60 minutos mediante perfusão intravenosa através de uma linha intravenosa que contenha um filtro estéril, em linha ou adicional, entre 0,2 e 5 micrómetros. Não administrar evinacumab na forma de injeção rápida ou bólus intravenoso.
- Não misturar outros medicamentos com evinacumab nem administrar de forma concomitante através da mesma linha de perfusão.

A taxa de perfusão poderá ser diminuída, interrompida ou descontinuada se o doente desenvolver quaisquer sinais de reações adversas, incluindo sintomas associados à perfusão.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações de hipersensibilidade e reações à perfusão

Foram notificadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, e reações à perfusão com evinacumab (ver secção 4.8). Caso ocorram sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade graves

ou reações à perfusão graves, descontinuar o tratamento com evinacumab, tratar em conformidade com o tratamento padrão e monitorizar até à resolução dos sinais e sintomas.

Excipientes

Este medicamento contém 30 mg de prolina em cada ml. A prolina pode ser prejudicial para os doentes com hiperprolinemia do tipo I ou tipo II.

Este medicamento contém 1 mg de polissorbato 80 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Não foram observados mecanismos de interação entre o evinacumab e outros medicamentos hipolipemiantes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com evinacumab e até 5 meses após a última dose de evinacumab.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de evinacumab em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Sabe-se que os anticorpos IgG humanos atravessam a barreira placentária; assim, o evinacumab tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O evinacumab poderá causar danos fetais quando administrado numa mulher grávida e não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes, a menos que o benefício previsto para a doente supere o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se evinacumab é excretado no leite humano. Sabe-se que as IgG humanas são excretadas no leite materno durante os primeiros dias após o nascimento, as quais diminuem para concentrações baixas logo de seguida; por conseguinte, não pode ser excluído qualquer risco para o lactente durante este curto período. Posteriormente, Evkeeza poderia ser utilizado durante a amamentação se clinicamente necessário.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados em seres humanos relativamente ao efeito do evinacumab sobre a fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos no que respeita à fertilidade masculina e feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Evkeeza sobre a capacidade de andar de bicicleta, conduzir e utilizar máquinas podem ser ligeiros. Podem ocorrer casos de tonturas, fadiga e astenia após a administração de Evkeeza (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas que ocorrem mais frequentemente são nasofaringite (13,7%), estado gripal (7,7%), tonturas (6,0%), dorsalgia (5,1%) e náuseas (5,1%). A reação adversa mais grave é anafilaxia (0,9%).

Lista tabular de reações adversas

A Tabela 1 enumera a incidência de reações adversas nos ensaios clínicos da terapêutica com evinacumab envolvendo 137 doentes tratados (117 doentes adultos e adolescentes com HoFH e hipercolesterolemia persistente de ensaios clínicos controlados agrupados e 20 doentes pediátricos com idade >5 a 11 anos com HoFH do estudo R1500-CL-17100). As reações adversas estão enumeradas por classe de sistemas de órgãos (CSO) e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos segundo a MedDRA	Termo preferido	Categorias de frequência
Infeções e infestações	Nasofaringite	Muito frequente
	Infecção das vias respiratórias superiores	Frequente
Doenças do sistema imunitário	Anafilaxia	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Rinorreia	Frequente
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequente
	Dor abdominal	Frequente
	Obstipação	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia	Frequente
	Dor na extremidade	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga*	Muito frequente
	Estado gripal	Frequente
	Astenia	Frequente
	Reação associada à perfusão	Frequente
	Reações no local de perfusão	Frequente

* Ver secção População pediátrica abaixo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade

Foi notificada anafilaxia em 1 (0,9%) doente tratado com evinacumab (ver secção 4.4).

Reações à perfusão

Foram notificadas reações à perfusão (p. ex., prurido no local de perfusão) em 9 (7,7%) doentes tratados com evinacumab e em 2 (3,7%) doentes tratados com placebo.

População pediátrica

O perfil de segurança observado em 14 doentes adolescentes com HoFH com idade entre os 12 e os 17 anos, tratados com evinacumab 15 mg/kg IV a cada 4 semanas foi consistente com o perfil de segurança dos doentes adultos com HoFH.

A segurança de evinacumab foi avaliada em 20 doentes pediátricos com idade ≥ 5 a 11 anos. O perfil de segurança de evinacumab observado nestes doentes foi consistente com o perfil de segurança

observado em doentes adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, com a adicional reação adversa de fadiga. Foi notificada fadiga em 3 (15%) doentes (ver secção 5.1).

Estão disponíveis dados de 5 doentes com idades ≥ 1 a 5 anos tratados com evinacumab através de uso compassivo. A duração do tratamento foi entre 12 e 90 semanas. Com base nos dados de segurança recebidos, não foi identificada nenhuma preocupação de segurança nova (ver secção 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe qualquer tratamento específico para a sobredosagem com evinacumab. No caso de uma sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente, devendo ser instituídas medidas de suporte conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes modificadores dos lípidos, código ATC: C10AX17

Mecanismo de ação

O evinacumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante que se liga especificamente à ANGPTL3, inibindo a mesma. A ANGPTL3 é um membro da família de proteínas semelhantes à angiopoietina que é expressa primariamente no fígado e desempenha um papel na regulação do metabolismo dos lípidos através da inibição da lipoproteína lipase (LPL) e da lipase endotelial (EL).

O bloqueio da ANGPTL3 por parte do evinacumab diminui os TG e o HDL-C através do desbloqueio das atividades da LPL e da EL, respetivamente, resultante da inibição da ANGPTL3. O evinacumab reduz o LDL-C independentemente da presença de recetor de LDL (LDLR) através da promoção do processamento de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e da eliminação de resíduos de VLDL a montante da formação de LDL através de um mecanismo dependente de EL.

Eficácia e segurança clínicas

Hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH)

Estudo ELIPSE-HoFH

Este foi um ensaio multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado com placebo que avaliou a eficácia e a segurança do evinacumab comparativamente com placebo em 65 doentes com HoFH. O ensaio consistiu num período de tratamento em dupla ocultação de 24 semanas e num período de tratamento em regime aberto de 24 semanas. No período de tratamento em dupla ocultação, foram aleatorizados 43 doentes para receber evinacumab 15 mg/kg IV a cada 4 semanas e 22 doentes para receber placebo. Os doentes estavam a receber outras terapêuticas hipolipemiantes de base (p. ex., estatinas, ezetimiba, anticorpos inibidores da PCSK9, lomitapida e aférese de lipoproteínas). O diagnóstico de HoFH foi determinado através de testes genéticos ou pela presença dos seguintes critérios clínicos: histórico de CT > 500 mg/dl (13 mmol/l) não tratado juntamente com xantoma antes dos 10 anos de idade ou evidências de CT > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) em ambos os progenitores. Os doentes foram incluídos no ensaio independentemente do estado mutacional. Os doentes foram

definidos como tendo variantes nula/nula ou negativa/negativa se as variações resultaram numa função do LDLR entre baixa e residual; as variantes nula/nula foram definidas como tendo função do LDLR < 15% com base em ensaios *in vitro* e as variantes negativa/negativa foram definidas como tendo codões de terminação prematuros, variações de locais de *splicing*, deslocamentos no quadro de leitura, inserções/deleções ou variações de número de cópias. Neste ensaio, 32,3% (21 de 65) dos doentes tinha variantes nula/nula e 18,5% (12 de 65) dos doentes tinha variantes negativa/negativa.

O LDL-C médio no início do estudo era de 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l), no subgrupo de doentes com variantes nula/nula era de 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l) e com variantes negativa/negativa era de 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). No início do estudo, 93,8% dos doentes estava a receber tratamento com estatinas, 75,4% com ezetimiba, 76,9% com um anticorpo inibidor da PCSK9, 21,5% com lomitapida e 33,8% estava a receber aférese de lipoproteínas. A idade média no início do estudo era de 42 anos (intervalo entre 12 e 75), tendo 12,3% dos doentes idade ≥ 65 anos; 53,8% dos doentes era do sexo feminino; 73,8% era de raça caucasiana, 15,4% asiática, 3,1% negra e 7,7% outra ou não notificada.

O *endpoint* de eficácia primário foi a alteração percentual no LDL-C desde o início do estudo até à semana 24. Na semana 24, a média dos mínimos quadrados da diferença do tratamento entre evinacumab e placebo, em alteração percentual média no LDL-C desde o início do estudo, foi de -49,0% (IC de 95%: -65,0% a -33,1%; $p < 0,0001$). Consultar os resultados de eficácia na Tabela 2.

Tabela 2: Efeito do evinacumab nos parâmetros lipídicos em doentes com HoFH no estudo ELIPSE-HoFH

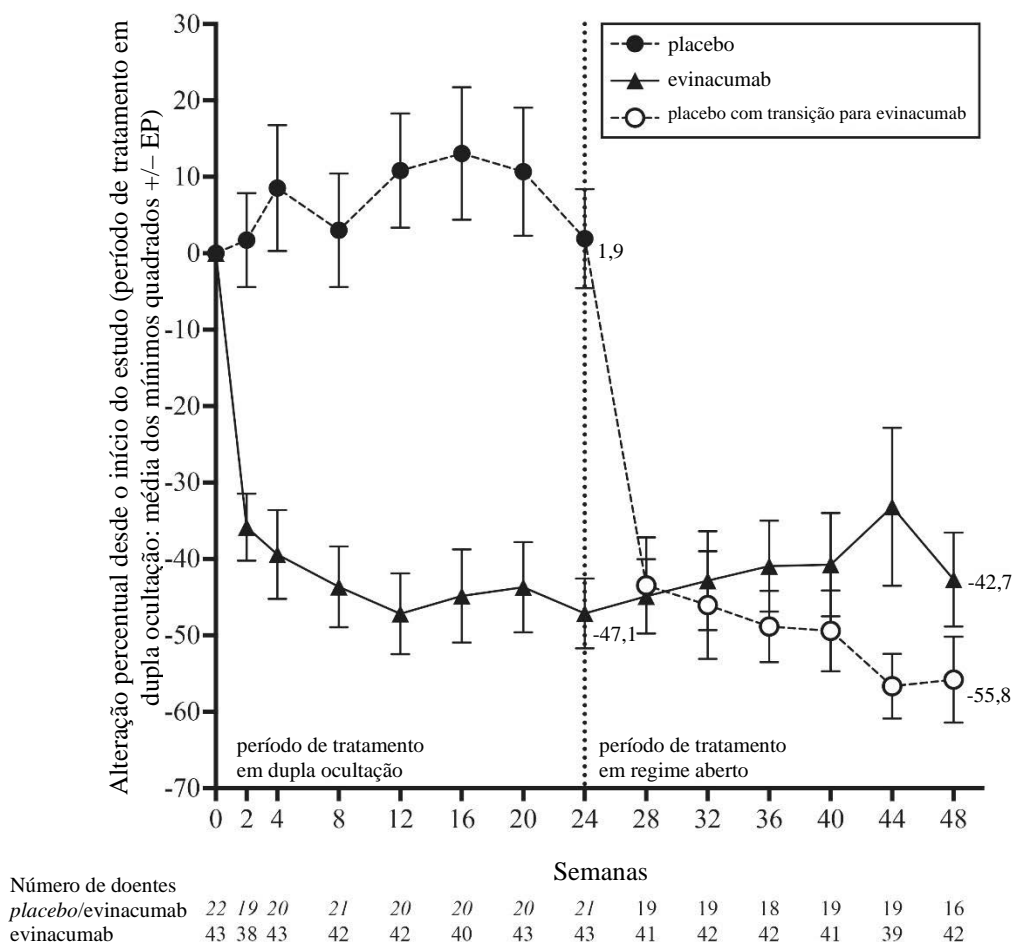
	Início do estudo (média), mmol/l (N = 65)	Média dos mínimos quadrados da alteração percentual ou alteração desde o início do estudo na semana 24		Diferença do placebo (IC de 95%)	Valor de <i>p</i>
		evinacumab (N = 43)	placebo (N = 22)		
LDL-C (alteração percentual)	6,6	-47,1%	+1,9%	-49% (-65,0 a -33,1)	< 0,0001
LDL-C (alteração absoluta) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (-4,5 a -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	-41,4%	-4,5%	-36,9% (-48,6 a -25,2)	< 0,0001
Colesterol não HDL	7,2	-49,7%	+2,0%	-51,7% (-64,8 a -38,5)	< 0,0001
CT	8,3	-47,4%	+1,0%	-48,4% (-58,7 a -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0%	-4,6%	-50,4% (-65,6 a -35,2)	< 0,0001 ^a
HDL-C^b	1,2	-29,6%	+0,8%	-	-

^a Valor de *p* nominal, uma vez que TG não é um *endpoint* secundário importante

^b Os resultados de alteração percentual média na semana 24 são apresentados com base no tratamento efetivamente recebido na população de segurança (evinacumab, n = 44; placebo, n = 20); não existe testagem estatística formal na população de segurança

Após o período de tratamento em dupla ocultação, 64 dos 65 doentes aleatorizados que entraram no período de tratamento em regime aberto receberam evinacumab. A alteração percentual média no LDL-C desde o início do estudo até à semana 48 variou entre -42,7% e -55,8%. A Figura 1 apresenta a alteração percentual média no LDL-C desde o início do estudo para o período em dupla ocultação e a alteração percentual média observada para os períodos de tratamento em regime aberto em doentes que receberam evinacumab ou placebo durante o período de tratamento em dupla ocultação.

Figura 1: Média dos mínimos quadrados da alteração percentual no LDL-C calculada ao longo do tempo desde o início até à semana 24, e alteração percentual média desde a semana 28 até à semana 48 no estudo ELIPSE-HoFH



Na semana 24, a redução observada no LDL-C com evinacumab foi similar em todos os subgrupos predefinidos, incluindo idade, sexo, variantes nula/nula ou negativa/negativa, tratamento concomitante com aférese de lipoproteínas e medicamentos hipolipemiantes de base concomitantes (estatinas, ezetimiba, anticorpos inibidores da PCSK9 e lomitapida). O efeito de evinacumab na morbidade e mortalidade cardiovasculares não foi determinado.

Estudo ELIPSE-OLE

Este foi um estudo de extensão em regime aberto e multicêntrico, em 116 doentes com HoFH. Os dados disponíveis de 86 doentes às 24 semanas apresentaram uma diminuição de 43,6% no LDL-C após tratamento com evinacumab 15 mg/kg IV a cada 4 semanas além de outras terapêuticas hipolipemiantes (p. ex., estatinas, ezetimiba, anticorpos inibidores da PCSK9, lomitapida e aférese de lipoproteínas). As reduções desde a situação basal no LDL-C foram consistentes às 48 e 96 semanas; a alteração percentual média desde a situação basal no LDL-C calculado às 48 semanas (n=95) foi de -43,9% e às 96 semanas (n=63) foi de -37,2%. Os doentes foram incluídos no ensaio independentemente do estado mutacional, incluindo doentes com variantes nula/nula e negativa/negativa.

População pediátrica

ELIPSE-HoFH

No estudo ELIPSE-HoFH, 1 doente adolescente recebeu 15 mg/kg IV de evinacumab a cada 4 semanas e 1 doente adolescente recebeu placebo, como adjuvante de outras terapêuticas

hipolipemiantes (p. ex., estatinas, ezetimiba, anticorpos inibidores da PCSK9 e aférese de lipoproteínas). Ambos os doentes adolescentes tinham variantes nula/nula no LDLR. Na semana 24, a alteração percentual no LDL-C com evinacumab foi de -73,3% e com placebo foi de +60%.

ELIPSE-OLE

No estudo ELIPSE-OLE, 14 doentes adolescentes receberam 15 mg/kg IV de evinacumab a cada 4 semanas, como adjuvante de outras terapêuticas hipolipemiantes (p. ex., estatinas, ezetimiba, anticorpos inibidores da PCSK9 e aférese de lipoproteínas). Dois doentes entraram depois de concluir o estudo ELIPSE-HoFH e 12 doentes não tinham sido tratados previamente com evinacumab. O LDL-C médio no início do estudo nestes doentes adolescentes era de 300,4 mg/dl (7,88 mmol). A idade média era de 14,4 anos (intervalo: 12 a 17 anos); 64,3% dos doentes era do sexo masculino e 35,7% era do sexo feminino. No início do estudo, todos os doentes estavam a receber tratamento com uma estatina, 71,4% com ezetimiba, 42,9% com um inibidor da PCSK9 e 64,3% estava a receber aférese de lipoproteínas. Quatro (28,6%) doentes tinham variantes nula/nula e 4 (28,6%) doentes tinham variantes negativa/negativa quanto a mutações no LDLR. Na semana 24, a alteração percentual no LDL-C com evinacumab foi de -55,4% (n = 12).

Estudo R1500-CL-17100

Este foi um estudo em regime aberto, multicêntrico, de três partes, de braço único, que avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade de evinacumab em doentes pediátricos com idade ≥ 5 a 11 anos com HoFH. O estudo incluiu três partes: Parte A, Parte B e Parte C. A Parte A foi um estudo de dose única, em regime aberto, para avaliar a segurança, FC e FD de evinacumab 15 mg/kg IV em 6 doentes com HoFH seguido de um período observacional de 16 semanas para determinar a dose para o resto do estudo. A Parte B foi um período de tratamento de braço único, de 24 semanas, em regime aberto, que avaliou a eficácia e segurança de evinacumab 15 mg/kg IV a cada 4 semanas em 14 doentes com HoFH. A Parte C foi um estudo de extensão da Parte A e Parte B que avaliou a segurança a longo prazo de evinacumab 15 mg/kg IV a cada 4 semanas em 20 doentes com HoFH. Consiste num período de tratamento de 48 semanas e um período de seguimento de 24 semanas (em curso). Os doentes na Parte C entraram diretamente da Parte A ou Parte B.

Os doentes estavam a fazer qualquer combinação de terapêuticas hipolipemiantes, incluindo estatinas máximas toleradas, ezetimiba, lomitapida e aférese de lipoproteínas.

O diagnóstico de HoFH foi determinado através de testes genéticos ou pela presença dos seguintes critérios clínicos: historial de colesterol total (CT) > 13 mmol/l (> 500 mg/dl) não tratado e TG $< 7,8$ mmol/l (< 690 mg/dl) E xantoma tendinoso antes dos 10 anos de idade ou evidência de CT $> 6,47$ mmol/l (> 250 mg/dl) em ambos os pais; LDL-C $> 3,36$ mmol/l (> 130 mg/dl); peso corporal ≥ 15 kg.

No geral, para os doentes na Parte A e Parte B, o LDL-C médio na situação basal foi de 7,8 mmol/l (301,9 mg/dl). Na situação basal, 90% dos doentes estavam a tomar estatinas, 95% a tomar ezetimiba e 60% estavam a receber aférese de lipoproteínas.

A idade média na situação basal era de 9,0 anos (intervalo ≥ 5 a < 12); 40% homens e 60% mulheres; 70% caucasianos, 5% negros, 10% asiáticos, 5% indianos americanos ou nativos do Alasca e 10% outros. O peso corporal médio era de 37,9 kg e o índice de massa corporal (IMC) de 18,8 kg/m².

Na Parte B, o parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a alteração percentual no LDL-C desde a situação basal até à semana 24. Na semana 24, a alteração percentual média no LDL-C calculado desde a situação basal foi de -48,3% (intervalo de confiança de 95%: -68,8% a -27,8%). Para resultados de eficácia, ver Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros lipídicos em doentes pediátricos (≥ 5 a 11 anos) com HoFH a fazer outras terapêuticas hipolipemiantes na semana 24

	LDL-C	ApoB	não-HDL-C	CT	Lp(a)
Situação basal (média) (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
Alteração percentual desde a situação basal (IC de 95%)	-48,3 (-68,8 a -27,8)	-41,3 (-58,9 a -23,8)	-48,9 (-68,1 a -29,7)	-49,1 (-64,9 a -33,2)	-37,3 (-42,2 a -32,3)

Na semana 24, a redução no LDL-C com evinacumab foi semelhante em todas as características da situação basal, incluindo idade, sexo, atividade limitada de LDLR, tratamento concomitante com aférese de lipoproteínas e medicamentos hipolipemiantes de base concomitantes (estatinas, ezetimiba e lomitapida).

Outras investigações

A eficácia de evinacumab em doentes pediátricos dos 6 meses a menos de 5 anos de idade foi prevista com base na modelação integrada e simulações de FC/FD (ver secção 5.2). Prevê-se que os doentes pediátricos dos 6 meses a menos de 5 anos de idade a receber evinacumab 15 mg/kg a cada 4 semanas experienciem uma alteração percentual semelhante ou de magnitude superior no LDL-C na semana 24 em comparação com adultos, enquanto atingem o plateau a concentrações absolutas superiores de LDL-C na semana 24.

Adicionalmente, estão disponíveis dados de 5 doentes com idades ≥ 1 a 5 anos com HoFH, que receberam evinacumab através de utilização compassiva. A dose prescrita foi 15 mg/kg evinacumab a cada 4 semanas, a mesma utilizada em crianças mais velhas e adultos. A administração de evinacumab mostrou uma redução do LDL-C clinicamente significativa, consistente com a observada em doentes ≥ 5 anos de idade, em estudos clínicos. Os benefícios incluíram uma redução do LDL-C de 37,1% na semana 90 em um dos doentes no qual a frequência de plasmaferese foi reduzida durante o período de tratamento; e reduções de 43,1% na semana 72; 66,3% na semana 62; 77,3% na semana 16 e 75,0% na semana 12, respetivamente, nos outros doentes. Os xantomas foram completamente resolvidos no doente no qual a frequência de plasmaferese foi reduzida, após aproximadamente 1 ano de tratamento com evinacumab.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O evinacumab é administrado por via intravenosa aos doentes com HoFH. Com base em modelação de farmacocinética (FC) populacional, no final da perfusão em estado estacionário, a média \pm DP de $C_{m\acute{a}x}$ é de 681 ± 185 mg/l em doentes adultos após uma dose de 15 mg/kg a cada 4 semanas. A razão de acumulação é de aproximadamente 2. A média \pm DP da concentração mínima no estado estacionário é de $230 \pm 81,3$ mg/l em doentes adultos.

Distribuição

O volume em estado estacionário de distribuição estimado pela análise de FC populacional num indivíduo típico com um peso de 72 kg foi de aproximadamente 4,9 l em doentes adultos, indicando que o evinacumab é distribuído primariamente no sistema vascular.

Biotransformação

Os estudos de metabolismo específico não foram realizados porque o evinacumab é uma proteína. Tratando-se de um anticorpo IgG4 monoclonal humano, espera-se que o evinacumab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas da mesma forma que as IgG endógenas.

Eliminação

A eliminação do evinacumab é mediada por vias paralelas lineares e não lineares. Em concentrações mais elevadas, a eliminação do evinacumab é realizada primariamente através de uma via proteolítica não saturável, ao passo que, em concentrações mais baixas, predomina a eliminação não linear saturável mediada pela ANGPTL3-alvo. A semivida de eliminação depende das concentrações de evinacumab no soro e não é constante.

Depois da última dose de 15 mg/kg IV a cada 4 semanas em estado estacionário, o tempo mediano para as concentrações de evinacumab diminuírem para valores abaixo do limite de deteção (78 ng/ml) é de aproximadamente 21 semanas.

Linearidade/não linearidade

Devido a uma depuração não linear, foi observado um aumento ligeiramente superior ao proporcional à dose, com um aumento de 4,3 vezes na área sob a curva da concentração em função do tempo no estado estacionário ($AUC_{tau.ss}$) para um aumento de 3 vezes na dose de 5 mg/kg para 15 mg/kg IV a cada 4 semanas.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

O efeito farmacodinâmico do evinacumab na diminuição do LDL-C é indireto e mediado pela ligação à ANGPTL3. A concentração de ANGPTL3 total aumenta desde o início do estudo após a administração de evinacumab e o platô aumenta quando é atingida a saturação do alvo. Quando o alvo é saturado, não se espera que o aumento adicional das concentrações de evinacumab resulte numa redução adicional no LDL-C.

Populações especiais

Uma análise da FC populacional, realizada sobre dados provenientes de 183 participantes adultos saudáveis e 139 doentes com HoFH, sugere que os seguintes fatores não têm qualquer efeito clinicamente significativo na exposição ao evinacumab: idade (5 a 75 anos), sexo, peso corporal (19,7 a 152 kg), raça. A aférese não pareceu influenciar substancialmente a farmacocinética do evinacumab.

População pediátrica

Houve 14 doentes com idade entre os 12 e os 17 anos com HoFH a receber evinacumab 15 mg/kg IV a cada 4 semanas nos quais as concentrações mínimas em estado estacionário e máximas estavam geralmente dentro do intervalo dos doentes adultos. A C_{max} em estado estacionário média foi de 566 ± 206 mg/l em doentes com idade entre 12 e < 18 anos com HoFH.

Para os 20 doentes com idades entre os 5 e os 11 anos com HoFH a receber evinacumab a 15 mg/kg IV a cada 4 semanas, a média (DP) da concentração mínima no estado estacionário de evinacumab com base nas análises farmacocinéticas da população foi de $160 \pm 57,6$ mg/l e a média (DP) da C_{max}

no estado estacionário foi de $419 \pm 99,4$ mg/l em doentes com idades entre os 5 e os 11 anos com HoFH.

A farmacocinética do evinacumab em doentes pediátricos com menos de 5 anos de idade com HoFH foi prevista a partir de uma análise de extrapolação baseada num modelo. Esta análise utilizou a modelação FC populacional e simulações baseadas em dados previamente observados em crianças mais velhas, adolescentes e adultos, conjuntamente com assunções do desenvolvimento biológico e circunstâncias fisiopatológicas em crianças mais novas com HoFH. A média das concentrações mínimas previstas no estado estacionário e a média das razões de acumulação em doentes dos 6 meses a menos de 5 anos de idade foram inferiores, mas dentro dos intervalos previstos para doentes com idade igual ou superior a 5 anos. A média da concentração máxima prevista no estado estacionário foi 499 ± 185 mg/l para doentes dos 6 meses a menos de 2 anos de idade e 513 ± 179 mg/l para doentes dos 2 anos a menos de 5 anos de idade.

Compromisso renal

Não se prevê que o evinacumab seja submetido a eliminação renal significativa. As concentrações mínimas observadas em estado estacionário foram comparáveis entre doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado e doentes com função renal normal. Não há dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Não se prevê que o evinacumab seja submetido a eliminação hepática significativa. Não há dados disponíveis em doentes com compromisso hepático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos, incluindo estudos de toxicidade juvenil, não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade e genotoxicidade com evinacumab. Não se prevê que os anticorpos monoclonais alterem o ADN ou os cromossomas.

Toxicidade reprodutiva

Não foram observados efeitos sobre marcadores alternativos de fertilidade em órgãos reprodutivos masculinos e femininos num estudo de toxicidade crónica de 6 meses com macacos-cinomolgos sexualmente maduros. Em estudos de reprodução em animais, o evinacumab foi administrado por via subcutânea em coelhas grávidas a cada 3 dias desde o dia 7 da gestação até ao dia 19 da gestação durante a organogénese. Foi observada toxicidade maternal (morte neonatal prematura, perda fetal e/ou parto prematuro) em todas as doses e foram observados efeitos fetais (malformações de tecidos moles e do esqueleto) em todas as doses, exceto na dose mais baixa (1 mg/kg). A exposição sistémica média medida durante o período de gestação em coelhas esteve abaixo da medida à dose humana recomendada máxima (MRHD) de 15 mg/kg a cada 4 semanas. Uma vez que o perfil lipídico dos coelhos difere significativamente do perfil lipídico dos humanos, particularmente durante a gravidez, a relevância clínica destes resultados é incerta.

Não houve efeitos sobre o desenvolvimento embriofetal quando foi administrado evinacumab por via subcutânea em ratas a cada 3 dias desde o dia 6 da gestação até ao dia 18 da gestação durante a organogénese. A exposição sistémica média medida durante o período de gestação em ratas esteve abaixo da medida à MRHD de 15 mg/kg a cada 4 semanas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Prolina
Cloridrato de arginina
Cloridrato de histidina mono-hidratado
Polissorbato 80
Histidina
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis não aberto

4 anos

Após diluição

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, é da responsabilidade do utilizador respeitar os tempos de armazenamento durante a utilização e as condições prévias à utilização.

Se a solução diluída não for administrada imediatamente, a mesma poderá ser conservada temporariamente numa das seguintes condições:

- sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C durante não mais do que 24 horas desde a hora da preparação da perfusão até ao final da perfusão
- ou
- à temperatura ambiente até 25 °C durante não mais do que 6 horas desde a hora da preparação da perfusão até ao final da perfusão.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injetáveis não aberto

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Não congelar.
Não agitar.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2,3 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro do tipo 1 transparente de 3 ml com uma rolha de clorobutilo cinzenta com revestimento e uma cápsula de fecho com uma aba destacável contendo 345 mg de evinacumab.
Apresentação de 1 frasco para injetáveis.

8 ml de concentrado num frasco para injetáveis de vidro do tipo 1 transparente de 20 ml com uma rolha de clorobutilo cinzenta com revestimento e uma cápsula de fecho com uma aba destacável contendo 1200 mg de evinacumab.

Apresentação de 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da solução

Evkeeza é fornecido na forma de frasco para injetáveis exclusivamente para utilização única. Durante a preparação e a reconstituição, deve ser utilizada uma técnica rigorosamente assética.

- Inspeccionar visualmente o medicamento quanto a turvação, descoloração ou partículas em suspensão antes da administração.
- Descartar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva ou descolorada ou contiver partículas em suspensão.
- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar o volume necessário de evinacumab do(s) frasco(s) para injetáveis em função do peso corporal do doente e transferir para um saco de perfusão intravenosa contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose a 50 mg/ml (5%) para perfusão. Misturar a solução diluída mediante inversão suave.
 - Para doentes com peso igual ou superior a 45 kg, o saco de perfusão intravenosa deve conter um volume máximo de 250 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose a 50 mg/ml (5%).
 - Para doentes com peso entre 26 kg e 44 kg, o saco de perfusão intravenosa deve conter um volume máximo de 150 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose a 50 mg/ml (5%).
 - Para os doentes com peso entre 3 kg e 25 kg, o saco de perfusão intravenosa deve conter um volume máximo de 5 ml/kg. O volume correspondente para doentes com peso entre 3 kg e 25 kg deve variar entre 15 ml e 125 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose a 50 mg/ml (5%) administrados a uma velocidade máxima de 5 ml/kg/hora.
- Não congelar ou agitar a solução.
- Descartar eventuais porções não utilizadas restantes no frasco para injetáveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1551/001

EU/1/21/1551/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de junho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): Para avaliar os resultados de segurança a longo prazo em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) tratados com evinacumab, bem como a frequência e os resultados da gravidez em doentes do sexo feminino com HoFH tratadas com evinacumab, e para avaliar o processo aterosclerótico ao longo do tempo em doentes com HoFH tratados com evinacumab e submetidos a imagiologia cardíaca, o titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo baseado em dados de um registo em doentes com HoFH.	Serão apresentados relatórios anuais do estudo com a reavaliação anual.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERNA**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Evkeeza 150 mg/ml concentrado para solução para perfusão
evinacumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada mililitro de concentrado para solução para perfusão contém 150 mg de evinacumab.
Um frasco para injetáveis de 2,3 ml de concentrado contém 345 mg de evinacumab.
Um frasco para injetáveis de 8 ml de concentrado contém 1200 mg de evinacumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: prolina, cloridrato de arginina, histidina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

345 mg/2,3 ml
1200 mg/8 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Exclusivamente para utilização única.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Não congelar.
Não agitar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Evkeeza 150 mg/ml concentrado estéril
evinacumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

345 mg/2,3 ml
1200 mg/8 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Evkeeza 150 mg/ml concentrado para solução para perfusão evinacumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Evkeeza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Evkeeza
3. Como Evkeeza é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Evkeeza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Evkeeza e para que é utilizado

O que é Evkeeza

Evkeeza contém a substância ativa evinacumab. É um tipo de medicamento chamado “anticorpo monoclonal”. Os anticorpos monoclonais são proteínas que se ligam a outras substâncias no organismo.

Para que é utilizado Evkeeza

Evkeeza é utilizado para tratar adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 meses com colesterol muito alto causado por uma condição chamada “hipercolesterolemia familiar homozigótica”. Evkeeza é utilizado com uma dieta pobre em gorduras e outros medicamentos para diminuir os níveis de colesterol.

A hipercolesterolemia familiar homozigótica tem tendência familiar e é normalmente transmitida pelo pai e pela mãe.

As pessoas com esta condição têm níveis extremamente altos de colesterol LDL (“mau colesterol”) desde o nascimento. Esses níveis altos podem originar ataques do coração, doença relacionada com as válvulas do coração ou outros problemas numa idade precoce.

Como é que Evkeeza atua?

O evinacumab, a substância ativa em Evkeeza, liga-se a uma proteína no organismo chamada ANGPTL3 e bloqueia os seus efeitos. A ANGPTL3 está envolvida no controlo da produção de colesterol, e o bloqueio do seu efeito reduz a produção de colesterol. Deste modo, Evkeeza pode diminuir os níveis sanguíneos de colesterol LDL e, assim, prevenir problemas causados por níveis altos de colesterol LDL.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Evkeeza

Não lhe deve ser administrado Evkeeza:

- se tem alergia ao evinacumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Evkeeza.

Preste atenção aos efeitos indesejáveis graves

Evkeeza pode causar reações alérgicas graves.

- Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver quaisquer sintomas de uma reação alérgica grave. Os sintomas estão indicados em “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4.

Crianças

Evkeeza não é recomendado para crianças com menos de 6 meses de idade porque ainda não existem informações suficientes sobre a sua utilização neste subgrupo de doentes.

Outros medicamentos e Evkeeza

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e contraceção

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

- Evkeeza poderá prejudicar o seu bebé que ainda não nasceu.
- Informe o seu médico imediatamente se engravidar enquanto estiver a ser tratada com Evkeeza.

Se puder engravidar, deve utilizar contraceção eficaz para evitar engravidar.

- utilize contraceção eficaz enquanto estiver a ser tratada com Evkeeza e
- utilize contraceção eficaz durante pelo menos 5 meses após a última dose de Evkeeza.

Fale com o seu médico sobre o melhor método contraceptivo para si durante este período.

Amamentação

- Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Desconhece-se se Evkeeza passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É possível que Evkeeza provoque tonturas e cansaço e pode afetar a sua capacidade para andar de bicicleta, conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas. Se pensa estar afetado, não ande de bicicleta, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas e informe o seu médico (ver secção 4).

Evkeeza contém prolina

Este medicamento contém 30 mg de prolina em cada ml.

A prolina pode ser prejudicial para os doentes com hiperprolinemia, uma doença genética rara em que a prolina se acumula no organismo. Se você (ou o seu filho) tem hiperprolinemia, não utilize este medicamento, a menos que o seu médico o tenha recomendado.

Evkeeza contém polissorbato 80

Este medicamento contém 1 mg de polissorbato 80 em cada ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você (ou o seu filho) tem alguma alergia.

3. Como Evkeeza é administrado

Quanto Evkeeza é administrado

O seu médico irá calcular a quantidade de medicamento que lhe será administrada. A quantidade dependerá do seu peso corporal.

- A dose recomendada é de 15 miligramas por cada quilograma que pese.
- O medicamento ser-lhe-á administrado aproximadamente uma vez por mês.

Como Evkeeza é administrado

Evkeeza é habitualmente administrado por um médico ou enfermeiro. É administrado gota a gota numa veia (“perfusão intravenosa”) ao longo de 60 minutos.

No caso de não tomar a sua dose de Evkeeza

Se tiver faltado a uma consulta para receber Evkeeza, fale com o seu médico ou enfermeiro logo que possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Reações alérgicas graves (pouco frequentes: poderão afetar até 1 em 100 pessoas)

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes sintomas de uma reação alérgica grave (reação anafilática). A perfusão gota a gota será interrompida imediatamente e poderá ter de tomar outros medicamentos para controlar a reação:

- inchaço – principalmente dos lábios, língua ou garganta, o que torna difícil engolir ou respirar
- problemas ao respirar ou sibilos
- sensação de tonturas ou desmaio
- erupção na pele, urticária
- comichão.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou enfermeiro se notar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (poderão afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- sintomas da constipação, tais como nariz com corrimento (nasofaringite).

Frequentes (poderão afetar até 1 em 10 pessoas)

- sensação de tonturas
- dor de garganta ou infeção dos seios paranasais (infeção das vias respiratórias superiores)
- sensação de enjoo (náuseas)
- dor de estômago
- prisão de ventre
- dor nas costas
- dor nas mãos ou pés (dor nas extremidades)
- sintomas de gripe
- sensação de cansaço ou desgaste (astenia)
- reação à perfusão, tal como comichão onde a perfusão gota a gota é administrada.

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças dos 5 aos 11 anos de idade

Muito frequentes (poderão afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- sensação de cansaço (fadiga).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Evkeeza

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar. Não agitar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que está turvo, está descolorado ou contém partículas em suspensão.

Não guarde eventuais porções não utilizadas da solução para perfusão para reutilização. Eventuais porções não utilizadas da solução para perfusão não devem ser reutilizadas e devem ser eliminadas de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Evkeeza

- A substância ativa é o evinacumab.

Cada mililitro de concentrado para solução para perfusão contém 150 mg de evinacumab.

Cada frasco para injetáveis contém 345 mg de evinacumab em 2,3 ml de concentrado ou 1200 mg de evinacumab em 8 ml de concentrado.

- Os outros componentes são prolina, cloridrato de arginina, cloridrato de histidina mono-hidratado, polissorbato 80, histidina e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Evkeeza e conteúdo da embalagem

Evkeeza concentrado para solução para perfusão é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida.

Está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de vidro de 2,3 ml de concentrado ou 1 frasco para injetáveis de vidro de 8 ml de concentrado.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlin

Alemanha

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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/Teл./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)

Este folheto foi revisto pela última vez em <mês de ano>.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções de utilização*Preparação da solução*

Evkeeza é fornecido na forma de frasco para injetáveis exclusivamente para utilização única. Durante a preparação e a reconstituição, deve ser utilizada uma técnica rigorosamente assética.

- Inspeccionar visualmente o medicamento quanto a turvação, descoloração ou partículas em suspensão antes da administração.
- Descartar o frasco para injetáveis se a solução estiver turva ou descolorada ou contiver partículas em suspensão.
- Não agitar o frasco para injetáveis.
- Retirar o volume necessário de evinacumab do(s) frasco(s) para injetáveis em função do peso corporal do doente e transferir para um saco de perfusão intravenosa contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose a 50 mg/ml (5%) para perfusão. Misturar a solução diluída mediante inversão suave.

- Para doentes com peso igual ou superior a 45 kg, o saco de perfusão intravenosa deve conter um volume máximo de 250 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose a 50 mg/ml (5%).
- Para doentes com peso entre 26 kg e 44 kg, o saco de perfusão intravenosa deve conter um volume máximo de 150 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose a 50 mg/ml (5%).
- Para os doentes com peso entre 3 kg e 25 kg, o saco de perfusão intravenosa deve conter um volume máximo de 5 ml/kg. O volume correspondente para doentes com peso entre 3 kg e 25 kg deve variar entre 15 ml e 125 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou dextrose a 50 mg/ml (5%) administrados a uma velocidade máxima de 5 ml/kg/hora.
- Não congelar ou agitar a solução.
- Descartar eventuais porções não utilizadas restantes no frasco para injetáveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Após diluição

Uma vez preparada, administrar a solução diluída imediatamente. Se a solução diluída não for administrada imediatamente, a mesma poderá ser conservada temporariamente numa das seguintes condições:

- sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C durante não mais do que 24 horas desde a hora da preparação da perfusão até ao final da perfusão
- ou
- à temperatura ambiente até 25 °C durante não mais do que 6 horas desde a hora da preparação da perfusão até ao final da perfusão.

Administração

- Se estiver refrigerada, deixar a solução atingir a temperatura ambiente (até 25 °C) antes da administração.
- O evinacumab deve ser administrado ao longo de 60 minutos mediante perfusão intravenosa através de uma linha intravenosa que contenha um filtro estéril, em linha ou adicional, entre 0,2 e 5 micrómetros. Não administrar evinacumab na forma de injeção rápida ou bólus intravenoso.
- Não misturar outros medicamentos com evinacumab nem administrar de forma concomitante através da mesma linha de perfusão.

A taxa de perfusão poderá ser diminuída, interrompida ou descontinuada se o doente desenvolver quaisquer sinais de reações adversas, incluindo sintomas associados à perfusão.