

EVKEEZA[®]
(evinacumabe)

Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.

Solução para Infusão

150 mg/mL

BULA
(para profissionais da saúde)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome Comercial: Evkeeza

Denominação Genérica: evinacumabe

APRESENTAÇÃO DO MEDICAMENTO

Forma Farmacêutica: Solução para Infusão

Concentração: Um frasco de 2,3 mL do concentrado contém 345 mg de evinacumabe (150 mg/mL). Um frasco de 8 mL do concentrado contém 1.200 mg de evinacumabe (150 mg/mL).

Via de Administração: Intravenoso (IV)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Ingrediente Ativo: evinacumabe

Excipientes: L-prolina; cloridrato de arginina; L-cloridrato de histidina monoidratado; polissorbato 80; L-histidina; água para injetáveis

Volume líquido: 2.3 mL de concentrado em um frasco de 3 mL ou 8 mL de concentrado em um frasco de 20 mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O EVKEEZA é indicado como adjuvante da dieta e de outras terapias de redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 6 meses com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH).

- Limitações de uso: A segurança e eficácia de EVKEEZA não foram estabelecidas em doentes com outras causas de hipercolesterolemia, incluindo aqueles com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe).
- Os efeitos de EVKEEZA na morbidade e mortalidade cardiovascular não foram determinados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

Hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH)

Estudo ELIPSE-HoFH

Esse foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e a segurança do evinacumabe em comparação com o placebo em 65 pacientes com HoFH. O estudo consistiu em um período de tratamento duplo-cego de 24 semanas e um período de tratamento aberto de 24 semanas. No período de tratamento duplo-cego, 43 pacientes foram randomizados para receber evinacumabe 15 mg/kg IV a cada 4 semanas e 22 pacientes para receber placebo. Os pacientes estavam em um contexto de outras terapias de redução de lipídios (por exemplo, estatinas, ezetimiba, anticorpos inibidores de PCSK9, lomitapida e aférese de lipoproteínas). O diagnóstico de HoFH foi determinado por testes genéticos ou pela presença dos seguintes critérios clínicos: histórico de colesterol total (CT) não tratado >500 mg/dL (12,93 mmol/L) juntamente com xantoma antes dos 10 anos de idade ou evidência de CT >250 mg/dL (6,47 mmol/L) em ambos os pais. Os pacientes, independentemente do status da mutação, foram incluídos no estudo. Os pacientes foram definidos como portadores de variantes nulas/nulas ou negativas/negativas se as variações resultassem em pouca ou nenhuma função residual de LDLR; as variantes nulas/nulas foram definidas como portadoras de <15% de função de LDL-R com base em ensaios *in vitro* e as variantes negativas/negativas foram definidas como portadoras de códons de terminação prematuros, variações no local de emenda, mudanças de quadro, inserção/deleções ou variações no número de cópias. Os pacientes que apresentam variantes nulas/nulas ou negativas/negativas correm o maior risco, pois apresentam os maiores níveis basais de LDL-C e têm menor probabilidade de responder a outros medicamentos para redução de lipídios. Nesse estudo, 32,3% (21 de 65) dos pacientes tinham variantes nulas/nulas e 18,5% (12 de 65) dos pacientes tinham variantes negativas/negativas.

O LDL-C médio no basal foi de 255,1 mg/dL (6,61 mmol/L) e no subconjunto de pacientes com variantes nulas/nulas foi de 311,5 mg/dL (8,07 mmol/L) e com variantes negativas/negativas foi de 289,4 mg/dL (7,50 mmol/L). No basal, 93,8% dos pacientes estavam tomando estatinas, 75,4% estavam tomando ezetimiba, 76,9% estavam tomando anticorpos inibidores de PCSK9, 21,5% estavam tomando lomitapida e 33,8% estavam recebendo aférese de lipoproteínas. A idade média no basal era de 42 anos (intervalo de 12 a 75), com 12,3% ≥65 anos; 53,8% eram mulheres, 73,8% brancos, 15,4% asiáticos, 3,1% negros e 7,7% outros ou não informados.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração percentual no LDL-C da linha de base até a semana 24. Na semana 24, a diferença de tratamento média de mínimos quadrados (LS) entre o evinacumabe e o placebo na alteração percentual média no LDL-C a partir do basal foi de -49,0% (IC 95%: -65,0% a -33,1%; $p < 0,0001$). Na semana 24, a alteração média LS no LDL-C a partir do basal para os pacientes que receberam EVKEEZA foi de -134,7 mg/dL (-3,48 mmol/L) em comparação com -2,6 mg/dL (-0,07 mmol/L) para os pacientes que receberam placebo (diferença de tratamento -132,1; IC 95%: -175,3 a -88,9; $p < 0,0001$). Para ver os resultados de eficácia, consulte [a Tabela 1](#).

Tabela 1: Efeito do evinacumabe nos parâmetros lipídicos em pacientes com HoFH no Estudo ELIPSE-HoFH

	Basal (média), mg/dL (mmol/L) (N = 65)	LS Alteração percentual média ou alteração do basal na semana 24		Diferença em relação ao Placebo (IC 95%)	Valor de p
		Evinacumabe (N = 43)	Placebo (N = 22)		
LDL-C (variação percentual)	255,1 (6,6)	-47,1%	+1,9%	-49% (-65,0 a -33,1)	<0,0001
LDL-C (alteração absoluta) (mg/dL) (mmol/L)	255,1 (6,6)	-134,7 (-3,5)	-2,6 (-0,1)	-132,1 (-175,3 a -88,9) [-3,4 (-4,5 a -2,3)].	<0,0001
ApoB (g/L)	171,4 (1,7)	-41,4%	-4,5%	-36,9% (-48,6 a -25,2)	<0,0001
Não HDL-C	277,8 (7,2)	-49,7%	+2,0%	-51,7% (-64,8 a -38,5)	<0,0001
TC	322,3 (8,3)	-47,4%	+1,0%	-48,4% (-58,7 a -38,1)	<0,0001
TG	123,6 (1,4)	-55,0%	-4,6%	-50,4% (-65,6 a -35,2)	<0,0001 ^a
HDL-C^b	44,4 (1,2)	-29,6%	+0,8%	-	-

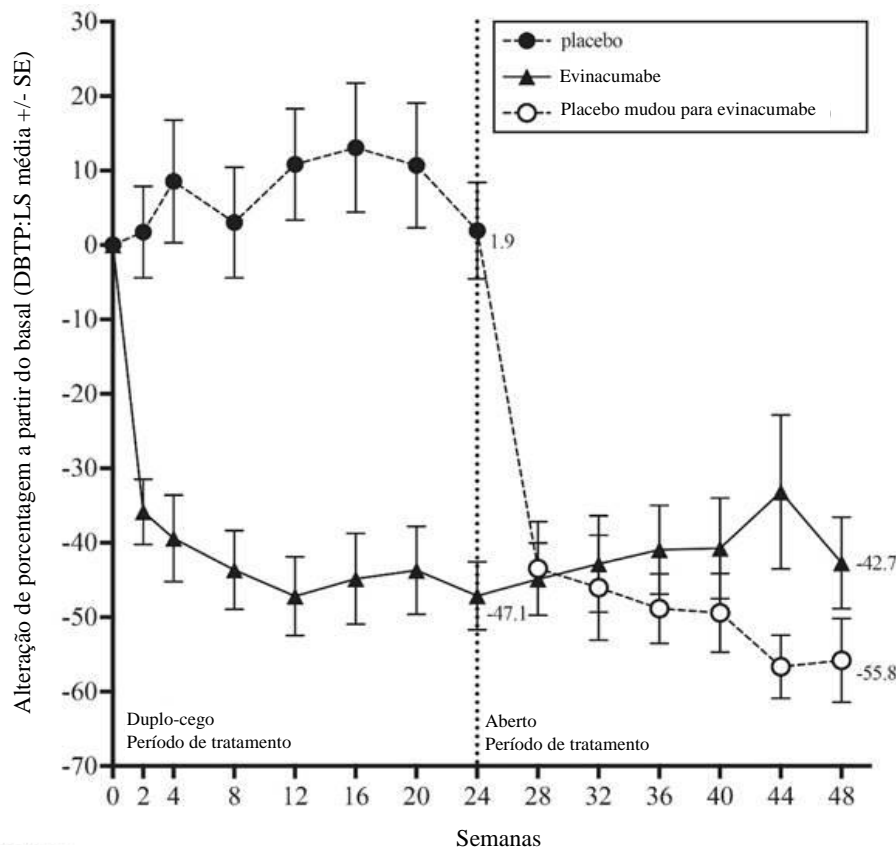
^a Valor p nominal

^b Os resultados são a alteração percentual média da população de segurança em vez da população de eficácia (evinacumabe, n=44; placebo, n=20); não foram realizados testes estatísticos formais para a população de segurança

Abreviações: IC = intervalo de confiança; HoFH = hipercolesterolemia familiar homozigótica, ITT = intenção de tratar, LS = mínimos quadrados; N = número de pacientes randomizados

Após o período de tratamento duplo-cego, 64 dos 65 pacientes randomizados que entraram no período de tratamento aberto receberam EVKKEEZA. A alteração percentual média no LDL-C do basal até a semana 48 variou de -42,7% a -55,8%. **A Figura 1** mostra a alteração percentual média de LS de LDL-C em relação ao basal para o período de tratamento duplo-cego e a alteração percentual média observada em relação ao basal para os períodos de tratamento aberto em pacientes que estavam tomando EVKKEEZA ou placebo durante o período de tratamento duplo-cego.

Figura 1: Alteração percentual média de LS de LDL-C calculada a partir do basal ao longo do tempo até a semana 24 e alteração percentual média observada da semana 28 até a semana 48 no Estudo ELIPSE- HoFH



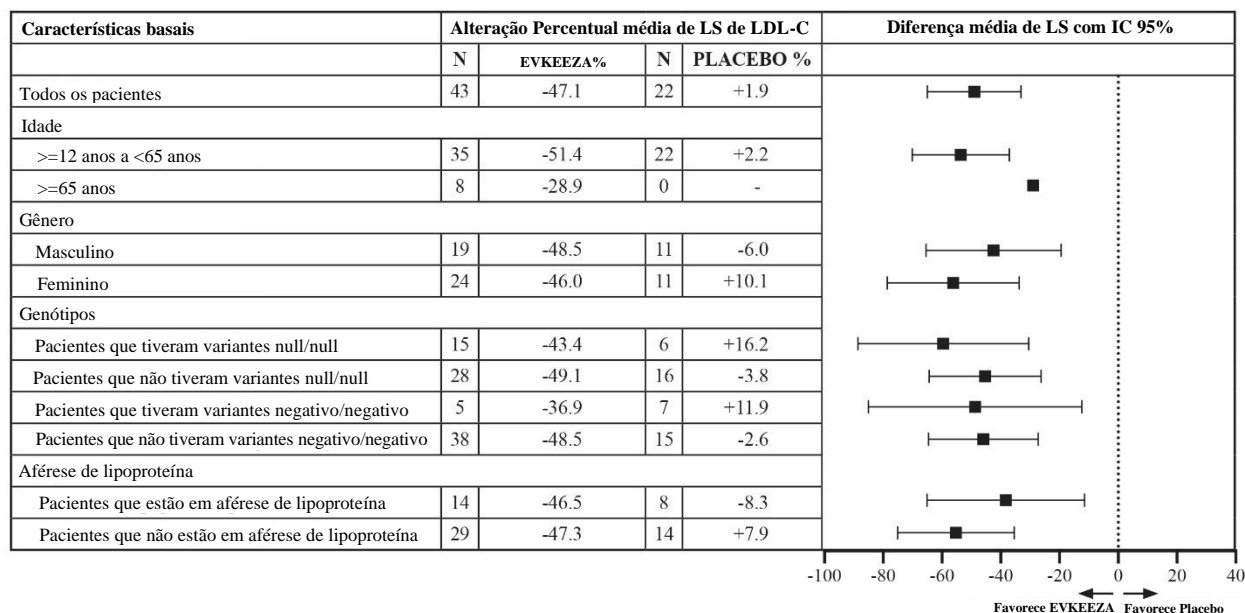
Número de pacientes	22	19	20	21	20	20	20	21	19	19	18	19	19	16
Placebo/evinacumabe	43	38	43	42	42	40	43	43	41	42	42	41	39	42
evinacumabe														

Na semana 24, 55,8% dos pacientes que receberam evinacumabe obtiveram redução de 50% ou mais no LDL-C em relação ao basal, em comparação com 4,5% dos pacientes que receberam placebo (razão de chance 24,2; IC de 95%: 3,0 a 195,6; p=0,0028). Na semana 24, 83,7% dos pacientes que receberam evinacumabe obtiveram redução de 30% ou mais no LDL-C em relação ao basal, em comparação com -18,2% dos pacientes que receberam placebo (razão de chance 25,2; IC 95%: 5,7 a 110,5; p<0,0001). Na semana 24, 46,5% dos pacientes que receberam evinacumabe tinham LDL-C <100 mg/dL (2,59 mmol/L) em comparação com 22,7% dos pacientes que receberam placebo (razão de chance 5,7; IC 95%: 1,3 a 24,9; p nominal=0,0203). Na semana 24, 32,6% dos pacientes que receberam evinacumabe atenderam aos critérios do grupo de trabalho alemão de aférese, em comparação com 77,3% dos pacientes que receberam placebo (razão de chance 0,1; IC 95%: 0,0 a 0,3; p nominal=0,0004) [critérios atendidos se o tratamento fosse necessário para prevenção primária de DCV e o LDL-C fosse >160 mg/dL (4,2 mmol/L) ou se o tratamento fosse necessário para prevenção secundária de DCV e o LDL-C fosse >120 mg/dL (3,1 mmol/L)].

Na semana 24, a redução do LDL-C foi semelhante em todas as características do basal (consulte a [Figura 2](#)). Os pacientes tratados com evinacumabe que tinham variantes nulas/nulas (n=15) ou variantes negativas/negativas (n=5) obtiveram uma redução semelhante no LDL-C em relação ao basal em comparação com os pacientes que não tinham variantes nulas/nulas (n=28) ou que não tinham variantes negativas/negativas (n=38). A redução no LDL-C em pacientes que receberam evinacumabe foi consistente

entre pacientes submetidos (n=14) e não submetidos (n=29) à aférese de lipoproteína. O evinacumabe reduziu o LDL-C em um grau semelhante, independentemente das terapias de redução de lipídios concomitantes (estatinas, ezetimiba, anticorpos inibidores de PCSK9 e lomitapida). O efeito do evinacumabe na morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado.

Figura 2: Análise de subgrupo - Alteração percentual do basal no LDL-C na semana 24



^a As variantes nulas/nulas foram definidas como tendo <15% de função LDL-R com base em ensaios *in vitro*.

^b As variantes negativas/negativas foram definidas como tendo códons de terminação prematuros, variações no local de emenda, mudanças de quadro, inserção/deleções ou variações no número de cópias.

Estudo ELIPSE-OLE

Este foi um estudo de extensão aberto e multicêntrico em 116 pacientes com HoFH, os dados disponíveis de 86 pacientes em 24 semanas mostraram uma redução de 43,6% no LDL-C após o tratamento com evinacumabe 15 mg/kg IV a cada 4 semanas, além de outras terapias de redução de lipídios. Os pacientes que entraram após a conclusão do estudo ELIPSE- HoFH apresentaram uma redução de 50,2% no LDL-C em 24 semanas de exposição (n=60), 43,5% em 48 semanas de exposição (n=56) e 40,0% em 96 semanas de exposição (n=48). Os pacientes foram incluídos no estudo independentemente do status da mutação, incluindo pacientes com variantes nulas/nulas ou negativas/negativas.

Pacientes adolescentes (12 a 17 anos de idade) com HoFH

No estudo ELIPSE- HoFH, 1 paciente adolescente recebeu 15 mg/kg IV de evinacumabe a cada 4 semanas e 1 paciente adolescente recebeu placebo, como adjuvante de outras -terapias de redução de lipídios (por exemplo, estatinas, ezetimiba, anticorpos inibidores de PCSK9 e aférese de lipoproteínas). Ambos os pacientes adolescentes tinham variantes nulas/nulas no LDLR. Na semana 24, a alteração percentual no LDL-C -com evinacumabe foi de -73,3% e com placebo foi de +60%.

No estudo ELIPSE-OLE, 14 pacientes adolescentes receberam 15 mg/kg IV de evinacumabe a cada 4 semanas como adjuvante de outras terapias de redução de lipídios (por exemplo, estatinas, ezetimiba,

anticorpos inibidores de PCSK9 e aférese de lipoproteínas). Dois pacientes entraram no estudo depois de concluírem o estudo ELIPSE-HoFH e 12 pacientes eram virgens de evinacumabe. O LDL-C médio basal desses pacientes adolescentes foi de 300,4 mg/dL (7,8 mmol/L). A idade média foi de 14,4 anos (variação: 12 a 17 anos), com 64,3% do sexo masculino e 35,7% do sexo feminino. No basal, todos os pacientes tomavam estatina, 71,4% tomavam ezetimiba, 42,9% tomavam inibidor de PCSK9 e 64,3% estavam recebendo aférese de lipoproteína. Quatro (28,6%) pacientes tinham variantes nulas/nulas e 4 (28,6%) pacientes tinham variantes negativas/negativas no gene LDL-R. Na semana 24, a alteração percentual média no LDL-C com evinacumabe foi de -55,4% (n=12).

Pacientes pediátricos (5 a 11 anos de idade) com HoFH

O estudo R1500-CL-17100 foi um estudo multicêntrico, de três partes, de braço único, aberto, que avalia a eficácia, a segurança e a tolerabilidade do evinacumabe em pacientes pediátricos (≥ 5 a 11 anos de idade) com HoFH. O estudo incluiu três partes: Parte A, Parte B e Parte C. A Parte A foi um estudo aberto, de dose única, para avaliar a segurança, a PK e a farmacodinâmica (PD) do evinacumabe 15 mg/kg IV em 6 pacientes com HoFH, seguido por um período de observação de 16 semanas para determinar a dose para o restante do estudo. A Parte B foi um período de tratamento aberto, de braço único, com 24 semanas de duração, que avaliou a eficácia e a segurança do evinacumabe 15 mg/kg IV a cada 4 semanas em 14 pacientes com HoFH. A Parte C foi um estudo de extensão da Parte A e da Parte B que avalia a segurança em longo prazo do evinacumabe 15 mg/kg IV a cada 4 semanas em 20 pacientes com HoFH. Ele consiste em um período de tratamento de 48 semanas e um período de acompanhamento de 24 semanas (em andamento). Os pacientes da Parte C entraram diretamente da Parte A ou da Parte B.

Os pacientes estavam em qualquer combinação de terapias de redução de lipídios, incluindo estatinas toleradas ao máximo, ezetimiba, lomitapida e aférese de lipoproteínas.

O diagnóstico de HoFH foi determinado por testes genéticos ou pela presença dos seguintes critérios clínicos: histórico de colesterol total (CT) não tratado >500 mg/dL (>13 mmol/L) e TG <300 mg/dL ($<7,8$ mmol/L) E xantoma tendinoso antes dos 10 anos de idade ou evidência de CT >250 mg/dL em ambos os pais; LDL-C >130 mg/dL; peso corporal ≥ 15 kg.

Em geral, para os pacientes da Parte A e da Parte B, a média de LDL-C no basal foi de 301,9 mg/dL (7,8 mmol/L).

No basal, 90% dos pacientes estavam tomando estatinas, 95% estavam tomando ezetimiba e 60% estavam recebendo aférese de lipoproteínas.

A idade média no basal era de 9,0 anos (intervalo ≥ 5 a <12); 40% homens e 60% mulheres; 70% brancos, 5% negros, 10% asiáticos, 5% índios americanos ou nativos do Alasca e 10% outros. O peso corporal médio foi de 37,9 kg e o índice de massa corporal (IMC) foi de 18,8 kg/m².

Na Parte B, o desfecho primário de eficácia foi a alteração percentual no LDL-C calculado desde a basal até a semana 24. Na semana 24, a alteração percentual média no LDL-C calculado a partir do basal foi de -48,3% (intervalo de confiança de 95%: -68,8% a -27,8%). Para ver os resultados de eficácia, consulte [a Tabela 2](#).

Tabela 2: -Parâmetros lipídicos em pacientes pediátricos (≥ 5 a 11 anos) com HoFH em outras terapias de redução de lipídios na semana 24

	LDL-C	ApoB	Não-HDL-C	TC	Lp(a)
Basal (média) (N=14)	263,7 mg/dL 6,8 mmol/L	168,2 mg/dL 1,682 g/L	282,2 mg/dL 7,3 mmol/L	315,5 mg/dL 8,1 mmol/L	158,6 nmol/L
Mudança percentual em relação ao basal (IC 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 do LDL-C com o evinacumabe foi semelhante em todas as características do basal, incluindo idade, sexo, atividade limitada do LDL- R, tratamento concomitante com aférese de lipoproteínas e medicamentos de fundo concomitantes para redução de lipídios (estatinas, ezetimiba e lomitapida).

Outras investigações

A eficácia do evinacumabe para pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 5 anos foi prevista com base em modelagem e simulações PK/PD integradas (consulte a seção 3.3). Pacientes pediátricos de 6 meses a menos de 5 anos recebendo evinacumabe 15 mg/kg a cada 4 semanas devem apresentar uma magnitude semelhante ou maior de alteração percentual no LDL-C na semana 24 em comparação com adultos, enquanto se estabilizam em concentrações absolutas mais altas de LDL-C na semana 24.

Além disso, dados estão disponíveis para 5 pacientes com idade ≥ 1 a 5 anos com HoFH que receberam evinacumabe por meio de uso compassivo. A dose prescrita foi de 15 mg/kg de evinacumabe a cada 4 semanas, a mesma usada em crianças mais velhas e adultos. A administração de evinacumabe mostrou uma redução clinicamente significativa do LDL-C consistente com a observada em pacientes ≥ 5 anos em estudos clínicos. Os benefícios incluíram uma redução do LDL-C de 37,1% na semana 90 em um dos pacientes em que a frequência de plasmáfese 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, respectivamente, nos outros pacientes. Os xantomas foram completamente resolvidos no paciente em que a frequência de plasmáfese foi reduzida, após aproximadamente 1 ano de tratamento com evinacumabe.

Segurança não clínica

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Em estudos de toxicologia geral de 26 semanas e 13 semanas em macacos e ratos, respectivamente, não houve achados adversos em doses subcutâneas ou intravenosas de até 100 mg/kg, que produziram exposições 18,1 vezes e 3,1 vezes maiores, respectivamente, do que a exposição à dose humana máxima recomendada (MRHD) de 15 mg/kg a cada 4 semanas, com base na AUC. Em estudos com ratos e coelhos jovens, não foram observados achados adversos em doses de até 100 mg/kg em ratos e 300 mg/kg em coelhos.

Carcinogênese, Mutagênese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o evinacumabe. O potencial mutagênico do evinacumabe não foi avaliado; entretanto, não se espera que os anticorpos monoclonais alterem o DNA ou os cromossomos.

Comprometimento da fertilidade

Não houve efeitos adversos nos marcadores substitutos de fertilidade (por exemplo, ciclo estral, volume testicular, volume de ejaculação, motilidade espermática ou contagem total de espermatozoides por ejaculação)

em um estudo de toxicologia crônica de 6 meses em macacos sexualmente maduros administrados por via subcutânea com 10, 30 ou 100 mg/kg/semana (0,2, 1 e 3 vezes o MRHD com base na AUC, respectivamente) e administrados por via intravenosa com 100 mg/kg/semana (4 vezes o MRHD, com base na AUC). Além disso, não houve patologia anatômica ou achados histopatológicos adversos relacionados ao evinacumabe nos tecidos reprodutivos. As doses administradas representaram exposições sistêmicas até 18,1 vezes -maiores do que a MRHD de 15 mg/kg a cada 4 semanas com base na AUC.

Toxicologia reprodutiva

Em estudos de reprodução animal, o evinacumabe foi administrado por via subcutânea a coelhas grávidas em doses de até 30 mg/kg a cada 3 dias, do 7º dia de gestação até o 19º dia de gestação durante a organogênese. A toxicidade materna (morte neonatal prematura, perda fetal e/ou parto prematuro) foi observada em todas as doses e os achados fetais (tecidos moles e malformações esqueléticas) foram observados em todas as doses, exceto na menor (1 mg/kg). A exposição sistêmica média medida durante o período de gestação em coelhos foi inferior à medida no MRHD de 15 mg/kg a cada 4 semanas. Como o perfil lipídico dos coelhos difere significativamente do dos seres humanos, especialmente durante a gravidez, a relevância clínica desses resultados é incerta.

Não houve efeitos sobre o desenvolvimento embrionário quando ratos receberam evinacumabe por via subcutânea em doses de até 100 mg/kg a cada 3 dias, do 6º ao 18º dia de gestação, durante a organogênese. A exposição sistêmica média medida durante o período de gestação em ratos foi inferior à medida no MRHD de 15 mg/kg a cada 4 semanas.

Os dados não clínicos, incluindo estudos de toxicidade juvenil, não revelam nenhum risco especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade para a reprodução e desenvolvimento em ratos. Os resultados de toxicidade reprodutiva em coelhos são de relação incerta com o risco humano.

3. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1. Mecanismo de ação

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes modificadores de lipídios

Código ATC: C10AX17

Classe farmacológica estabelecida: Inibidor da proteína 3 semelhante à angiopoietina (ANGPTL3)

O evinacumabe é um anticorpo monoclonal humano recombinante, que se liga especificamente à ANGPTL3 e a inibe. O ANGPTL3 é um membro da família de proteínas semelhantes à angiopoietina que é expressa principalmente no fígado e desempenha um papel proeminente na regulação do metabolismo lipídico ao inibir a lipase de lipoproteína (LPL) e a lipase endotelial (EL). Em estudos genéticos em humanos, indivíduos com mutações de perda de função (LOF) em *ANGPTL3* apresentaram níveis mais baixos de LDL-C, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e triglicérides (TG) e risco reduzido de doença arterial coronariana (DAC) em comparação com indivíduos sem essas mutações. A inibição do ANGPTL3 pelo evinacumabe leva à redução do LDL-C, HDL-C e TG, refletindo o fenótipo lipídico observado em humanos com *ANGPTL3* LOF. O evinacumabe reduz o LDL-C independentemente da presença do receptor de LDL (LDL-R), promovendo o processamento e a eliminação da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) antes da formação do LDL. O bloqueio de ANGPTL3 por evinacumabe reduz o TG e o HDL-C ao resgatar as atividades de LPL e EL, respectivamente.

3.2 Propriedades farmacodinâmicas

O evinacumabe reduziu o LDL-C, o colesterol total (TC), o HDL-C, a apolipoproteína B e o TG em modelos pré-clínicos, incluindo camundongos LDL- R knockout. A administração de evinacumabe em pacientes com HoFH resultou em reduções no LDL-C, CT, HDL-C, apolipoproteína B e TG.

Em um estudo de coorte de base populacional que incluiu mais de 124.000 indivíduos com genética e medições de lipídios circulantes, os portadores heterozigotos de variantes genéticas LOF no *ANGPTL3* apresentaram níveis mais baixos de LDL-C (-10,48%), HDL-C (-7,03%) e TG (-30,16%) em comparação com os não portadores. Em um estudo familiar que incluiu 4 indivíduos com variantes genéticas LOF em ambas as cópias do *ANGPTL3* e 21 não portadores, os portadores de duas variantes genéticas LOF do *ANGPTL3* apresentaram níveis mais baixos de LDL-C (-69,88%), HDL-C (-61,16%) e TG (-84,07%) em comparação com os não portadores. Em 26.846 indivíduos com DAC e 233.127 indivíduos sem DAC de dois grandes estudos de coorte, os portadores heterozigotos de variantes genéticas LOF em *ANGPTL3* tiveram 34% menos chances de doença arterial coronariana em comparação com os não portadores.

3.3 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O evinacumabe é administrado por via intravenosa a pacientes com HoFH. Com base na modelagem farmacocinética (PK) populacional, no final da infusão em estado estável, a C_{max} é de 718 ± 183 mg/L em pacientes adultos após uma dose de 15 mg/kg a cada 4 semanas. O estado estável é atingido após 4 doses e a taxa de acumulação é 2. A concentração média mínima no estado estável é de 266 ± 120 mg/L em pacientes adultos.

Distribuição

O volume de distribuição em estado estacionário estimado pela análise de PK populacional foi de aproximadamente 4,7 L em pacientes adultos, indicando que o evinacumabe é distribuído principalmente no sistema vascular.

Metabolismo

Não foram realizados estudos específicos de metabolismo porque o evinacumabe é uma proteína. Como um anticorpo monoclonal humano IgG4, espera-se que o evinacumabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por meio de vias catabólicas da mesma forma que a IgG endógena.

Eliminação

A eliminação do evinacumabe é mediada por vias paralelas lineares e não lineares. Em concentrações mais altas, a eliminação do evinacumabe ocorre principalmente por meio de uma via proteolítica não saturável, enquanto em concentrações mais baixas predomina a eliminação não linear saturável mediada pelo alvo *ANGPTL3*. A meia-vida de eliminação é uma função das concentrações de evinacumabe no soro e não é uma constante.

Após a última dose de estado estável de 15 mg/kg IV a cada 4 semanas, o tempo médio para que as concentrações de evinacumabe diminuam abaixo do limite inferior de detecção (78 ng/mL) é de aproximadamente 20 semanas.

Linearidade da dose

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

Populações especiais

Uma análise de PK populacional realizada com dados de 183 indivíduos saudáveis e 107 pacientes com HoFH sugere que os seguintes fatores não têm efeito clinicamente significativo na exposição do evinacumabe: idade (5 a 75 anos), gênero, peso corporal (20 a 152 kg), raça (branca, asiática, negra e outra). A aférese não pareceu influenciar substancialmente a farmacocinética do evinacumabe.

Pediátrico

Havia 14 pacientes com idades entre 12 e 17 anos com HoFH recebendo evinacumabe na dose de 15 mg/kg IV a cada 4 semanas, as concentrações mínimas em estado estável estavam, em geral, dentro da faixa observada em pacientes adultos.

Para os 20 pacientes com idade ≥ 5 a 11 anos com HoFH que receberam evinacumabe na dose de 15 mg/kg IV a cada 4 semanas, as concentrações mínimas no estado estacionário e no final da infusão foram menores, mas dentro da faixa observada em pacientes adultos. O pico da concentração de evinacumabe no estado estacionário foi em média 444 ± 111 mg/L.

A farmacocinética do evinacumabe em pacientes pediátricos com menos de 5 anos de idade com HoFH foi prevista a partir de uma análise de extrapolação baseada em modelagem. Esta análise usou modelagem e simulações de PK populacional com base em dados observados anteriormente em crianças mais velhas, adolescentes e adultos, juntamente com suposições sobre o desenvolvimento biológico e circunstâncias fisiopatológicas em crianças mais novas com HoFH. As concentrações mínimas previstas no estado estacionário e as taxas médias de acumulação em pacientes de 6 meses a menos de 5 anos foram menores, mas dentro das faixas previstas para pacientes com 5 anos ou mais. A concentração máxima prevista no estado estacionário foi de 499 ± 185 mg/L para pacientes com idades de 6 meses a menos de 2 anos e 513 ± 179 mg/L para pacientes com idades de 2 a menos de 5 anos.

Insuficiência renal

Não se espera que o evinacumabe sofra eliminação renal significativa. As concentrações mínimas observadas no estado estável foram comparáveis entre pacientes com insuficiência renal leve ou moderada e pacientes com função renal normal. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática

Não se espera que o evinacumabe sofra eliminação hepática significativa. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática.

Interações medicamentosas

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com o evinacumabe. Não são conhecidos mecanismos de interação medicamentosa entre o evinacumabe e outros medicamentos para redução de lipídios. Em estudos clínicos, as concentrações de estatinas (atorvastatina, rosuvastatina, sinvastatina) não foram significativamente alteradas em pacientes que tomavam estatinas antes e depois da administração do evinacumabe. As concentrações de evinacumabe foram comparáveis em pacientes com HoFH que tomavam ou não terapia de fundo para redução de lipídios.

4. CONTRAINDICAÇÕES

EVKEEZA é contraindicado em pacientes com histórico de reação de hipersensibilidade grave ao evinacumabe ou a qualquer um dos excipientes (ver seção [5 Advertências e Precauções](#)).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1. Hipersensibilidade e reações de infusão

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e reações de infusão (por exemplo, prurido no local da infusão), foram relatadas com o evinacumabe. Se ocorrerem sinais ou sintomas de reações graves de hipersensibilidade, interrompa o tratamento com evinacumabe, trate-o de acordo com o padrão de tratamento e monitore-o até que os sinais e sintomas desapareçam (consulte a seção [4 Contraindicações](#)).

5.2. Gravidez

Há uma quantidade limitada de dados sobre o uso do evinacumabe em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva.

Sabe-se que os anticorpos IgG humanos atravessam a barreira placentária; portanto, o evinacumabe tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. O evinacumabe pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida e não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam usando métodos contraceptivos eficazes, a menos que o benefício clínico supere o risco potencial.

Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com evinacumabe e por pelo menos 5 meses após a última dose de evinacumabe.

5.3. Lactação

Não há informações sobre a presença de evinacumabe no leite humano, os efeitos no bebê amamentado ou os efeitos na produção de leite. O desenvolvimento e os benefícios para a saúde da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe para o EVKEEZA e quaisquer efeitos adversos potenciais do EVKEEZA ou da condição materna subjacente sobre o bebê amamentado. A IgG humana está presente no leite humano.

5.4. Fertilidade

Não há dados humanos disponíveis sobre o efeito do evinacumabe na fertilidade. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais com relação à fertilidade masculina e feminina.

5.5. Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de EVKEEZA em pacientes pediátricos com idade entre 5 anos e 17 anos foram estabelecidas (ver seções [2 Resultados de eficácia](#) e [9 Reações adversas](#)). A segurança e eficácia de EVKEEZA em pacientes pediátricos de 6 meses a menores de 5 anos de idade foram estabelecidas a partir de uma abordagem de extrapolação e dados de uso compassivo (ver seções [2. Resultados de eficácia](#) e [9. Reações Adversas](#)). A segurança e a eficácia de EVKEEZA em pacientes pediátricos com menos de 6 meses de idade não foram estabelecidas.

5.6. Uso geriátrico

Em estudos controlados por placebo, 20 pacientes tratados com EVKKEEZA tinham ≥ 65 anos de idade e 1 paciente tratado com EVKKEEZA tinha ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças gerais na segurança entre esses pacientes e os pacientes mais jovens.

5.7. Rastreabilidade

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com o evinacumabe.

7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

Prazo de validade

48 meses

Armazenamento

Frasco não aberto

- Armazene em um refrigerador (2°C a 8°C).
- Armazene na embalagem original para proteger da luz.
- Não congelar.
- Não agite.

Após a abertura

Depois de aberto, o medicamento deve ser diluído e infundido imediatamente.

Após a diluição

Se a solução diluída não for administrada imediatamente, ela pode ser armazenada:

- sob refrigeração de 2 °C a 8 °C por no máximo 24 horas, desde o momento da preparação da infusão até o final da infusão

ou

- em temperatura ambiente até 25 °C por não mais de 6 horas, desde o momento da preparação da infusão até o final da infusão.

Número do lote e datas de fabricação e validade: consulte a embalagem.

Não use o medicamento após a data de validade. Guarde o medicamento em sua embalagem original.

Antes de usar, observe a aparência do medicamento. Se ele estiver dentro do prazo de validade e você observar alguma mudança na aparência, consulte um farmacêutico para saber se pode usá-lo.

Todos os medicamentos devem ser mantidos fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

8.1. Posologia

A dose recomendada para o EVKKEEZA é de 15 mg/kg, administrada por infusão intravenosa (IV) durante 60 minutos, uma vez por mês (a cada 4 semanas).

Se uma dose de EVKKEEZA for esquecida, administre-a assim que possível. Depois disso, o EVKKEEZA deve ser programado mensalmente a partir da data da última dose.

A taxa de infusão pode ser reduzida, interrompida ou descontinuada se o paciente desenvolver qualquer sinal de reação adversa, incluindo sintomas associados à infusão.

O EVKKEEZA pode ser administrado sem levar em conta a aférese de lipoproteínas.

8.2. Administração

Preparação

O EVKKEEZA é fornecido apenas para uso único e não contém conservante; deve-se observar uma técnica asséptica.

- Inspeccione visualmente o medicamento para verificar se há turvação, descoloração ou partículas antes da administração.
- O EVKKEEZA é uma solução límpida a levemente opalescente, incolor a amarelo pálido.
- Descarte o frasco se a solução estiver turva ou descolorida ou se contiver material particulado.
- Não agite o frasco.
- Retire o volume necessário do(s) frasco(s) de EVKKEEZA e transfira para uma bolsa de infusão intravenosa contendo cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou dextrose 50 mg/mL (5%) para infusão. Misture a solução diluída por inversão suave.
- A concentração final da solução diluída deve estar entre 0,5 mg/mL e 20 mg/mL.
- Não congele ou agite a solução.
- Descartar qualquer porção não utilizada deixada no frasco.
- Assim que a infusão for preparada, a solução diluída deve ser administrada imediatamente (consulte a seção [7 Condições de armazenamento](#)).

Administração

- Se refrigerada, deixe a solução atingir a temperatura ambiente (até 25 °C) antes da administração.
- O EVKKEEZA destina-se apenas à infusão IV. Ele deve ser administrado durante 60 minutos por meio de uma linha intravenosa contendo um filtro estéril, em linha ou adicional, de 0,2 micron a 5 micron. Não administre o EVKKEEZA como uma injeção IV ou bolus.
- Não misture outros medicamentos com EVKKEEZA ou administre-os concomitantemente através da mesma linha de infusão.

- Assim que a infusão for preparada, a solução diluída deve ser administrada imediatamente (consulte a seção [7 Condições de armazenamento](#)).
- Descarte qualquer medicamento não utilizado ou material residual de acordo com as exigências locais.

8.3. Populações específicas

Pediatria/Adolescentes

Não é necessário ajuste de dose em pacientes pediátricos com idade entre 6 meses e 17 anos (consulte as seções [3.3 Propriedades farmacocinéticas](#) e [2 Resultados de eficácia](#)). De acordo com os resultados de modelagem e simulações integradas de PK/PD, não se espera que um aumento na dose forneça melhora relevante na redução de LDL-C em pacientes pediátricos de 6 meses a menores de 5 anos de idade. Não há dados disponíveis em pacientes pediátricos com menos de 6 meses de idade.

Geriatria

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (consulte as seções [3.3 Propriedades farmacocinéticas](#) e [2 Resultados de eficácia](#)).

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal (consulte a seção [3.3 Propriedades farmacocinéticas](#)).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática (consulte a seção [3.3 Propriedades Farmacocinética](#)).

9. REAÇÕES ADVERSAS

9.1. Experiência clínica

Resumo do perfil de segurança

Na análise de dados agrupados, 243 pacientes receberam doses IV de evinacumabe em estudos controlados por placebo ou abertos. Desses, 139 pacientes tinham HoFH, dos quais 138 pacientes foram tratados com evinacumabe 15 mg/kg a cada 4 semanas por pelo menos 24 semanas, 120 pacientes foram tratados por pelo menos 52 semanas e 78 pacientes foram tratados por pelo menos 104 semanas.

Reações adversas em pacientes adultos e adolescentes (12 a 17 anos de idade)

Os dados de segurança são baseados em resultados combinados de dois estudos de 24 semanas, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. Houve um total de 117 pacientes randomizados (1 paciente não recebeu a dose), dos quais 81 pacientes receberam evinacumabe 15 mg/kg IV a cada 4 semanas e 35 pacientes receberam evinacumabe 5 mg/kg IV a cada 4 semanas. A faixa etária variou de 12 a 76 anos. Sessenta e cinco (65) pacientes tinham HoFH.

As reações adversas mais comuns foram nasofaringite (13,7% vs. 13,0% no placebo), doença semelhante à gripe (7,7% vs. 5,6% no placebo), tontura (6,0% vs. 0% no placebo), dor nas costas (5,1% vs. 3,7% no placebo) e náusea (5,1% vs. 1,9% no placebo).

Resumo tabulado das reações adversas

A Tabela 3 lista a incidência de reações adversas nos ensaios clínicos controlados agrupados da terapia com evinacumabe envolvendo 117 pacientes. As reações adversas a medicamentos estão listadas por classe de órgãos do sistema (SOC) e por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); não conhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas a medicamentos em pacientes com evinacumabe em estudos controlados por placebo

Classe de órgão do sistema MedDRA	Termo preferencial	Categorias de frequência	Taxa de EVKKEZA	Taxa de placebo
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum	13,7%	13%
Distúrbios do sistema imunológico	Anafilaxia	Incomum	0,9%	0%
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Comum	6,0%	0%
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Rinorreia	Comum	3,4%	0%

Classe de órgão do sistema MedDRA	Termo preferencial	Categorias de frequência	Taxa de EVKKEEZA	Taxa de placebo
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Comum	5,1%	1,9%
	Dor abdominal	Comum	3,4%	1,9%
	Prisão de ventre	Comum	3,4%	0%
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas costas	Comum	5,1%	3,7%
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Doença semelhante à gripe	Comum	7,7%	5,6%
	Astenia	Comum	2,6%	0%
	Prurido no local da infusão	Comum	1,7%	0%

Em geral, o perfil de segurança observado no subgrupo de pacientes (138) com HoFH tratados com EVKKEEZA 15 mg/kg IV a cada 4 semanas foi consistente com o perfil de segurança observado em todas as populações de pacientes nessa tabela agrupada.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade

Foi relatada anafilaxia em 1 (0,9%) paciente tratado com evinacumabe (consulte a seção 5 Advertências e Precauções).

Reações de infusão

Reações à infusão (por exemplo, prurido no local da infusão) foram relatadas em 9 (7,7%) pacientes tratados com evinacumabe e em 2 (3,7%) pacientes tratados com placebo. As reações de infusão levaram à descontinuação do tratamento em 2 (1,7%) pacientes tratados com evinacumabe (ver seção 5 Advertências e Precauções).

Reações adversas em pacientes pediátricos (≥ 5 a 11 anos de idade) com HoFH

A segurança de EVKKEEZA foi avaliada em 20 pacientes pediátricos (≥ 5 a 11 anos de idade). O perfil de segurança de EVKKEEZA observado nesses pacientes foi consistente com o perfil de segurança observado em pacientes adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais, com a reação adversa adicional de fadiga. A fadiga foi relatada em 3 (15%) pacientes pediátricos.

Dados estão disponíveis para 5 pacientes com idade ≥ 1 a 5 anos tratados com evinacumabe por meio de uso compassivo. A duração do tratamento foi entre 12 semanas e 90 semanas. Com base nos dados de segurança recebidos, nenhuma nova preocupação de segurança foi identificada.

Imunogenicidade

Os dados de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e da especificidade do ensaio, bem como de outros fatores. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo o manuseio da amostra, o momento da coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra o evinacumabe com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode ser enganosa.

Uma baixa incidência de anticorpos antidrogas (AAD) emergentes do tratamento, que eram geralmente de baixo título, foi detectada em estudos com evinacumabe.

No grupo controlado por placebo de 24 semanas-, nenhum paciente desenvolveu anticorpos emergentes do tratamento para o evinacumabe.

Em um estudo aberto em pacientes pediátricos (≥ 5 a 11 anos de idade), a incidência de AAD emergente do tratamento foi de 5% (1 de 20 pacientes tratados com evinacumabe), que foi de baixo título. Nesse paciente, não houve efeitos sobre a segurança, a eficácia ou as concentrações de evinacumabe.

Em um estudo aberto em pacientes adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade), a incidência de AAD emergente do tratamento foi de 1,7% (2/116 pacientes tratados com evinacumabe), que eram de baixo título. Nesses pacientes, não houve efeitos aparentes sobre a segurança, a eficácia ou as concentrações de evinacumabe.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SOBREDOSAGEM

Não há tratamento específico para sobredosagem de evinacumabe. No caso de uma sobredosagem, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e medidas de suporte devem ser instituídas conforme necessário.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3964.0004

Registrado e Importado por:

Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.

Rua Josefina 200. 1o. andar., cj.115. Vila Progresso. Guarulhos - São Paulo

CEP.:07093-080

CNPJ: 27.724.245/0001-18

Produzido por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC

927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana

47403

Estados Unidos da América

Serviço De Atendimento ao Cliente

Telefone: 0800-770 44 81

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/09/2025.

Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/10/2025	-	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	06/02/2025	0165491/25-8	11958 – PRODUTOS BIOLÓGICOS – 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	25/09/2025	7. Condições de armazenamento	VPS	150 mg/mL
15/04/2025	0517492/25-3	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	25/11/2024	1607833/24-1	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	14/04/2025	Apresentação do medicamento; 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Propriedades farmacológicas 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e administração 9. Reações adversas	VPS	150 mg/mL
21/08/2024	1148002/24-3	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de texto de bula - RDC 60/12	22/09/2023	1011887/23-0	1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	06/08/2024	Submissão Inicial	VP/VPS	150 mg/mL