

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evkeeza 150 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține evinacumab 150 mg.

Un flacon de 2,3 ml de concentrat conține evinacumab 345 mg.

Un flacon de 8 ml de concentrat conține evinacumab 1 200 mg.

Evinacumabul este produs din celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologie cu ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Soluție sterilă limpede până la opalescentă, incoloră spre galben pal, cu pH de 6,0 și osmolalitate de aproximativ 500 mmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Evkeeza este indicat ca adjuvant la regimul alimentar și alte terapii de scădere a valorilor colesterolului de tip lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 6 luni și peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo).

4.2 Doze și mod de administrare

Înainte de începerea tratamentului cu evinacumab, pacientul trebuie să urmeze un regim optim de scădere a LDL-C.

Tratamentul cu evinacumab trebuie început și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul dislipidemiilor.

Doze

Doza recomandată este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 60 minute, o dată pe lună (la fiecare 4 săptămâni).

În cazul în care o doză este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Prin urmare, tratamentul cu evinacumab trebuie programat lunar, de la data ultimei doze.

Viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzarea poate fi întreruptă sau oprită dacă pacientul prezintă orice semne de reacții adverse, inclusiv simptome asociate perfuziei.

Evkeeza poate fi administrat indiferent de afereza lipoproteinelor.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). Siguranța și eficacitatea Evkeeza la copiii cu vârsta sub 6 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Evkeeza este numai pentru administrare prin perfuzie intravenoasă.

Administrare

- Dacă a fost păstrată la frigider, soluția trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei (până la 25 °C) înainte de administrare.
- Evinacumabul trebuie administrat pe parcursul a 60 minute, prin perfuzie intravenoasă, printr-o linie intravenoasă care conține un filtru steril încorporat sau atașat, de 0,2 microni până la 5 microni. A nu se administra evinacumabul sub formă de injectare intravenoasă rapidă sau în bolus.
- A nu se amesteca sau administra evinacumabul concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzare.

Viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzia poate fi întreruptă sau oprită dacă pacientul prezintă orice semne de reacții adverse, inclusiv simptome asociate perfuziei.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate și asociate perfuziei

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, și reacții asociate perfuziei au fost raportate în asociere cu evinacumab (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne sau simptome de reacții grave de

hipersensibilitate sau asociate perfuziei, încetați tratamentul cu evinacumab, tratați conform protocolului de îngrijire și monitorizați până la rezoluția semnelor și simptomelor.

Excipienți

Acest medicament conține 30 mg de prolină în fiecare ml de medicament. Prolina poate fi dăunătoare pentru pacienții cu hiperprolinemie tipul I sau tipul II.

Acest medicament conține 1 mg de polisorbat 80 în fiecare ml de medicament. Polisorbații pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu s-au observat mecanisme de interacțiune între evinacumab și alte medicamente hipolipemiente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu evinacumab și timp de cel puțin 5 luni după ultima doză de evinacumab.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea evinacumabului la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Se cunoaște că anticorpul IgG uman traversează placentă; prin urmare, evinacumabul are potențialul de a fi transmis de la mamă la fătul aflat în creștere. Evinacumab poate cauza defecte fetale atunci când este administrat unei femei gravide și nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul preconizat pentru pacientă depășește riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă evinacumabul se excretă în laptele uman. Se cunoaște că anticorpul IgG se excretă în laptele uman în timpul primelor zile după naștere, aceasta reducându-se la concentrații scăzute la scurt timp după aceea; în consecință, nu poate fi exclus riscul pentru sugarul alăptat pe parcursul acestei scurte perioade. După aceea, Evkeeza ar putea fi utilizat în timpul alăptării, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul evinacumabului asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra fertilității la masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Evkeeza poate avea o influență minoră asupra capacității de a merge pe bicicletă, de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pot să apară amețeală, fatigabilitate și astenie în urma administrării medicamentului Evkeeza (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent sunt rinofaringită (13,7%), sindrom pseudogripal (7,7%), amețeală (6,0%), durere de spate (5,1%) și greață (5,1%). Cea mai gravă reacție adversă a fost anafilaxia (0,9%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 prezintă incidența reacțiilor adverse din studiile clinice ale tratamentului cu evinacumab, în care au fost tratați 137 de pacienți (117 pacienți adulți și adolescenți cu HFHo și hipercolesterolemie persistentă din studiile clinice controlate cumulate și 20 de pacienți copii cu vârsta ≥ 5 până la 11 ani cu HFHo din studiul R1500-CL-17100). Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat	Categorii de frecvență
Infecții și infestări	Rinofaringită	Foarte frecvente
	Infecție la nivelul tractului respirator superior	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinoree	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Frecvente
	Durere abdominală	Frecvente
	Constipație	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri de spate	Frecvente
	Durere la nivelul extremităților	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate*	Foarte frecvente
	Sindrom pseudogripal	Frecvente
	Astenie	Frecvente
	Reacții asociate perfuziei	Frecvente
	Reacții la locul perfuziei	Frecvente

*Vezi pct. Copii și adolescenți de mai jos

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de hipersensibilitate

Anafilaxia a fost raportată la 1 (0,9%) pacient tratat cu evinacumab (vezi pct. 4.4).

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei (de exemplu, prurit la locul perfuziei) au fost raportate la 9 (7,7%) pacienți cărora li s-a administrat evinacumab și la 2 (3,7%) pacienți cărora li s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță observat la 14 pacienți adolescenți cu HFHo cu vârsta între 12 și 17 ani cărora li s-a administrat evinacumab 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni a fost consecvent cu profilul de siguranță la pacienții adulți cu HFHo.

Date sunt disponibile pentru 5 pacienți cu vârsta de la ≥ 1 la 5 ani tratați cu evinacumab ca tratament de ultimă instanță. Durata tratamentului a fost între 12 săptămâni și 90 de săptămâni. Pe baza datelor de siguranță primite, nu au fost identificate noi motive de îngrijorare privind siguranța în administrare. (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există niciun tratament specific pentru supradozajul cu evinacumab. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsuri de susținere după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente care modifică lipidele, codul ATC: C10AX17

Mecanism de acțiune

Evinacumabul este un anticorp monoclonal uman recombinant care se leagă în mod specific de ANGPTL3 și inhibă activitatea acestuia. ANGPTL3 aparține familiei de proteine similare angiopoietinei, care este exprimată în principal în ficat și este implicată în reglarea metabolismului lipidelor prin inhibarea lipazei lipoproteice (LLP) și lipazei endoteliale (LE).

Blocajul ANGPTL3 de către evinacumab reduce TG și HDL-C prin eliberarea activităților de LLP și, respectiv, LE din inhibarea ANGPTL3. Evinacumabul reduce LDL-C independent de prezența receptorului LDL (RLDL), promovând procesarea lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDL) și clearance-ul VLDL reziduale în sens ascendent formării LDL, printr-un mecanism dependent de LE.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipercolesterolemia familială homozigotă (HFHo)

Studiul ELIPSE-HoFH

Acesta a fost un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat și controlat cu placebo, care evaluează eficacitatea și siguranța evinacumabului comparativ cu placebo la 65 pacienți cu HFHo. Studiul a constat dintr-o perioadă de tratament în regim dublu-orb cu durata de 24 săptămâni și o perioadă de tratament în regim deschis cu durata de 24 săptămâni. În perioada de tratament dublu-orb, 43 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra evinacumab 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni și 22 pacienți pentru a li se administra placebo. Pacienții urmau alte terapii de fond pentru scăderea lipidelor (de exemplu, statine, ezetimib, anticorpi ai inhibitorului PCSK9, lomitapidă și afereza lipoproteinelor). Diagnosticul de HFHo a fost stabilit prin testare genetică sau prin prezența următoarelor criterii clinice: antecedente de CT > 500 mg/dl (13 mmol/l) netratat alături de fie xantom

înaintea vârstei de 10 ani, fie dovezi de CT > 250 mg/dl (6,47 mmol/l) la ambii părinți. Pacienții au fost incluși în studiu indiferent de starea mutației. Pacienții au fost definiți ca având variante nul/nul sau negativ/negativ dacă variațiile aveau ca rezultat o funcție LDLR reziduală minimă sau absentă; variantele nul/nul au fost definite drept o funcție LDLR reziduală < 15% pe baza analizelor *in vitro* și variantele negativ/negativ erau definite drept prezența codonilor cu terminație prematură, variații splice, mutații de cadru, inserții/deleții sau variații ale numărului de copii. În cadrul acestui studiu, 32,3% (21 din 65) pacienți aveau variante nul/nul și 18,5% (12 din 65) pacienți aveau variante negativ/negativ.

Concentrația medie a LDL-C la momentul inițial a fost de 255,1 mg/dl (6,61 mmol/l) și, în subsetul de pacienți cu variante nul/nul, a fost de 311,5 mg/dl (8,07 mmol/l), iar în subsetul cu variante negativ/negativ, de 289,4 mg/dl (7,50 mmol/l). La momentul inițial, 93,8% din pacienți luau statine, 75,4% luau ezetimib, 76,9% luau un anticorp al inhibitorului PCSK9, 21,5% luau lomitapidă și 33,8% urmau afereza lipoproteinelor. Vârsta medie la momentul inițial a fost de 42 ani (interval 12 până la 75), cu 12,3% ≥ 65 ani; 53,8% erau femei, 73,8% erau caucazieni, 15,4% asiatici, 3,1% negri și 7,7% de alte rase sau fără raportare.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost modificarea procentuală a LDL-C față de momentul inițial, în săptămâna 24. În săptămâna 24, diferența între tratamentul cu evinacumab și cel cu placebo, exprimată ca media celor mai mici pătrate (LS), în ceea ce privește modificarea procentuală medie a LDL-C față de momentul inițial, a fost de -49,0% (ÎI 95%: -65,0% până la -33,1%; $p < 0,0001$). Pentru rezultatele de eficacitate, vezi Tabelul 2.

Tabelul 2: Efectul evinacumulului asupra parametrilor lipidici la pacienții cu HFHo în studiul ELIPSE-HoFH

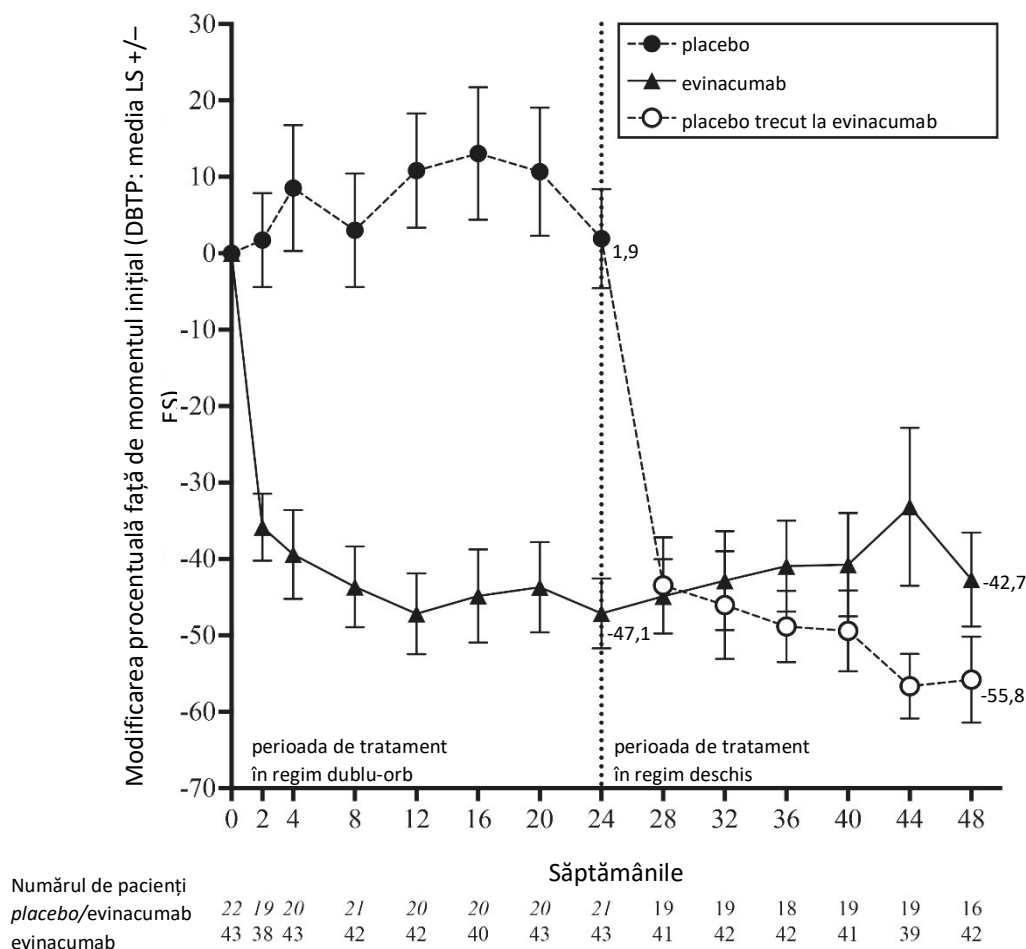
	Momentul inițial (medie), mmol/l (N=65)	Modificarea procentuală medie (LS) sau modificarea față de momentul inițial în săptămâna 24		Diferența față de placebo (ÎI 95%)	Valoarea p
		evinacumab (N = 43)	placebo (N = 22)		
LDL-C (modificare procentuală)	6,6	-47,1%	+1,9%	-49% (-65,0 până la -33,1)	< 0,0001
LDL-C (modificare absolută) (mmol/l)	6,6	-3,5	-0,1	-3,4 (-4,5 până la -2,3)	< 0,0001
ApoB (g/l)	1,7	-41,4%	-4,5%	-36,9% (-48,6 până la -25,2)	< 0,0001
Non-HDL-C	7,2	-49,7%	+2,0%	-51,7% (-64,8 până la -38,5)	< 0,0001
CT	8,3	-47,4%	+1,0%	-48,4% (-58,7 până la -38,1)	< 0,0001
TG	1,4	-55,0%	-4,6%	-50,4% (-65,6 până la -35,2)	< 0,0001 ^a
HDL-C^b	1,2	-29,6%	+0,8%	-	-

^a valoarea p nominală întrucât TG nu reprezintă un criteriu final de evaluare secundar cheie

^b Rezultatele privind modificarea procentuală medie în săptămâna 24 sunt prezentate pe baza tratamentului administrat efectiv la populația de siguranță (evinacumab, n=44; placebo, n=20); nu s-a efectuat nicio testare statistică formală la populația de siguranță

După perioada de tratament în regim dublu-orb, 64 din 65 pacienți randomizați au intrat în perioada de tratament în regim deschis, în care li s-a administrat evinacumab. Modificarea procentuală a LDL-C față de momentul inițial, în săptămâna 48, a variat între -42,7% și -55,8%. Figura 1 arată modificarea procentuală medie a LDL-C față de momentul inițial pentru perioada în regim dublu-orb și modificarea procentuală medie observată în perioada de tratament în regim deschis, la pacienții cărora li s-a administrat evinacumab sau placebo în timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb.

Figura 1: Modificarea procentuală medie (LS) a LDL-C calculată față de momentul inițial în timp și până în săptămâna 24 și modificarea procentuală medie observată din săptămâna 28 până în săptămâna 48, în studiul ELIPSE-HoFH



În Săptămâna 24, reducerea observată cu evinacumab a LDL-C a fost similară în cadrul subgrupurilor predefinite, inclusiv vârsta, sexul, variantele nul/nul sau negativ/negativ, tratamentul concomitent cu afereza lipoproteinelor și medicamentele de fond administrate concomitent pentru scăderea lipidelor (statine, ezetimib, anticorpi inhibitori PCSK9 și lomitapidă). Efectul evinacumabului asupra morbidității și mortalității cardiovasculare nu a fost determinat.

Studiul ELIPSE-OLE

Acesta a fost un studiu-extensie în regim deschis, multicentric, în curs de desfășurare la 116 pacienți cu HFHo. Datele disponibile de la 86 de pacienți la 24 de săptămâni au evidențiat o scădere de 43,6% a LDL-C în urma tratamentului cu evinacumab 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni în plus față de alte terapii de fond hipolipemiente (de exemplu, statine, ezetimib, anticorpi ai inhibitorului PCSK9, lomitapidă și afereza lipoproteinelor). Reducerile LDL-C față de valorile inițiale au fost constante la 48 și 96 de săptămâni; modificarea procentuală medie față de valorile inițiale a LDL-C calculat la 48 de săptămâni (n=95) a fost de -43,9% și la 96 de săptămâni (n=63) a fost de -37,2%. Pacienții au fost incluși în studiu indiferent de starea mutației, inclusiv pacienți cu variante nul/nul sau negativ/negativ.

Copii și adolescenți

ELIPSE-HoFH

În cadrul ELIPSE-HoFH, unui pacient adolescent i s-a administrat evinacumab 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni și unui pacient adolescent i s-a administrat placebo, ca adjuvant la alte terapii pentru scăderea lipidelor (de exemplu, statine, ezetimib, anticorpi ai inhibitorului PCSK9 și afereza

proteinelor). Ambii pacienți adolescenți aveau variante nul/nul la nivelul RLDL. În săptămâna 24, modificarea procentuală a LDL-C cu evinacumab a fost de -73,3% și cu placebo de +60%.

ELIPSE-OLE

În cadrul ELIPSE-OLE, unui număr de 14 adolescenți li s-a administrat evinacumab 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni, ca adjuvant la alte terapii pentru scăderea lipidelor (de exemplu, statine, ezetimib, anticorpi ai inhibitorului PCSK9 și afereza proteinelor). Doi pacienți au intrat în studiu după finalizarea studiului ELIPSE-HoFH și 12 pacienți nu fuseseră expuși la evinacumab. Modificarea medie a LDL-C față de momentul inițial la acești adolescenți a fost de 300,4 mg/dl (7,88 mmol). Vârsta medie a fost de 14,4 ani (interval 12 până la 17 ani), cu 64,3% băieți și 35,7% fete. La momentul inițial, toți pacienții luau o statină, 71,4% luau ezetimib, 42,9% luau un inhibitor PCSK9 și 64,3% urmau afereza lipoproteinelor. Patru (28,6%) pacienți aveau variante nul/nul și 4 (28,6%) pacienți aveau variante negativ/negativ ale mutațiilor RLDL. În săptămâna 24, modificarea procentuală a LDL-C cu evinacumab a fost de -54,4% (n=12).

Studiul R1500-CL-17100

Acesta a fost un studiu deschis, multicentric, cu trei părți, cu un singur braț, în curs de desfășurare, de evaluare a eficacității, siguranței și tolerabilității evinacumabului la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între ≥ 5 și 11 ani cu HoFH. Studiul a inclus trei părți: Partea A, Partea B și Partea C. Partea A a fost un studiu cu doză unică, în regim deschis, de evaluare a siguranței, a FC și a FD ale evinacumabului 15 mg/kg i.v. la 6 pacienți cu HoFH, urmate de o perioadă de observație de 16 săptămâni pentru a determina doza pentru restul studiului. Partea B a fost o perioadă de tratament cu un singur braț, cu durata de 24 de săptămâni, în regim deschis, de evaluare a eficacității și siguranței evinacumabului 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni, la 14 pacienți cu HoFH. Partea C a fost un studiu de extensie din Partea A și Partea B, de evaluare a siguranței pe termen lung a evinacumabului 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni la 20 de pacienți cu HoFH. Aceasta constă dintr-o perioadă de tratament de 48 de săptămâni și o perioadă de urmărire de 24 de săptămâni (în curs de desfășurare). Pacienții din Partea C au intrat direct din Partea A sau Partea B.

Pacienții urmau orice asociere de tratamente hipolipemiante, incluzând statine tolerate maxim, ezetimib, lomitapidă și afereza lipoproteinelor.

Diagnosticul de HoFH a fost determinat prin testare genetică sau prin prezența următoarelor criterii clinice: antecedente de colesterol total (TC) netratat >13 mmoli/l (>500 mg/dl) și TG $<7,8$ mmoli/l (<690 mg/dl) și fie xantom tendinos înainte de vârsta de 10 ani, fie dovezi de CT $>6,47$ mmoli/l (>250 mg/dl) la ambii părinți; LDL-C $>3,36$ mmoli/l (>130 mg/dl); greutate corporală ≥ 15 kg.

În general, pentru pacienții din Partea A și Partea B, LDL-C mediu la momentul inițial a fost de 7,8 mmoli/l (301,9 mg/dl). La momentul inițial, la 90% dintre pacienți li se administrau statine, la 95% li se administra ezetimib și la 60% se efectua afereza lipoproteinelor.

Vârsta medie la momentul inițial a fost de 9,0 ani (interval ≥ 5 până la <12); 40% bărbați și 60% femei; 70% albi, 5% negri, 10% asiatici, 5% indieni americani sau nativi din Alaska și 10% de altă rasă. Greutatea corporală medie a fost de 37,9 kg, iar indicele de masă corporală (IMC) a fost de 18,8 kg/m².

În Partea B, criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de modificarea procentuală a LDL-C calculat de la momentul inițial până în Săptămâna 24. În săptămâna 24, modificarea procentuală medie a LDL-C calculat față de momentul inițial a fost de -48,3% (interval de încredere 95%: -68,8% până la -27,8%). Pentru rezultatele privind eficacitatea, vezi Tabelul 3.

Tabelul 3: Parametrii lipidici la pacienții copii și adolescenți (≥ 5 până la 11 ani) cu HoFH cărora li se administrează alte tratamente hipolipemiente la săptămâna 24

	LDL-C	ApoB	Non-HDL-C	CT	Lp(a)
Momentul inițial (medie) (N = 14)	6,8 mmoli/l (263,7 mg/dl)	168,2 mg/dl (1,682 g/l)	7,3 mmoli/l (282,2 mg/dl)	8,1 mmoli/l (315,5 mg/dl)	158,6 nmoli/l
Modificare procentuală față de momentul inițial (Î 95%)	-48,3 (-64,8 până la -27,8)	-41,3 (-58,9 până la -23,8)	-48,9 (-68,1 până la -29,7)	-49,1 (-64,9 până la -33,2)	-37,3 (-42,2 până la -32,3)

În săptămâna 24, reducerea LDL-C cu evinacumab a fost similară în ceea ce privește caracteristicile inițiale, incluzând vârsta, sexul, activitatea limitată a LDL-R, tratamentul concomitent cu afereza lipoproteinelor și medicamentele hipolipemiente concomitente de fond (statine, ezetimib și lomitapidă).

Alte investigații

Eficacitatea medicamentului evinacumab la pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 luni și mai puțin de 5 ani a fost preconizată pe baza simulărilor și modelelor integrate a datelor FC/FD (vezi pct. 5.2). Se preconizează că pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 luni și mai puțin de 5 ani cărora li s-a administrat evinacumab 15 mg/kg la fiecare 4 săptămâni vor experimenta o modificare procentuală similară sau mai mare a LDL-C în săptămâna 24 comparativ cu adulții, stabilindu-se la concentrațiile mari absolute ale LDL-C în săptămâna 24.

În plus, sunt disponibile date pentru 5 pacienți cu vârsta de la ≥ 1 la 5 ani cu hipercolesterolemie familială homozigotă cărora li s-a administrat evinacumab prin intermediul utilizării compasionale. Doza prescrisă a fost de 15 mg/kg evinacumab la fiecare 4 săptămâni, aceeași doză administrată ca și la copii mai mari și la adulți. Administrarea medicamentului evinacumab a arătat o reducere semnificativă din punct de vedere clinic a LDL-C, în concordanță cu observațiile efectuate la pacienții cu vârsta ≥ 5 ani în cadrul studiilor clinice. Beneficiile includ o reducere a LDL-C de 37,1% în săptămâna 90 la unul dintre pacienți la care frecvența plasmaferezei a fost redusă în timpul perioadei de tratament și reducerea cu 43,1% în săptămâna 62, 66,3% în săptămâna 62, 77,3% în săptămâna și 75,0% în săptămâna 12 la alți pacienți. Xantomatoza s-a vindecat complet la pacient, la care frecvența plasmaferezei a fost redusă, după aproximativ 1 an de tratament cu evinacumab.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum este necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Evinacumabul este administrat intravenos pacienților cu HFHo. Pe baza modelării FC populaționale, la sfârșitul perfuziei la starea de echilibru, media $\pm$ AS a C_{max} este de 681 ± 185 mg/l la pacienții adulți după o doză de 15 mg/kg o dată la 4 săptămâni. Rata de acumulare este de aproximativ 2. Media $\pm$ AS a concentrației minime la starea de echilibru este de $230 \pm 81,3$ mg/l la pacienții adulți.

Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru estimat prin analiza FC populațională la o persoană obișnuită, cu greutatea de 72 kg, a fost de aproximativ 4,9 l la pacienții adulți, ceea ce indică faptul că evinacumabul este distribuit în principal în sistemul vascular.

Metabolizare

Nu s-au efectuat studii specifice privind metabolizarea deoarece evinacumabul este o proteină. Se preconizează ca evinacumabul, fiind un anticorp monoclonal IgG4 umanizat, să fie descompus în peptide și aminoacizi de mici dimensiuni, prin căi catabolice, în aceeași manieră ca IgG endogenă.

Eliminare

Eliminarea evinacumabului este mediată prin căi paralele liniare și non-liniare. La concentrații mai mari, eliminarea evinacumabului se face în principal pe calea proteolitică non-saturabilă, în timp ce la concentrații mai mici predomină eliminarea mediată de țintă ANGPTL3 non-liniară saturabilă. Timpul de înjumătățire prin eliminare este o funcție a concentrațiilor evinacumabului în ser, și nu o constantă.

După ultima doză la starea de echilibru de 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni, timpul median necesar pentru scăderea concentrațiilor de evinacumab sub limita inferioară de detecție (78 ng/ml) este de aproximativ 21 de săptămâni.

Liniaritate/Non-liniaritate

Ca urmare a clearance-ului non-liniar, s-a observat o creștere ușor mai mare decât proporțională cu doza, cu o creștere de 4,3 ori a ariei de sub curba concentrației în timp la starea de echilibru ($ASC_{tau,ss}$), după o creștere de 3 ori a dozei de la 5 mg/kg la 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Efectul farmacodinamic al evinacumabului asupra scăderii LDL-C este indirect și mediat prin legarea de ANGPTL3. Concentrația valorii ANGPTL3 totale crește față de momentul inițial odată cu administrarea evinacumabului și apoi stagnează când saturația țintei se apropie. La saturarea țintei, nu se preconizează o creștere suplimentară a concentrațiilor de evinacumab care să aibă ca rezultat o creștere adițională a LDL-C.

Grupe speciale de pacienți

O analiză FC populațională desfășurată pe date de la 183 participanți adulți sănătoși și 139 de pacienți cu HFHo sugerează faptul că următorii factori nu au un efect semnificativ clinic asupra expunerii la evinacumab: vârsta (5 până la 75 ani), sexul, greutatea corporală (19,7 până la 152 kg), rasa. Afereza nu a părut să influențeze farmacocinetica evinacumabului.

Copii și adolescenți

Au existat 14 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani cu HFHo cărora li s-a administrat evinacumab la 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni, concentrațiile minime și maxime la starea de echilibru s-au încadrat în general în intervalul celor de la pacienți adulți. C_{max} mediu la starea de echilibru a fost de 566 ± 206 mg/l la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani cu HFHo

Pentru cei 20 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani cu HFHo cărora li s-a administrat evinacumab 15 mg/kg i.v. o dată la 4 săptămâni, concentrația medie (AS) de evinacumab la starea de echilibru pe baza analizelor FC populaționale a fost de $160 \pm 57,6$ mg/l, iar C_{max} la starea de echilibru (AS) a fost de $419 \pm 99,4$ mg/l la pacienții cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani cu HFHo.

Farmacocinetica evinacumabului la copii și adolescenți cu vârsta sub 5 ani, cu HoFH, a fost preconizată în urma unei analize de extrapolare pe bază unui model. Această analiză a utilizat modele

și simulări farmacocinetice pe baza datelor observate anterior la copii mai mari, adolescenți și adulți, împreună cu ipoteze cu privire la dezvoltarea biologică și circumstanțele patofiziologice la copiii mai mici cu HFHo. Starea de echilibru preconizată prin intermediul concentrațiilor și ratele de acumulare la pacienții cu vârsta între 6 luni și mai puțin de 5 ani au fost mai mici dar pentru pacienții cu vârsta ≥ 5 ani a rămas în limitele predictibile. Concentrația maximă a stării de echilibru preconizată a fost de 499 ± 185 mg/l pentru pacienții cu vârste cuprinse între 6 luni și mai puțin de 2 ani și 513 ± 179 mg/l pentru pacienții cu vârste cuprinse între 2 și mai puțin de 5 ani.

Insuficiență renală

Nu se preconizează ca evinacumabul să parcurgă o eliminare renală semnificativă. Concentrațiile minime la starea de echilibru observate au fost comparabile între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și pacienții cu funcție renală normală. Nu sunt disponibile date de la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu se preconizează ca evinacumabul să parcurgă o eliminare hepatică semnificativă. Nu sunt disponibile date de la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice, inclusiv studiile de toxicitate la copii, nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologie de siguranță și de toxicitate după doze repetate.

Carcinogenitate și mutagenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate și genotoxicitate cu evinacumab. Nu se preconizează ca anticorpii monoclonali să afecteze ADN-ul sau cromozomii.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În cadrul unui studiu de toxicologie cronică, cu durata de 6 luni, la maimuțe *Cynomolgus* mature din punct de vedere sexual, nu s-au observat efecte asupra markerilor surogați ai fertilității din organele reproductive ale masculilor și femelelor. În cadrul studiilor privind funcția de reproducere la animale, evinacumab a fost administrat subcutanat femelelor gestante de iepure o dată la 3 zile, din ziua gestațională 7 până în ziua gestațională 19, în timpul organogenezei. Toxicitatea maternă (deces neonatal prematur, pierdere fetală și/sau naștere prematură) a fost observată la toate dozele, iar constatările fetale (malformații ale țesuturilor moi și scheletului) au fost observate la toate dozele, cu excepția celei mai mici (1 mg/kg). Expunerea sistemică medie măsurată în timpul perioadei de gestație la iepuri a fost inferioară celei măsurate la doza maximă recomandată la om (DMRO) de 15 mg/kg o dată la 4 săptămâni. Deoarece profilul lipidic la iepuri diferă semnificativ de cel al omului, în special în timpul gestației, relevanța clinică a acestor rezultate este incertă.

Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării embrio-fetale atunci când s-a administrat o doză subcutanată la șobolani o dată la 3 zile, din ziua gestațională 6 până în ziua gestațională 18, în timpul organogenezei. Expunerea sistemică medie măsurată în timpul perioadei de gestație la șobolani a fost inferioară celei măsurate la DMRO de 15 mg/kg o dată la 4 săptămâni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Prolină
Clorhidrat de arginină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Polisorbat 80
Histidină
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani

După diluare

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, respectarea perioadelor și condițiilor de păstrare în timpul utilizării este responsabilitatea utilizatorului.

Dacă soluția diluată nu este administrată imediat, aceasta poate fi păstrată temporar:

- la frigider la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C timp de maximum 24 ore din momentul preparării perfuziei și până la sfârșitul perfuziei
- sau
- la temperatura camerei la 25 °C, timp de maximum 6 ore din momentul preparării perfuziei și până la sfârșitul perfuziei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A nu se congela.
A nu se agita.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

2,3 ml de concentrat într-un flacon transparent de 3 ml din sticlă de tip 1, cu dop din cauciuc clorbutilic de culoare gri, cu strat protector și sigiliu cu capsă detașabilă, conținând evinacumab 345 mg.
Ambalaj cu 1 flacon.

8 ml de concentrat într-un flacon de 20 ml din sticlă transparentă de tip 1, cu un dop gri din cauciuc clorobutilic cu înveliș și capsă etanșă detașabilă, care conține 1 200 mg de evinacumab.
Ambalaj cu 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluției

Evkeeza este furnizat ca un flacon pentru o singură administrare. În timpul preparării și reconstituirii, trebuie utilizată o tehnică de asepsie strictă.

- Înainte de administrare, trebuie să inspectați vizual medicamentul pentru a vedea dacă este tulbure, prezintă decolorări sau particule de materie.
- Trebuie aruncat flaconul dacă soluția este tulbure sau decolorată ori dacă prezintă particule.
- A nu se agita flaconul.
- Trebuie să extrageți volumul necesar de evinacumab din flacon(oane) în funcție de greutatea corporală a pacientului și să-l transferați într-o pungă de perfuzie care conține soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau dextroză 50 mg/ml (5%). Amestecați soluția diluată inversând ușor.
- Concentrația finală de soluție diluată trebuie să fie cuprinsă între 0,5 mg/ml și 20 mg/ml.
- A nu se congela sau agita soluția.
- A se arunca orice parte rămasă neutilizată din flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA
MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL
AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Statele Unite

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Pentru a evalua rezultatele privind siguranța pe termen lung la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo) cărora li se administrează evinacumab, precum și frecvența și rezultatele sarcinii la paciențele cu HFHo cărora li s-a administrat evinacumab și a evalua în timp procesul aterosclerotic la pacienții cu HFHo cărora li se administrează evinacumab și efectuează o analiză imagistică cardiacă, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu bazat pe datele dintr-un registru al pacienților cu HFHo.	Rapoartele provenite din studiul anual vor fi depuse împreună cu evaluarea anuală.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE SECUNDARĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evkeeza 150 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
evinacumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține evinacumab 150 mg.
Un flacon de 2,3 ml de concentrat conține evinacumab 345 mg.
Un flacon de 8 ml de concentrat conține evinacumab 1 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: prolină, clorhidrat de arginină, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbit 80
și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru o singură administrare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

A nu se agita.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Ultragenyx Germany GmbH

Rahel-Hirsch-Str. 10

10557 Berlin

Germany

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1551/001

EU/1/21/1551/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Evkeeza 150 mg/ml concentrat steril
evinacumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Evkeeza 150 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă evinacumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Evkeeza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Evkeeza
3. Cum se administrează Evkeeza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Evkeeza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Evkeeza și pentru ce se utilizează

Ce este Evkeeza

Evkeeza conține substanța activă evinacumab. Acesta este un tip de medicament numit „anticorp monoclonal”. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se atașează pe alte substanțe din corp.

Pentru ce se utilizează Evkeeza

Evkeeza este utilizat pentru tratamentul adulților și copiilor cu vârsta de 6 luni și peste care au colesterol foarte mare, cauzat de o afecțiune numită „hipercolesterolemie familială homozigotă”. Evkeeza se utilizează împreună cu un regim alimentar sărac în grăsimi și alte medicamente pentru a reduce concentrațiile colesterolului.

Hipercolesterolemia familială homozigotă se moștenește în familie și este transmisă, de obicei, atât de la tată, cât și de la mamă.

Persoanele cu această afecțiune au valori extrem de mari ale colesterolului LDL („colesterol rău”) încă de la naștere. Valori atât de mari pot conduce la atacuri de cord, boli ale valvelor inimii sau alte probleme la o vârstă tânără.

Cum funcționează Evkeeza?

Evinacumab, substanța activă din Evkeeza, se atașează la o proteină din corp numită ANGPTL3 și îi blochează efectele. ANGPTL3 este implicat în controlul producției de colesterol și blocarea efectului său reduce producția de colesterol. În acest mod, Evkeeza poate scădea valorile sanguine ale colesterolului LDL și, astfel, poate preveni problemele cauzate de valorile mari ale colesterolului LDL.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Evkeeza

Nu trebuie să vi se administreze Evkeeza:

- dacă sunteți alergic la evinacumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Evkeeza, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Atenție la reacțiile adverse grave

Evkeeza poate cauza reacții alergice grave.

- Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați orice simptome de reacție alergică severă. Simptomele sunt enumerate la „Reacții adverse grave”, la pct. 4.

Copii

Evkeeza nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 6 luni deoarece nu există încă informații suficiente cu privire la utilizarea sa la această grupă de pacienți.

Evkeeza împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și contracepția

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Evkeeza poate vătăma copilul nenăscut.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Evkeeza.

Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficace pentru a evita o sarcină.

- Utilizați măsuri de contracepție eficace în timp ce sunteți tratat cu Evkeeza și
 - Utilizați măsuri de contracepție eficace timp de cel puțin 5 luni după ultima doză de Evkeeza.
- Discutați cu medicul despre cea mai potrivită metodă contraceptivă pentru dumneavoastră în această perioadă.

Alăptarea

- Dacă alăptați sau planuiți să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Nu se cunoaște dacă Evkeeza trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil ca Evkeeza să vă cauzeze amețeli și oboseală și vă poate afecta capacitatea de a merge pe bicicletă, de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Dacă credeți că sunteți afectat(ă), nu mergeți pe bicicletă, nu conduceți și nu folosiți unelte sau utilaje și spuneți medicului dumneavoastră (vezi punctul 4).

Evkeeza conține prolină

Acest medicament conține 30 mg de prolină în fiecare ml de medicament. Prolina poate fi dăunătoare pentru pacienții cu hiperprolinemie, o afecțiune genetică rară în care prolina se acumulează în organism. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) suferiți de hiperprolinemie, nu utilizați acest medicament, decât vă recomandă medicul dumneavoastră.

Evkeeza conține polysorbat 80

Acest medicament conține 1 mg de polysorbat 80 în fiecare ml de medicament. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) suferiți de alergii cunoscute.

3. Cum se administrează Evkeeza

Cât se administrează din Evkeeza

Medicul dumneavoastră va stabili ce cantitate de medicament să vă administreze. Cantitatea va depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

- Doza recomandată este de 15 miligrame pentru fiecare kilogram de greutate corporală.
- Vi se va administra medicamentul aproximativ o dată pe lună.

Cum se administrează Evkeeza

Evkeeza este administrat de obicei de către un medic sau o asistentă medicală. Este administrat prin picurare într-o venă („perfuzie intravenoasă”) pe parcursul a aproximativ 60 minute.

Dacă omiteți o doză de Evkeeza

Dacă ați omis o programare pentru administrarea de Evkeeza, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cel mai scurt timp posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Reacții alergice severe (mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome de reacție alergică severă (reacție anafilactică). Perfuzia trebuie oprită imediat și se poate să fie nevoie să luați alte medicamente pentru a controla reacția:

- umflare – în special a buzelor, limbii sau gâtului, ceea ce face dificilă înghițirea sau respirația
- probleme de respirație sau respirație șuierătoare
- amețală sau leșin
- erupție trecătoare pe piele, urticarie
- mâncărimi.

Alte reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- simptome ale răcelii obișnuite, precum scurgerile nazale (rinofaringită).

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- amețală
- infecție a gâtului sau sinusurilor (infecție a tractului respirator superior)
- senzație de rău (greață)
- durere de stomac
- constipație
- dureri de spate
- durere în mâini sau picioare (durere la nivelul extremităților)
- simptome gripale
- senzație de oboseală sau epuizare (astenie)
- reacție asociată perfuziei, precum mâncărimi la locul unde este administrată perfuzia.

Reacții adverse suplimentare la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 11 ani

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- senzație de oboseală (fatigabilitate)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Evkeeza

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela. A nu se agita.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure, decolorat sau conține particule de materie.

Nu păstrați nicio cantitate rămasă din soluția perfuzabilă, pentru reutilizare. Cantitățile rămase din soluția perfuzabilă nu trebuie reutilizate și trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Evkeeza

- Substanța activă este evinacumab.

Fiecare 1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține evinacumab 150 mg.

Fiecare flacon conține fie evinacumab 345 mg în 2,3 ml concentrat, fie evinacumab 1 200 mg în 8 ml concentrat.

- Celelalte componente sunt prolină, clorhidrat de arginină, histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Evkeeza și conținutul ambalajului

Evkeeza concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție transparentă până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal.

Este disponibil în ambalaje care conțin fie 1 flacon din sticlă cu 2,3 ml de concentrat, fie 1 flacon din sticlă cu 8 ml de concentrat.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, ES, HR, IE, IS, IT, CY, LI, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE

Ultragenyx Germany GmbH, DE
Tel/Tél/Тел./Tlf/Puh/Sími: + 49 30 20179810

EL

Medison Pharma Greece Single Member Societe Anonyme, EL
Τηλ: +30 210 0100 188

FR

Ultragenyx France SAS, FR
Tél: + 33 1 85 65 37 61 ou 0800 91 79 24 (numéro vert)

Acest prospect a fost revizuit în <lună, an>

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest prospect va fi actualizat, după cum este necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Instrucțiuni de utilizare*Prepararea soluției*

Evkeeza este furnizat ca un flacon pentru o singură administrare. În timpul preparării și reconstituirii, trebuie utilizată o tehnică de asepsie strictă.

- Înainte de administrare, inspectați vizual medicamentul pentru a vedea dacă este tulbure, prezintă decolorări sau particule de materie.
- Trebuie să aruncați flaconul dacă soluția este tulbure sau decolorată ori dacă prezintă particule de materie.
- A nu se agita flaconul.
- Trebuie să extrageți volumul necesar de evinacumab din flacon(oane) în funcție de greutatea corporală a pacientului și să-l transferați într-o pungă de perfuzie care conține soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau dextroză 50 mg/ml (5%). Amestecați soluția diluată inversând ușor.

- Concentrația finală de soluție diluată trebuie să fie între 0,5 mg/ml și 20 mg/ml.
- A nu se congela sau agita soluția.
- A se arunca orice parte rămasă neutilizată din flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

După diluare

După preparare, trebuie să administrați soluția diluată imediat. Dacă soluția diluată nu este administrată imediat, aceasta poate fi păstrată temporar:

- la frigider la temperaturi cuprinse între 2 °C și 8 °C timp de maximum 24 ore din momentul preparării perfuziei și până la sfârșitul perfuziei
- sau
- la temperatura camerei la 25 °C, timp de maximum 6 ore din momentul preparării perfuziei și până la sfârșitul perfuziei.

Administrare

- Dacă a fost păstrată la frigider, trebuie să lăsați soluția să ajungă la temperatura camerei (până la 25 °C) înainte de administrare.
- Evinacumabul trebuie administrat pe parcursul a 60 minute, prin perfuzie intravenoasă, printr-o linie intravenoasă care conține un filtru steril încorporat sau atașat, de 0,2 microni până la 5 microni. A nu se administra evinacumabul sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.
- A nu se amesteca sau administra evinacumabul concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.

Viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzia poate fi întreruptă sau oprită dacă pacientul prezintă semne de reacții adverse, inclusiv simptome asociate perfuziei.