REPATHA®

(evolocumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Solução injetável

140mg/mL

REPATHA®
evolocumabe

APRESENTAÇÃO
Solução injetável 140 mg/mL em embalagens com 1 ou 2 canetas preenchidas SureClick.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

	140 mg/mL
evolocumabe	140 mg
Excipientes: prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para injetáveis	q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hipercolesterolemia e dislipidemia mista
REPATHA é indicado para adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como adjuvante à dieta:

- Em combinação à estatina ou à estatina mais outras terapias hipolipemiantes em pacientes incapazes de atingir os níveis da lipoproteína de baixa densidade (*LDL-C*) com o máximo de dose de estatina tolerada, ou
- Isoladamente ou em combinação a outras terapias hipolipemiantes em pacientes que são intolerantes à estatina, ou para aqueles cujo a estatina é contraindicada.

Hipercolesterolemia familiar heterozigótica
REPATHA é indicado para pacientes pediátricos de 10 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar heterozigótica como adjuvante à dieta, isoladamente ou em combinação com outras terapias hipolipemiantes, para reduzir o *LDL-C*.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica
REPATHA é indicado para adultos e pacientes pediátricos com 10 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar homozigótica em combinação a outras terapias hipolipemiantes.

Doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida
REPATHA é indicado para adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica) para reduzir o risco cardiovascular pela redução dos níveis de *LDL-C*, como adjuvante à correção de outros fatores de risco:

- Em combinação com a dose máxima de estatina, com ou sem outras terapias hipolipemiantes, ou
- Isoladamente ou em combinação a outras terapias hipolipemiantes em pacientes que são intolerantes à estatina, ou para os quais a estatina é contraindicada.

Para consultar os resultados do estudo a respeito dos efeitos sobre o *LDL-C*, eventos cardiovasculares e populações estudadas, vide **"RESULTADOS DE EFICÁCIA"**.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica em hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista
Uma redução do *LDL-C* de aproximadamente 55% a 75% foi alcançada com REPATHA já na semana 1 e mantida durante terapia de longo prazo. A resposta máxima foi alcançada em geral dentro de 1 a 2 semanas após administração de 140 mg a cada 2 semanas e 420 mg uma vez ao mês.

REPATHA foi efetivo em todos os subgrupos em relação ao placebo e ezetimiba, sem diferenças notáveis observadas entre os subgrupos, como idade, etnia, sexo, região, índice de massa corpórea, risco do *National Cholesterol Education Program*, status atual de tabagismo, fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC) na fase basal, história familiar de DAC prematura, status de tolerância à glicose (ou seja, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica, ou nenhum deles), hipertensão, dose e intensidade da estatina, PCSK9 basal não ligado, *LDL-C* basal e triglicérides (TG) basal.

Em 80-85% de todos os pacientes tratados com qualquer uma das doses, REPATHA demonstrou uma redução ≥ 50% no *LDL-C* entre a as semanas 10 e 12, em média. Até 99% dos pacientes tratados com qualquer uma das doses de REPATHA alcançaram um *LDL-C* de < 2,6 mmol/L e até 95% alcançaram um *LDL-C* < 1,8 mmol/L entre as semanas 10 e 12, em média.

Combinação à estatina e à estatina mais outras terapias hipolipemiantes
LAPLACE-2 foi um estudo internacional, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, de 12 semanas de duração em 1.896 pacientes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista que foram randomizados para receber REPATHA em combinação às estatinas (rosuvastatina, sinvastatina ou atorvastatina). REPATHA foi comparado com placebo nos grupos com rosuvastatina e sinvastatina e comparado com placebo e ezetimiba no grupo com atorvastatina.

REPATHA reduziu significativamente o *LDL-C* da fase basal para as semanas 10 e 12, em média, em comparação com placebo nos grupos com rosuvastatina e sinvastatina e em comparação com placebo e ezetimiba no grupo com atorvastatina ($p < 0,001$). REPATHA reduziu significantemente o CT, a ApoB, o não *HDL-C*, a relação CT/*HDL-C*, a relação ApoB/ApoA1, o *VLDL-C*, o TG e a Lp(a), e aumentou o *HDL-C* da fase basal até as semanas 10 e 12, em média, em comparação ao placebo nos grupos com rosuvastatina e sinvastatina ($p < 0,05$) e

reduziu significantemente o CT, a ApoB, o não *HDL-C*, a relação CT/*HDL-C*, a relação ApoB/ApoA1 e a Lp(a) em comparação ao placebo e ezetimiba no grupo com atorvastatina ($p < 0,001$) (Tabela 1 e Tabela 2).

O RUTHERFORD-2 foi um estudo internacional, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de 12 semanas de duração em 329 pacientes com hipercolesterolemia familial heterozigótica em uso de terapias hipolipemiantes. REPATHA reduziu significantemente o *LDL-C* da fase basal até as semanas 10 e 12, em média, em comparação ao placebo ($p < 0,001$). REPATHA reduziu significantemente o CT, a ApoB, o não HDL-C, a relação CT/HDL-C, a relação ApoB/ApoA1, o VLDL-C, o TG e a Lp(a), e aumentou o HDL-C e a ApoA1 de fase basal até as semanas 10 e 12, em média, em comparação ao placebo ($p < 0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1. Efeitos de tratamento de REPATHA em comparação com placebo em pacientes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista – alteração percentual média da fase basal até as semanas 10 e 12, em média (%, IC 95%)

Estudo	Regime de dose	*LDL-C* (%)	Não *HDL-C* (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	*VLDL-C* (%)	*HDL-C* (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relação CT/ *HDL-C* (%)	Relação ApoB/ ApoA1 (%)
LAPLACE-2 (HDM) (grupos combinados com rosuvastatina, sinvastatina e atorvastatina)	140 mg a cada 2 semanas (N = 555)	-72[b] (-75, -69)	-60[b] (-63, -58)	-56[b] (-58, -53)	-41[b] (-43, -39)	-30[b] (-35, -25)	-18[b] (-23, -14)	6[b] (4, 8)	-17[b] (-22, -13)	3[b] (1, 5)	-45[b] (-47, -42)	-56[b] (-59, -53)
	420 mg ao mês (N = 562)	-69[b] (-73, -65)	-60[b] (-63, -57)	-56[b] (-58, -53)	-40[b] (-42, -37)	-27[b] (-31, -24)	-22[b] (-28, -17)	8[b] (6, 10)	-23[b] (-28, -17)	5[b] (3, 7)	-46[b] (-48, -43)	-58[b] (-60, -55)
RUTHER-FORD 2 (HFHe)	140 mg a cada 2 semanas (N = 110)	-61[b] (-67, -55)	-56[b] (-61, -51)	-49[b] (-54, -44)	-42[b] (-46, -38)	-31[b] (-38, -24)	-22[b] (-29, -16)	8[b] (4, 12)	-22[b] (-29, -15)	7[a] (3, 12)	-47[b] (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg ao mês (N = 110)	-66[b] (-72, -61)	-60[b] (-65, -55)	-55[b] (-60, -50)	-44[b] (-48, -40)	-31[b] (-38, -24)	-16[b] (-23, -8)	9[b] (5, 14)	-17[b] (-24, -9)	5[a] (1, 9)	-49[b] (-54, -44)	-56[b] (-61, -50)

HDM = hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista; HFHe = hipercolesterolemia familiar heterozigótica.
[a] valor de $p < 0,05$ quando comparado com placebo; [b] valor de $p < 0,001$ quando comparado com placebo.

Terapia para indivíduos intolerantes à estatina

O GAUSS-2 foi um estudo internacional, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por ezetimiba, de 12 semanas de duração em 307 pacientes que eram intolerantes à estatina ou incapazes de tolerar uma dose efetiva de uma estatina. REPATHA reduziu significantemente o *LDL-C* em comparação com a ezetimiba ($p < 0,001$). REPATHA reduziu significantemente o CT, a ApoB, o não *HDL-C*, a relação CT/*HDL-C*, a relação ApoB/ApoA1 e a Lp(a) de fase basal até as semanas 10 e 12, em média, em comparação com ezetimiba ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tratamento na ausência de estatina

O MENDEL-2 foi um estudo internacional, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e por ezetimiba, de 12 semanas de duração com REPATHA em 614 pacientes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista. REPATHA reduziu significantemente o *LDL-C* da fase basal até as semanas 10 e 12, em média, em comparação tanto com placebo quanto com ezetimiba ($p < 0,001$). REPATHA reduziu significantemente o CT, a ApoB, o não *HDL-C*, relação CT/*HDL-C*, a relação ApoB/ApoA1, e a Lp(a) da fase basal até as semanas 10 e 12, em média, em comparação tanto com placebo quanto com ezetimiba ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Efeitos de tratamento de REPATHA em comparação com ezetimiba em pacientes com hiperlipidemia primária e dislipidemia mista – alteração percentual média da fase basal até as semanas 10 e 12, em média (%, IC 95%)

Estudo	Regime de dose	*LDL-C* (%)	Não *HDL-C* (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	*VLDL-C* (%)	*HDL-C* (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relação CT/ *HDL-C* (%)	Relação ApoB/ ApoA1 (%)
LAPLACE-2 (HDM) (grupo combinado de atorvastatina)	140 mg a cada 2 semana (N = 219)	-43[c] (-50, -37)	-34[c] (-39, -30)	-34[c] (-38, -30)	-23[c] (-26, -19)	-30[c] (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7[c] (4, 10)	-2 (-9, 5)	7[c] (4, 9)	-27[c] (-30, -23)	-38[c] (-42, -34)
	420 mg ao mês (N = 220)	-46[c] (-51, -40)	-39[c] (-43, -34)	-40[c] (-44, -36)	-25[c] (-29, -22)	-33[c] (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8[c] (5, 12)	-8 (-21, -5)	7[c] (2, 11)	-30[c] (-34, -26)	-42[c] (-47, -38)
GAUSS-2 (intolerante a estatina)	140 mg a cada 2 semana (N = 103)	-38[b] (-44, -33)	-32[b] (-36, -27)	-32[b] (-37, -27)	-24[b] (-28, -20)	-24[b] (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5[a] (2, 9)	-27[b] (-32, -23)	-35[b] (-40, -30)
	420 mg ao mês (N = 102)	-39[b] (-44, -35)	-35[b] (-39, -31)	-35[b] (-40, -30)	-26[b] (-30, -23)	-25[b] (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30[b] (-35, -25)	-36[b] (-42, -31)
MENDEL-2 (tratamento na ausência de estatina)	140 mg a cada 2 semana (N = 153)	-40[b] (-44, -37)	-36[b] (-39, -32)	-34[b] (-37, -30)	-25[b] (-28, -22)	-22[b] (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6[a] (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29[b] (-32, -26)	-35[b] (-39, -31)
	420 mg ao mês (N = 153)	-41[b] (-44, -37)	-35[b] (-38, -33)	-35[b] (-38, -31)	-25[b] (-28, -23)	-20[b] (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4[a] (1, 7)	-28[b] (-31, -24)	-37[b] (-41, -32)

HDM = hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista.
[a] valor de $p < 0,05$ quando comparado com ezetimiba; [b] valor de $p < 0,001$ quando comparado com ezetimiba; [c] valor de p nominal $< 0,001$ quando comparado com ezetimiba.

Eficácia de longo prazo em hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista

O DESCARTES foi um estudo internacional, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de 52 semanas de duração em 901 pacientes com hiperlipidemia que receberam apenas dieta, atorvastatina, ou uma combinação de atorvastatina e ezetimiba. 420 mg de REPATHA uma vez ao mês reduziu significantemente o *LDL-C* da fase basal até a semana 52 em comparação com placebo ($p < 0,001$). Os efeitos de tratamento foram sustentados ao longo de 1 ano conforme demonstrado pela redução no *LDL-C* desde a semana 12 até a semana 52. A redução no *LDL-C* da fase basal até a semana 52 em comparação com o placebo foi consistente em todas as terapias hipolipemiantes de base otimizadas para o *LDL-C* e risco cardiovascular.

REPATHA reduziu significantemente o CT, a ApoB, o não *HDL-C*, a relação CT/*HDL-C*, a relação ApoB/ApoA1, o *VLDL-C*, o TG, e a Lp(a), e aumentou o *HDL-C* e a ApoA1 na semana 52 em comparação com placebo ($p < 0,001$) (vide Tabela 3).

Tabela 3. Efeitos de tratamento de REPATHA em comparação com placebo em pacientes com hiperlipidemia primária e dislipidemia mista – alteração média percentual de fase basal até a semana 52 (%, IC 95%)

Estudo	Regime de dose	*LDL-C* (%)	Não *HDL-C* (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	*VLDL-C* (%)	*HDL-C* (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relação CT/ *HDL-C* (%)	Relação ApoB/ ApoA1 (%)
DESCARTES	420 mg ao mês (N = 599)	-59[b] (-64, -55)	-50[b] (-54, -46)	-44[b] (-48, -41)	-33[b] (-36, -31)	-22[b] (-26, -19)	-29[b] (-40, -18)	5[b] (3, 8)	-12[b] (-17, -6)	3[a] (1, 5)	-37[b] (-40, -34)	-46[b] (-50, -43)

[a] valor de p nominal < 0,001 quando comparado com placebo; [b] valor de $p < 0,001$ quando comparado com placebo.

O OSLER e OSLER-2 são dois estudos randomizados, controlados, em regime aberto para avaliar a segurança e a eficácia de REPATHA no longo prazo em pacientes que completaram tratamento em estudo "anterior". Em cada extensão do estudo, os pacientes foram randomizados 2:1 para receber REPATHA mais tratamento padrão (grupo com evolocumabe) ou apenas tratamento padrão (grupo controle) pelo primeiro ano do estudo. Ao final do primeiro ano (semana 52 no OSLER e semana 48 no OSLER-2), os pacientes entraram no grupo REPATHA no qual todos os pacientes receberam REPATHA em regime aberto por adicionais 4 anos (OSLER) ou 2 anos (OSLER-2).

Um total de 1.324 pacientes participaram do OSLER. 420 mg de REPATHA uma vez ao mês reduziu significantemente o *LDL-C* da fase basal até a semana 12 e a semana 52 em comparação com o controle ($p < 0,001$). Os efeitos do tratamento foram mantidos por 272 semanas conforme demonstrado pela redução no *LDL-C* a partir da semana 12 no estudo "anterior", até a semana 260 na extensão em regime aberto. Um total de 3.681 pacientes foram incluídos no OSLER-2. REPATHA reduziu significantemente o *LDL-C* da fase basal dentro de 12 e 48 semanas em comparação com controle ($p < 0,001$). Efeitos do tratamento foram mantidos conforme demonstrado pela redução no *LDL-C* da semana 12 a semana 104 na extensão em regime aberto. REPATHA reduziu significantemente o CT, a ApoB, o não *HDL-C*, a relação CT/*HDL-C*, a relação ApoB/ApoA1, o *VLDL-C*, o TG, e a Lp(a), e aumentou o *HDL-C* e a ApoA1 da fase basal até a semana 52 no estudo OSLER e até a semana 48 no estudo OSLER-2 em comparação com controle ($p < 0,001$). O LDL-C e outros parâmetros lipídicos retornaram à fase basal dentro de 12 semanas após a descontinuação de REPATHA no início do OSLER ou OSLER-2 sem evidências de rebote.

O TAUSSIG foi um estudo multicêntrico, em regime aberto de extensão de 5 anos para avaliar a segurança e a eficácia de longo prazo de REPATHA, como um adjuvante a outras terapias hipolipemiantes, em pacientes com hipercolesterolemia familiar (HF) grave, incluindo hipercolesterolemia familiar homozigótica. Um total de 194 pacientes com hipercolesterolemia familiar (não-HoHF) grave e 106 pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica foram incluídos no TAUSSIG. Todos os pacientes no estudo foram inicialmente tratados com 420 mg de REPATHA uma vez ao mês exceto por aqueles recebendo aférese lipídica na inclusão, que iniciaram com 420 mg de REPATHA uma vez a cada 2 semanas. A frequência de doses em pacientes que não estavam fazendo aférese pôde ser titulada até 420 mg uma vez a cada 2 semanas com base na resposta do *LDL-C* e níveis de PCSK9. O uso de longo prazo de REPATHA demonstrou um efeito de tratamento sustentável como evidenciado pela redução do *LDL-C* em pacientes com hipercolesterolemia familiar (não-HoHF) grave (vide Tabela 4).

Alterações em outros parâmetros lipídicos (CT, ApoB, não *HDL-C*, CT/*HDL-C* e ApoB/ApoA1) também demonstraram um efeito sustentado da administração de REPATHA a longo prazo em pacientes com hipercolesterolemia familiar (não-HoHF) grave.

Tabela 4. Efeito de REPATHA sobre o LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar grave (não-HFHo)– alteração percentual média da fase basal até a semana 216 da extensão em regime aberto (e IC 95% associado)

População de pacientes (N)	Semana 12 da *OLE* (n = 191)	Semana 24 da *OLE* (n = 191)	Semana 36 da *OLE* (n = 187)	Semana 48 da *OLE* (n = 187)	Semana 96 da *OLE* (n = 180)	Semana 144 da *OLE* (n = 180)	Semana 192 da *OLE* (n = 147)	Semana 216 da *OLE* (n = 96)
HF grave (não-HoHF) (N = 194)	-54,9 (-57,4, -52,4)	-54,1 (-57,0, -51,3)	-54,7 (-57,4, -52,0)	-56,9 (-59,7, -54,1)	-53,3 (-56,9, -49,7)	-53,5 (-56,7, -50,2)	-48,3 (-52,9, -43,7)	-47,2 (-52,8, -41,5)

OLE = extensão em regime aberto.

N (n) = Número de pacientes avaliáveis (N) e pacientes com valores de LDL-C observados na visita programada específica (n) na série de análise final de hipercolesterolemia familiar (nãoHFHo) grave.

A segurança da manutenção a longo prazo de níveis muito baixos de LDL-C (ou seja, < 0,65 mmol/L, [< 25 mg/dL]) ainda não foi estabelecida. Os dados disponíveis demonstram que não existem diferenças clinicamente significativas entre os perfis de segurança de pacientes com níveis de LDL-C < 0,65 mmol/L e aqueles com maior LDL-C, vide "**REAÇÕES ADVERSAS**"

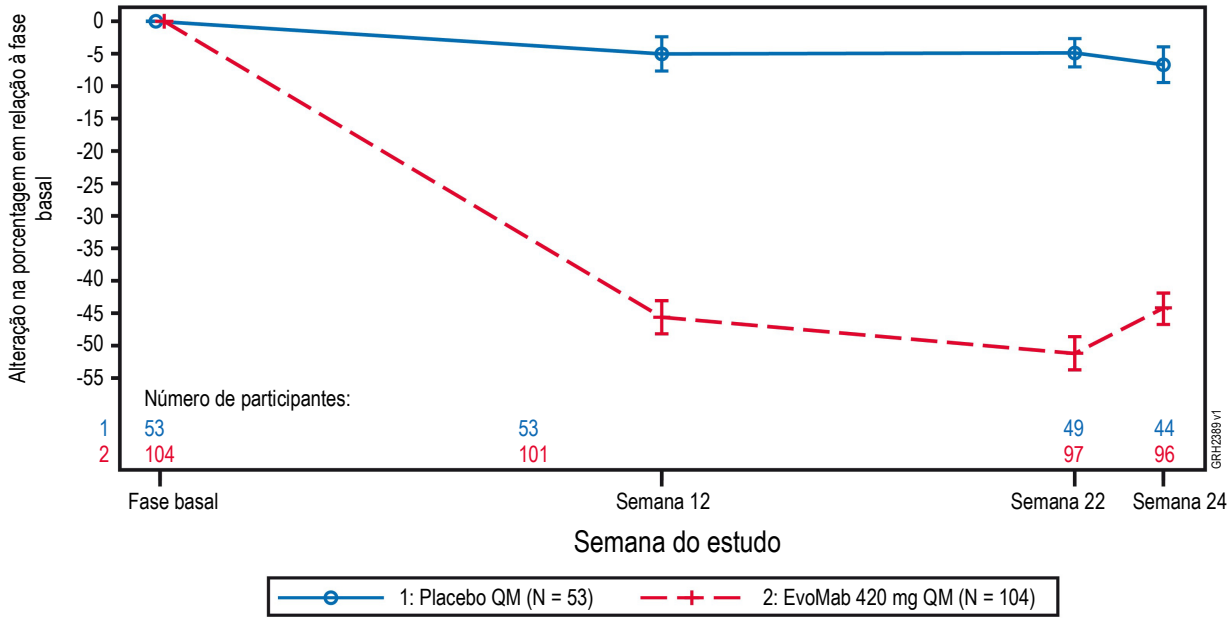
Tratamento de hipercolesterolemia familiar heterozigótica em pacientes pediátricos

HAUSER-RCT foi um estudo randomizado e multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego, de grupos paralelos, de 24 semanas, em 158 pacientes pediátricos com idades entre 10 a < 18 anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Os pacientes precisavam estar em uma dieta de baixa gordura e deviam estar recebendo terapia hipolipemiante de base otimizada (estatina em dose ideal, sem necessidade de titulação). Os pacientes inscritos foram randomizados na proporção de 2:1 para receber 24 semanas de injeção subcutânea, uma vez por mês, de 420 mg de REPATHA ou de placebo.

O desfecho primário de eficácia nesse estudo foi a alteração em porcentagem do *LDL-C* da fase basal até a semana 24. A diferença entre o REPATHA e o placebo na alteração média da porcentagem de *LDL-C* da fase basal até a semana 24 foi de 38% (IC 95%: 45%, 31%; $p < 0,0001$). A redução do erro padrão (SE) da média dos mínimos quadrados ($p < 0,0001$) no *LDL-C* em relação à fase basal na Semana 24

foi de 44% (2%) no grupo do REPATHA e de 6% (3%) no grupo de placebo. Os valores médios absolutos de *LDL-C* na Semana 24 foram de 104 mg/dL no grupo do REPATHA e de 172 mg/dL no grupo do placebo. Foram observadas reduções no *LDL-C* na primeira avaliação depois da fase basal, no ponto de tempo da Semana 12 e foram mantidas durante todo o estudo (Figura 1).

Figura 1. O efeito do REPATHA no *LDL-C* em pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (alteração na porcentagem média da fase basal até a Semana 24 no HAUSER-RCT)



EvoMab = evolocumabe; *LDL-C* = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; QM = uma vez ao mês (subcutâneo)
N = número de pacientes randomizados e tratados no conjunto de análise completa.
As linhas verticais representam o erro padrão em torno da média. O gráfico é baseado nos dados observados e não é usada nenhuma imputação para os valores ausentes.

O desfecho secundário desse estudo foi uma alteração na porcentagem média do *LDL-C* da fase basal até as Semanas 22 e 24, sendo que a Semana 22 reflete o pico e a Semana 24 reflete o vale do intervalo de administração subcutânea uma vez por mês e fornece informações sobre o efeito médio ao longo do tempo do tratamento com REPATHA durante todo o intervalo de administração. A diferença na média dos mínimos quadrados entre o tratamento com o REPATHA e o tratamento com placebo na alteração da porcentagem média do *LDL-C* da fase basal até a média da Semana 22 e da Semana 24 foi de 42% (IC 95%: 48%, 36%; p < 0,0001). Para ver resultados adicionais, consulte a Tabela 5.

Tabela 5. Efeitos do tratamento com REPATHA em comparação com placebo em pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica – alteração da porcentagem média da fase basal até a semana 24 (%, IC 95%)

Estudo	Regime de dose	*LDL-C* (%)	Não *HDL-C* (%)	ApoB (%)	Relação TC/ *HDL-C* (%)	Relação ApoB/ ApoA1 (%)
HAUSER-RCT (Pacientes pediátricos com HFHe)	420 mg QM (N = 104)	-38,3 (-45,5, -31,1)	-35,0 (-41,8, -28,3)	-32,5 (-38,8, -26,1)	-30,3 (-36,4, -24,2)	-36,4 (-43,0, -29,8)

QM = uma vez ao mês (subcutâneo); IC = Intervalo de confiança; *LDL-C* = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; *HDL-C* = colesterol de lipoproteína de alta densidade; ApoB = apolipoproteína B; ApoA1 = apolipoproteína A1, TC = colesterol total
Todos os valores p ajustados < 0,0001
N = número de pacientes randomizados e tratados no conjunto de análise completa.

HAUSER-OLE foi um estudo aberto, de braço único, multicêntrico, de 80 semanas de REPATHA em 150 pacientes pediátricos com idades entre 10 a 17 anos com HFHe que foram transferidos do estudo HAUSER-RCT e que incluiu 13 novos pacientes pediátricos com HFHo. Os pacientes deveriam estar em uma dieta de baixo teor de gordura e recebendo terapia hipolipemiante-de base. Todos os pacientes com HFHe nesse estudo receberam REPATHA 420 mg por via subcutânea uma vez por mês (duração da exposição mediana: 18,4 meses). A alteração de porcentagem média (SE) no LDL-C calculado em relação à fase basal foram: -44,4% (1,7%) na semana 12, -41,0% (2,1%) na semana 48 e -35,2% (2,5%) na semana 80.
A alteração de porcentagem média (SE) da fase basal até a semana 80 em outros parâmetros lipídicos foram: -32,1% (2,3%) não HDL-C, -25,1% (2,3%) ApoB, -28,5% (2,0%) relação CT/HDL-C, -30,3% (2,2%) relação ApoB/ApoA1, e -24,9% (1,9%) CT.

Tratamento de hipercolesterolemia familiar homozigótica
O TESLA foi um estudo internacional, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo de 12 semanas de duração em 49 pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica com idade entre 12 e 65 anos. REPATHA 420 mg uma vez ao mês como um adjuvante a outras terapias hipolipemiantes (por exemplo, estatinas, sequestradores de ácido biliar) reduziu significativamente o *LDL-C* e a ApoB na semana 12 em comparação com placebo (p < 0,001) (vide Tabela 6). As alterações em outros parâmetros lipídicos (CT, não

HDL-C, relação CT/*HDL-C*, e relação ApoB/ApoA1) também demonstraram um efeito de tratamento após a administração de REPATHA em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

Tabela 6. Efeitos de tratamento de REPATHA em comparação com placebo em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica – alteração média percentual desde a fase basal até a semana 12 (%, IC 95%)

Estudo	Regime de dose	*LDL-C* (%)	Não *HDL-C* (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	*VLDL-C* (%)	*HDL-C* (%)	TG (%)	Relação TC/ HDL-C (%)	Relação ApoB/ ApoA1 (%)
TESLA (HFHo)	420 mg ao mês (N = 33)	-32[b] (-45, -19)	-30[a] (-42, -18)	-23[b] (-35, -11)	-27[a] (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, 16)	-26[a] (-38, -14)	-28[a] (-39, -17)

HFHo = hipercolesterolemia familiar homizigotica.
[a] valor de p nominal < 0,001 quando comparado com placebo; [b] valor de p < 0,001 quando comparado com placebo.

Eficácia de longo prazo na hipercolesterolemia familiar homozigótica

No TAUSSIG, o uso de longo prazo de REPATHA demonstrou um efeito de tratamento sustentado conforme evidenciado pela redução de aproximadamente 20% a 30% do *LDL-C* em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica que não estejam em aférese e aproximadamente 10% a 30% em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica em aférese (vide Tabela 7). As alterações em outros parâmetros lipídicos (CT, ApoB, não *HDL-C*, relação CT/*HDL-C*, e relação ApoB/ApoA1) também demonstraram um efeito de longo prazo sustentado após administração de REPATHA em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Reduções no *LDL-C* e alterações em outros parâmetros lipídicos em 14 pacientes adolescentes (entre 12 e 18 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar homozigótica são comparáveis àqueles na população de estudo de hipercolesterolemia familiar homozigótica global.

Tabela 7. Efeito de REPATHA sobre o LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica – alteração média percentual da fase basal até a semana 216 da extensão em regime aberto (e IC 95% associado)

População de pacientes (N)	Semana 12 da *OLE*	Semana 24 da *OLE*	Semana 36 da *OLE*	Semana 48 da *OLE*	Semana 96 da *OLE*	Semana 144 da *OLE*	Semana 192 da *OLE*	Semana 216 da *OLE*
HFHo (N = 106)	-21,2 (-26,0, -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8, -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1, -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4, -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2, -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9, -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9, -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0, -14,0) (n = 68)
Não aférese (N = 72)	-22,7 (-28,1, -17,2) (n = 70)	-25,8 (-33,1, -18,5) (n = 69)	-30,5 (-36,4, -24,7) (n = 65)	-27,6 (-35,8, -19,4) (n = 64)	-23,5 (-31,0, -16,0) (n = 62)	-27,1 (-35,9, -18,3) (n = 60)	-30,1 (-37,9, -22,2) (n = 55)	-23,4 (-32,5, -14,2) (n = 50)
Aférese (N = 34)	-18,1 (-28,1, -8,1) (n = 34)	-11,2 (-24,0, 1,7) (n = 30)	-19,1 (-28,9, -9,3) (n = 29)	-18,7 (-29,5, -7,9) (n = 29)	-29,7 (-40,6, -18,8) (n = 20)	-29,6 (-42,1, -17,1) (n = 19)	-19,6 (-51,2, 12,1) (n = 19)	-25,9 (-56,4, 4,6) (n = 18)

OLE = extensão em regime aberto.
N (n) = Número de pacientes avaliáveis (N) e pacientes com os valores do *LDL* observados na visita específica programada (n) na série de análise final de HFHo.

O HAUSER-OLE foi um estudo aberto, de braço único, multicêntrico, de 80 semanas, em 12 participantes com HFHo para avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia do REPATHA para redução do *LDL-C* em pacientes pediátricos ≥ 10 a < 18 anos de idade com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Os pacientes deveriam estar em uma dieta de baixo teor de gordura e recebendo terapia hipolipemiante de base. Todos os pacientes do estudo receberam 420 mg de REPATHA por via subcutânea uma vez por mês. O *LDL-C* mediano (Q1, Q3) na fase basal foi de 398 (343, 475) mg/dL. A alteração mediana percentual (Q1, Q3) no *LDL-C* da fase basal até a Semana 80 foi de -14% (-41, 4). As reduções no *LDL-C* foram observadas na primeira avaliação na Semana 12 e foram mantidas em todo o estudo. As reduções medianas (Q1, Q3) variaram entre 12% (-3, 32) e 15% (-4, 39). Para ver resultados adicionais, consulte a Tabela 8.

Tabela 8. Efeitos do tratamento com evolocumabe comparado ao placebo em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica – alteração mediana (Q1, Q3) percentual da fase basal até a semana 80

Estudo	Regime de dose	LDL-C (%)	Não HDL-C (%)	ApoB (%)	Relação TC/ HDL-C razão (%)	Relação ApoB/ ApoA1 razão (%)
HAUSER-OLE (pacientes pediátricos com HFHo)	420 mg QM (N = 12)	-14,3 (-40,6, 3,5)	-13 (-40,7, 2,7)	-19,1 (-33,3, 11,6)	-3,7 (-41,6, 7,6)	-3 (-35,7, 9,3)

QM = uma vez ao mês (subcutâneo); *LDL-C* = colesterol de lipoproteína de baixa densidade; *HDL-C* = colesterol de lipoproteína de alta densidade; ApoB = apolipoproteína B; ApoA1 = apolipoproteína A1, TC = colesterol total
N = número de pacientes randomizados e tratados no conjunto de análise completa.

Efeito na carga da doença aterosclerótica

Os efeitos de REPATHA 420 mg uma vez ao mês sobre a carga da doença aterosclerótica, conforme mensurado por ultrassom intravascular (*IVUS*), foram avaliados em um estudo controlado por placebo, randomizado, duplo-cego, de 78 semanas, realizado com 968 pacientes com doença arterial coronariana em uma base estável da terapia de estatina em dose ótima. REPATHA reduziu tanto o volume de ateroma percentual (PAV. 1,01% [IC de 95% 0,64, 1,38], p < 0,0001) quanto o volume de ateroma total (TAV; 4,89 mm^3 [IC 95% 2,53, 7,25], p < 0,0001) em comparação ao placebo. A regressão aterosclerótica foi observada em 64,3% (IC 95% 59,6, 68,7) e 47,3% (IC 95% 42,6, 52,0) dos pacientes que receberam REPATHA ou placebo respectivamente, quando avaliados por PAV. Quando medida por *TAV*, a

regressão aterosclerótica foi observada em 61,5% (IC 95% 56,7, 66,0) e 48,9% (IC 95% 44,2, 53,7) dos pacientes que receberam REPATHA ou placebo, respectivamente. O estudo não investigou a correlação entre a progressão da doença aterosclerótica e os eventos cardiovasculares.

Efeito na morfologia da placa aterosclerótica coronariana

Os efeitos de REPATHA 420 mg uma vez por mês nas placas ateroscleróticas coronarianas, conforme avaliados por tomografia de coerência óptica (OCT), foram avaliados em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo de 52 semanas (HUYGENS), incluindo pacientes adultos iniciados em até 7 dias depois de uma síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST (NSTEACS) em terapia com estatina máxima tolerada. Para o desfecho primário da alteração absoluta no FCT mínimo (espessura da capa fibrosa) em um segmento correspondente de artéria da fase basal, a média dos mínimos quadrados (LS) (IC 95%) aumentou da fase basal em 42,7 µm (32,4, 53,1) no grupo REPATHA e em 21,5 µm (10,9, 32,1) no grupo placebo, um adicional de 21,2 µm (4,7, 37,7) comparado ao placebo (p = 0,015; diferença de 38% (p = 0,041)). As descobertas secundárias relatadas mostram diferenças de tratamento, incluindo FCT mínimo (aumento de 32,5 µm (12,7, 52,4); p = 0,016) e alteração absoluta no arco lipídico máximo (-26° (-49,6, -2,4); p = 0,041).

Redução do risco cardiovascular em adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida

O Estudo de Desfechos REPATHA (FOURIER) foi um estudo randomizado, duplo-cego, dirigido por eventos com 27.564 participantes, com idade entre 40 e 86 anos (idade média 62,5 anos), com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida; 81% haviam sofrido evento prévio de infarto do miocárdio (IM), 19% haviam sofrido evento prévio de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) e 13% tinham doença arterial periférica. Mais de 99% dos pacientes recebiam estatina de intensidade moderada a alta e, pelo menos um outro medicamento cardiovascular, como agentes anti-plaquetários, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina; o *LDL-C* mediano na fase basal (Q1, Q3) era de 2,4 mmol/L (2,1, 2,8). O risco CV absoluto estava equilibrado entre os grupos de tratamento, além do evento índice, todos os pacientes tiveram pelo menos um fator de risco CV principal ou dois fatores de risco menores; 80% tinham hipertensão, 36% tinham diabetes melitus e 28% eram fumantes diários. Os pacientes foram randomizados 1:1 para REPATHA (140 mg a cada duas semanas ou 420 mg uma vez ao mês) ou placebo correspondente; a duração média do acompanhamento do paciente foi de 26 meses.

Uma redução substancial do *LDL-C* foi observada durante todo o estudo, com faixas de *LDL-C* medianas atingidas de 0,8 a 0,9 mmol/L em cada avaliação; 25% dos pacientes atingiram uma concentração de *LDL-C* menor que 0,5 mmol/L. Apesar dos níveis muito baixos de *LDL-C* atingidos, não foram observados novos problemas de segurança (vide "**REAÇÕES ADVERSAS**"); as frequências de nova ocorrência de diabetes e eventos cognitivos foram comparáveis em pacientes que atingiram níveis de *LDL-C* < 0,65 mmol/L e aqueles com *LDL-C* mais alto.

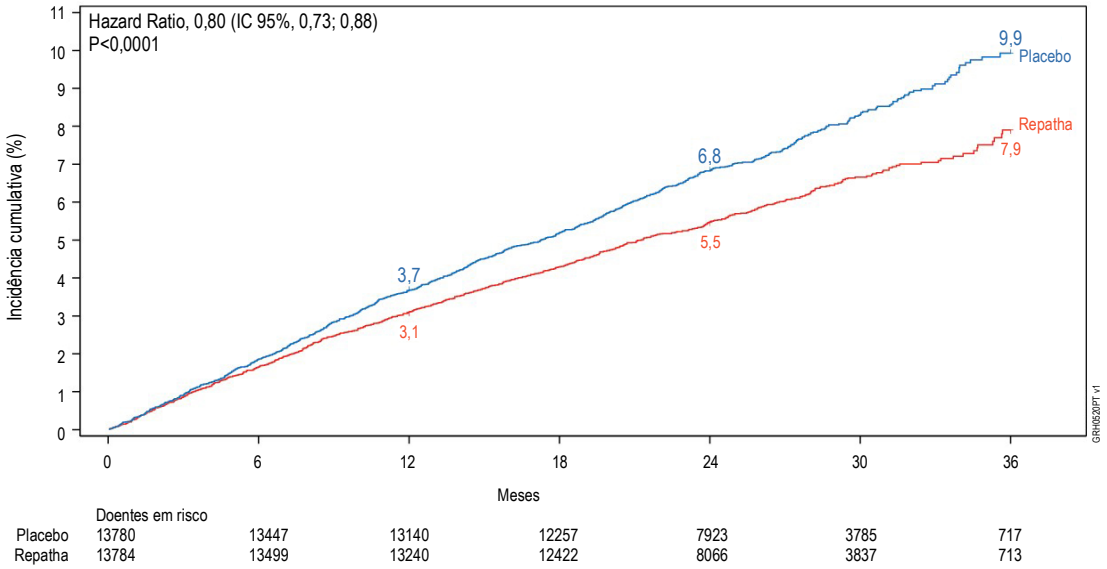
REPATHA reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares definidos como a composição de tempo até o primeiro evento de morte CV, Infarto do Miocárdio (IM), AVC, revascularização coronária ou hospitalização por angina instável (vide Tabela 9); as curvas de Kaplan-Meier para desfechos compostos primários e secundários separaram em aproximadamente cinco meses (ver figura 2 para a curva Kaplan-Meier de três anos do MACE). O risco relativo do composto MACE (morte CV, IM ou acidente vascular cerebral) foi significativamente reduzido em 20%. O efeito do tratamento foi consistente eem todos os subgrupos (incluindo idade, tipo de doença, *LDL-C* inicial, intensidade da estatina no início do tratamento, uso de ezetimiba e diabetes) e foi direcionado por uma redução no risco de infarto do miocárdio, derrame e revascularização coronariana; não foi observada diferença significativa na mortalidade cardiovascular geral; no entanto, o estudo não foi desenhado para detectar tal diferença.

Tabela 9. Efeito de REPATHA sobre eventos cardiovasculares maiores

	Placebo (N = 13.780) n (%)	REPATHA (N = 13.784) n (%)	Taxa de risco[a] (IC 95%)	valor-*p*[b]
MACE+ (composto de MACE, revascularização coronária ou hospitalização para angina instável)	1.563 (11,34)	1.344 (9,75)	0,85 (0,79, 0,92)	< 0,0001
MACE (composto de morte CV, IM ou derrame)	1.013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73, 0,88)	< 0,0001
Morte cardiovascular	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88, 1,25)	0,62
Mortalidade por todas as causas	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91, 1,19)	0,54
Infarto do miocárdio (fatal/não-fatal)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65, 0,82)	< 0,0001[c]
Derrame (fatal/não-fatal)[d]	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0101[c]
Revascularização coronária	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71, 0,86)	< 0,0001[c]
Hospitalização por angina instável[e]	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82, 1,18)	0,89

[a] Com base em um modelo de Cox estratificado pelos fatores de estratificação da randomização coletados pelo Sistema interativo de resposta por voz (IVRS).
[b] Teste de *log-rank* bilateral estratificado por fatores de estratificação da randomização coletados por *IVRS*.
[c] Significancia nominal.
[d] O efeito do tratamento no acidente vascular cerebral foi impulsionado por uma redução no risco de acidente vascular cerebral isquêmico; não houve efeito sobre acidente vascular cerebral hemorrágico ou indeterminado.
[e] Avaliação do tempo até a hospitalização para angina instável foi *ad-hoc*.

Figura 2. Tempo até um evento MACE (composto de morte CV, IM ou derrame); Kaplan-Meier de três anos



Doentes em risco							
Placebo	13780	13447	13140	12257	7923	3785	717
Repatha	13784	13499	13240	12422	8066	3837	713

O FOURIER-OLE (estudo 1 e estudo 2) consistiu em dois estudos em regime aberto, de braço único, multicêntricos, de extensão, para avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia a longo prazo de Repatha em pacientes com doença cardiovascular estabelecida que concluíram o estudo FOURIER. Os pacientes inscritos receberam REPATHA 140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg uma vez ao mês por aproximadamente 5 anos e continuaram terapia de base com estatina moderada- (22,2%) ou de alta intensidade (74,8%). Dos 5.031 pacientes que receberam pelo menos uma dose de REPATHA no estudo 1, 2.499 pacientes receberam o REPATHA e 2.532 pacientes receberam placebo no estudo FOURIER. Dos 1.599 pacientes que receberam pelo menos uma dose de REPATHA no estudo 2, 854 pacientes receberam REPATHA e 745 pacientes receberam placebo no estudo FOURIER. Depois da conclusão do estudo 1 e do estudo 2, os pacientes randomizados para REPATHA no estudo FOURIER tiveram até 8,4 anos (mediana de 85,4 meses) e 8,0 anos de exposição ao REPATHA no total (mediana de 80,2 meses) e os pacientes randomizados para placebo tiveram até 5,25 anos (mediana de 60,0 meses) e 4,9 anos de exposição ao REPATHA no total (mediana de 55,1 meses), respectivamente.

Nos estudos 1 e 2 combinados, 72,4% (n = 4. 802) dos pacientes atingiram o menor LDL-C pós-fase basal < 25 mg/dL (0,65 mmol/L), 87,0% (n = 5 .765) dos pacientes atingiram um LDL-C < 40 mg/dL (1,03 mmol/L), e 11,9% (n = 792) dos pacientes tiveram um LDL-C totalmente pós-fase basal ≥ 40 mg/dL (1,03 mmol/L). Dos pacientes que atingiram o LDL-C baixo pós-fase basal (< 25 mg/dL ou < 40 mg/dL), as incidências gerais de eventos adversos decorrentes do tratamento em participantes foram de 80,0% em pacientes que atingiram LDL-C < 25 mg/dL e de 82,7% em pacientes que atingiram LDL-C < 40 mg/dL, comparado a 85,0% em pacientes com LDL-C ≥ 40 mg/dL. As incidências gerais de eventos adversos graves decorrentes do tratamento nos participantes foram de 37,7% em pacientes que atingiram LDL-C < 25 mg/dL e de 40,0% em pacientes que atingiram LDL-C < 40 mg/dL, comparado a 41,5% em pacientes com LDL-C ≥ 40 mg/dL.

A redução mediana em porcentagem da fase basal em LDL-C foi estável durante o período do estudo OLE e variou de 53,4% a 59,1% para o estudo 1 e de 62,5% a 67,2% para o estudo 2, independentemente do grupo de tratamento randomizado original do paciente no estudo FOURIER. Isso pareceu se converter em uma taxa de incidência em participantes numericamente inferior de desfechos exploratórios de CV adjudicado do composto da morte por CV, IM e acidente vascular cerebral para pacientes que tinham recebido REPATHA nos dois estudos FOURIER e FOURIER OLE, em comparação com pacientes que tinham recebido placebo no estudo FOURIER e REPATHA nos estudos FOURIER OLE.

No geral, nenhum novo achado de segurança foi identificado nesses estudos.

Efeito no *LDL-C* durante a fase aguda das Síndromes Coronárias Agudas (SCA)

O EVOPACS foi um estudo de 8 semanas em um único país, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, em 308 pacientes com SCA com evolocumabe iniciado no hospital dentro de 24 a 72 horas após a apresentação do quadro.

Se os pacientes não estivessem recebendo estatina ou estivessem sendo tratados com uma estatina diferente de atorvastatina 40 mg antes da triagem, esse tratamento era interrompido e a atorvastatina 40 mg uma vez ao dia era iniciada. A randomização foi estratificada pelo centro do estudo e a presença de tratamento estável com estatina em até ≥ 4 semanas antes da inclusão. A maioria dos participantes (241 [78%]) não estava em tratamento estável com estatina por até ≥ 4 semanas antes da triagem e a maioria (235 [76%]) não estava tomando estatina na fase basal. Na semana 4, 281 (97%) participantes estavam recebendo estatinas de alta intensidade. O evolocumabe 420 mg, uma vez por mês, reduziu significativamente o *LDL-C* da fase basal até a semana 8, em comparação ao placebo (p < 0,001). A redução média (DP) no LDL-C calculado a partir da fase basal na semana 8 foi de 77,1% (15,8%) no grupo evolocumabe e 35,4% (26,6%) no grupo placebo com diferença média dos mínimos quadrados (MQ) (95% IC) de 40,7% (36,2%, 45,2%). Os valores basais de *LDL-C* foram 139,5 mg/dL (3,61 mmol/L) no grupo evolocumabe e 132,2 mg/dL (3,42 mmol/L) no grupo placebo. As reduções de LDL-C neste estudo foram consistentes com estudos anteriores, nos quais o evolocumabe foi adicionado à terapia estável de redução de lipídeos, conforme demonstrado pelos níveis de LDL-C em tratamento na semana 8 deste estudo (refletindo o efeito no estado estacionário da estatina de alta intensidade em ambos os braços de tratamento) de 30,5 mg/dL (0,79 mmol/L) e 79,7 mg/dL (2,06 mmol/L) nos grupos evolocumabe mais atorvastatina e placebo mais atorvastatina, respectivamente.

Os efeitos do evolocumabe nesta população de pacientes foram consistentes com os observados em estudos anteriores no programa de desenvolvimento clínico do evolocumabe e não foram observadas novas preocupações de segurança.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacológico
Outros agentes lipideos modificantes.

Mecanismo de ação
O evolocumabe liga-se seletivamente à PCSK9 e evita que a PCSK9 circulante se ligue ao receptor da lipoproteína de baixa densidade (*LDLR*) na superfície das células do fígado, impedindo assim a degradação do *LDLR* mediada pela PCSK9. O aumento das concentrações do *LDLR* no fígado resulta em reduções no *LDL*-colesterol (*LDL-C* sérico).

Efeitos farmacodinâmicos
Nos estudos clínicos, REPATHA reduziu a PCSK9 não ligada, o LDL-C, o CT, a ApoB, o não HDL-C, a relação CT/HDL-C, a relação ApoB/ApoA1, o VLDL-C, o TG e a Lp(a), e aumentou o HDL-C e a ApoA1 em pacientes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista.

Uma única administração subcutânea de 140 mg ou 420 mg de REPATHA resultou na supressão máxima da PCSK9 circulante não ligada em 4 horas seguida por uma redução no *LDL-C* que alcançou um nadir médio de resposta em 14 e 21 dias, respectivamente. As alterações na PCSK9 não ligada e nas lipoproteínas séricas foram reversíveis com a descontinuação de REPATHA. Não foi observado aumento na PCSK9 não ligada ou no *LDL-C* acima dos valores da fase basal durante interrupção de evolocumabe sugerindo que mecanismos compensatórios para aumentar a produção de PCSK9 e de *LDL-C* não ocorrem durante o tratamento.

Regimes subcutâneos de 140 mg a cada 2 semanas e 420 mg uma vez ao mês foram equivalentes em média de redução do *LDL-C* (entre as semanas 10 a 12), resultando em -72% a -57% em relação a fase basal em comparação com o placebo. O tratamento com REPATHA resultou em uma redução semelhante do LDL-C quando usado isoladamente ou em combinação com outras terapias hipolipemiantes.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição
Após uma única dose subcutânea de 140 mg ou 420 mg de REPATHA administrada a adultos saudáveis, o pico mediano das concentrações séricas foi obtido em 3 a 4 dias. A administração de uma única dose subcutânea de 140 mg resultou em uma $C_{máx}$ média (SD) de 13,0 (10,4) µg/mL e ASC média (DP) de 96,5 (78,7) dia•µg/mL. A administração de uma única dose subcutânea de 420 mg resultou em uma $C_{máx}$ média (SD) de 46,0 (17,2) µg/mL e ASC média (DP) de 842 (333) dia•µg/mL. Três doses subcutâneas de 140 mg foram bioequivalentes à dose subcutânea única de 420 mg. A biodisponibilidade absoluta após a dose subcutânea foi determinada como sendo de 72% a partir de modelos farmacocinéticos.

Após uma única dose intravenosa de 420 mg de REPATHA, o volume de distribuição médio (DP) no estado de equilíbrio dinâmico foi estimado como sendo 3,3 (0,5) L, sugerindo que evolocumabe tem limitada distribuição tecidual.

Biotransformação
REPATHA é composto unicamente por aminoácidos e carboidratos como imunoglobulina e é improvável que seja eliminado via mecanismos metabólicos hepáticos. O seu metabolismo e eliminação devem seguir as vias de depuração de imunoglobulina, resultando na degradação em pequenos peptídios e aminoácidos individuais.

Eliminação
O evolocumabe tem uma meia-vida efetiva de 11 a 17 dias. Em pacientes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista em alta dose de estatina, a exposição sistêmica de evolocumabe era ligeiramente mais baixa do que em pacientes com dose baixa a moderada de estatina (a relação da ASC 0,74 [IC 90% 0,29; 1,9]). Um aumento de aproximadamente 20% no *clearance* é em parte mediado pelas estatinas aumentando a concentração de PCSK9 que não teve impacto adverso sobre o efeito farmacodinâmico de evolocumabe sobre os lipídios. Análise farmacocinética da população não revelou diferenças significativas nas concentrações séricas de evolocumabe em pacientes hipercolesterolêmicos (hipercolesterolemia familiar ou hipercolesterolemia não familiar) recebendo estatinas concomitantes.

Linearidade/não linearidade
Após uma única dose intravenosa de 420 mg, a depuração sistêmica média (DP) foi estimado como sendo 12 (2) mL/hr. Nos estudos clínicos com doses subcutâneas repetidas ao longo de 12 semanas, foram observados aumentos na exposição proporcionais à dose com regimes de dose de 140 mg e maiores. Um acúmulo de aproximadamente duas ou três vezes foi observado nas concentrações séricas (C_{min} [DP] 7,21 [6,6]) após doses de 140 mg a cada 2 semanas ou após doses de 420 mg administradas uma vez ao mês (C_{min} [DP] 11,2 [10,8]), e concentrações séricas aproximaram-se do estado de equilíbrio dinâmico em 12 semanas de administração.

Não foram observadas alterações dependentes do tempo nas concentrações séricas de evolocumabe ao longo de un período de 124 semanas.

Insuficiência renal
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Dados dos estudos clínicos com evolocumabe não revelaram diferença na farmacocinética do evolocumabe em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada em relação a pacientes sem insuficiência renal.

Em um estudo clínico de 18 pacientes com função renal normal (taxa de filtração glomerular estimada [eGFR] ≥ 90 mL/min/1,73 m^2, n = 6), ou com insuficiência renal grave (eGFR 15 a 29 mL/min/1,73 m^2, n = 6), ou com doença renal em estágio final (*ESRD*) em hemodiálise (n = 6), a exposição ao evolocumabe não ligado, conforme avaliado por $C_{máx}$ depois que uma dose única subcutânea de 140 mg foi reduzida em 30% em pacientes com insuficiência renal grave e em 45% em pacientes com *ESRD* em hemodiálise. A exposição, avaliada por ASC, foi reduzida em aproximadamente 24% em pacientes com insuficiência renal grave e em aproximadamente 45% em pacientes com *ESRD* em hemodiálise. O mecanismo exato das diferenças de PK é desconhecido. No entanto, as diferenças no peso corporal não conseguiram explicar essas diferenças. Alguns fatores, inclusive o tamanho pequeno da amostra e a grande variabilidade entre pacientes, devem ser considerados ao interpretar os resultados. A farmacodinâmica e a segurança de evolocumabe em pacientes com insuficiência renal grave e *ESRD* foram semelhantes nos pacientes com função renal normal, e não houve diferenças clinicamente significativas na redução de *LDL-C.* Logo, nenhum ajuste da dose é necessário em pacientes com insuficiência renal grave ou *ESRD* em hemodiálise.

Insuficiência hepática
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Child-Pugh classe A). Doses subcutâneas únicas de 140 mg de REPATHA foram estudadas em 8 pacientes com insuficiência hepática leve, 8 pacientes com insuficiência hepática moderada e 8 indivíduos saudáveis. Encontrou-se que a exposição ao evolocumabe foi aproximadamente 40% a 50% menor em comparação com

indivíduos saudáveis. Contudo, verificou-se que as concentrações basais de PCSK9 e o grau e curso de tempo de neutralização da PCSK9 eram semelhantes entre os pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada e indivíduos saudáveis. Isso resultou em semelhante curso temporal e extensão da redução absoluta do *LDL-C*. REPATHA não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C) (vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Peso corporal
O peso corporal foi uma significante co-variável na análise de farmacocinética da população impactando as concentrações de minímas de evolocumabe, no entanto não houve impacto na redução do *LDL-C*. Após repetidas administrações subcutâneas de 140 mg a cada 2 semanas, as concentrações mínimas na semana 12 foram 147% maiores e 70% menores em pacientes de 69 kg e 93 kg, respectivamente, do que de indivíduos típicos de 81 kg. Um impacto menor do peso corporal foi observado com repetidas doses subcutâneas de evolocumabe 420 mg.

Outras populações especiais
Análises farmacocinéticas de população sugerem que não são necessários ajustes de dose para idade, etnia ou sexo. A farmacocinética de REPATHA foi influenciada pelo peso corpóreo sem ter qualquer efeito notável sobre a redução do LDL-C. Portanto, não há necessidade de ajustes de dose com base no peso corpóreo.

A farmacocinética do REPATHA foi avaliada em 103 pacientes pediátricos com idades ≥ 10 a < 18 anos, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HAUSER-RCT). Depois da administração subcutânea de 420 mg de REPATHA uma vez por mês, as concentrações séricas médias (DP) mínimas foram de 22,4 (14,7) mcg/mL, 64,9 (34,4) mcg/mL e 25,8 (19,2) mcg/mL ao longo dos pontos no tempo da Semana 12, Semana 22 e Semana 24, respectivamente. A farmacocinética de REPATHA foi avaliada em 12 pacientes pediátricos com idades ≥ 10 a < 18 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HAUSER-OLE). Depois da administração subcutânea de 420 mg de REPATHA uma vez por mês, as concentrações séricas médias (DP) mínimas foram de 20,3 (14,6) mcg/mL e 17,6 (28,6) mcg/mL na Semana 12 e Semana 80, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade
Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente listado em "**COMPOSIÇÃO**".

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Terapias hipolipemiantes concomitantes
Quando usar REPATHA em combinação às estatinas ou outras terapias hipolipemiantes (por exemplo, ezetimiba), o médico prescritor deve consultar as seções Contraindicações e as Advertências e Precauções da bula para aquelas medicações.

Interferência em testes laboratoriais e diagnósticos
Não conhecido.

Gravidez
Não há dados ou quantidade de dados limitada do uso de REPATHA em mulheres grávidas.

Estudos em animais não indicam direta ou indiretamente efeitos relacionados à toxicidade reprodutiva. REPATHA não deve ser usado durante a gravidez a menos que a condição clínica da mulher necessite de um tratamento com evolocumabe.

Categoria B para gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação
Não se sabe se evolocumabe é excretado no leite humano.

O risco de amamentar recém-nascidos não pode ser excluído.

A decisão deve ser feita em relação a descontinuar a amamentação ou descontinuar/abster-se do tratamento com REPATHA, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade
Não há dados disponíveis sobre o efeito de evolocumabe sobre a fertilidade humana. Estudos em animais não mostraram quaisquer efeitos sobre os desfechos de fertilidade em níveis de exposição da área sob a curva (ASC) muito maiores que em pacientes recebendo evolocumabe na dose de 420 mg uma vez ao mês.

População pediátrica
A segurança e a eficácia de REPATHA não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com hiperclesterolemia familiar heterozigótica (HFHe) ou hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) com menos de 10 anos de idade ou em pacientes pediátricos com outros tipos de hiperlipidemia.

Geriatria
Dos 18.546 pacientes tratados com REPATHA em estudos clínicos duplo-cegos, 7.656 (41,3%) tinham ≥ 65 anos de idade, enquanto 1.500 (8,1%) tinham ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou na eficácia entre esses pacientes e pacientes mais jovens.

Insuficiência renal
Vide "**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**".

Insuficiência hepática
Em pacientes com insuficiência hepática moderada, uma redução na exposição total de evolocumabe foi observada que pode levar a um efeito reduzido sobre a redução do *LDL-C*. Portanto, um acompanhamento de perto deve ser garantido para esses pacientes.

Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C) não foram estudados. REPATHA deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave.

Reações alérgicas
Reações de hipersensibilidade (por exemplo, erupção cutânea, urticária) foram relatados em pacientes tratados com REPATHA, incluindo alguns que levaram a descontinuação da terapia. Se sinais e sintomas de reações alérgicas graves ocorrerem, interromper o tratamento com REPATHA, proceder de acordo com o tratamento padrão e monitorar até que os sinais e sintomas sejam resolvidos.

Borracha natural seca
A proteção da agulha da caneta preenchida SureClick é feita de borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas.

Teor de sódio
Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente "livre de sódio".

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas
REPATHA não possui influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa para REPATHA.

A interação farmacocinética entre estatinas e evolocumabe foi avaliada nos estudos clínicos com REPATHA. Foi observado um aumento de aproximadamente 20% no *clearance* de evolocumabe em pacientes que receberam concomitantemente estatinas. Esse aumento do *clearance* é em parte mediado pelas estatinas aumentando a concentração de *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9* (PCSK9) que não teve impacto adverso no efeito farmacodinâmico de evolocumabe sobre os lipídios. Não são necessários ajustes nas doses de estatina quando usadas em combinação ao REPATHA.

Não há estudos sobre a interação farmacocinética e farmacodinâmica entre REPATHA e outras drogas hipolipemiantes além de estatinas e ezetimiba que foram realizados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar.

Armazenar na embalagem original para proteger da luz.

Quando retirado do refrigerador, REPATHA deve ser mantido em temperatura ambiente na embalagem original e poderá ser usado dentro de 7 dias. Não exponha o produto a uma temperatura acima de 30°C.

Natureza e conteúdo do recipiente
A proteção da agulha da caneta preenchida SureClick é feita a partir de borracha natural seca (um derivado do látex, vide "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

REPATHA é fornecido como:
- Um mL de solução (140 mg/mL de evolocumabe) em uma caneta preenchida SureClick de utilização única com seringa de vidro tipo 1 e agulha de aço inoxidável. Caneta preenchida SureClick com 140 mg/mL; fornecida como pacote contendo 1 ou 2 unidades.

Prazo de validade: 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamentos com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica)
Pacientes adultos e pediátricos (a partir de 10 anos de idade)
A dose recomendada de REPATHA é de 140 mg a cada duas semanas ou de 420 mg uma vez ao mês; ambas as doses são clinicamente equivalentes.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica em adultos e pacientes pediátricos de 10 anos de idade e acima
A dose recomendada é de 420 mg uma vez ao mês.

Doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida em adultos
A dose recomendada de REPATHA é de 140 mg a cada duas semanas ou 420 mg uma vez ao mês; as duas doses são clinicamente equivalentes.

Pacientes com insuficiência renal
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal, vide "**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**" para pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2).

Pacientes com insuficiência hepática
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve, vide "**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**" para pacientes com insuficiência hepática grave.

Dose em pacientes idosos (≥ 65 anos de idade)
Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos.

Método de administração
Uso subcutâneo.

REPATHA é uma injeção subcutânea administrada no abdomen, coxa ou na parte superior do braço. Os locais de injeção devem ser alternados e as injeções não devem ser administradas em áreas onde a pele seja sensível, ou esteja machucada, vermelha ou rígida. REPATHA não deve ser administrado por via intravenosa ou via intramuscular.

A dose de 140 mg deve ser aplicada utilizando uma caneta preenchida.

A dose de 420 mg deve ser administrada utilizando-se três canetas preenchidas (SureClick) consecutivamente dentro de 30 minutos.

REPATHA destina-se à autoadministração após treinamento apropriado.

A administração de REPATHA deve ser também realizada por um indivíduo que tenha sido treinado para administrar o produto.

Contém apenas uma dose.

Para instruções de administração vide "Instruções de Uso" fornecidas com o produto.

Instruções especiais para uso e manipulação
- Antes da administração, a solução deve ser verificada. Não use a solução se conter partículas ou se estiver turva ou com descoloração. Para evitar desconforto no local da injeção, deixe a caneta preenchida SureClick em tempuratura ambiente (até 30°C) antes da injeção. Utilize o conteúdo inteiro da caneta preenchida SureClick.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.
- Instruções detalhadas para a administração de REPATHA são fornecidas nas Instruções de Uso.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
As reações adversas mais comumente reportadas nas doses recomendadas são nasofaringite (7,4%), infecção do trato respiratório superior (4,6%), dor nas costas (4,4%), artralgia (3,9%), gripe (3,2%) e reações no local de injeção (2,2%). O perfil de segurança na população com hipercolesterolemia familiar homozigótica foi consistente com o demonstrado na hipercolesterolemia primária e na dislipidemia mista.

Lista tabelada de reações adversas
Reações adversas reportadas em estudos clínicos controlados pivotais e relatos espontâneos são apresentados por classes de sistemas de órgãos e frequência na Tabela 10 abaixo utilizando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 to < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 to < 1/100), raro (≥ 1/10.000 to < 1/1.000) e muito raro (< 1/10.000).

Tabela 10. Reações adversas com REPATHA

Sistema órgão classe (SOC) da MedDRA	Reações adversas	Categoria de frequência
Infecções e infestações	Gripe	Comum
	Nasofaringite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
Desordens do sistema imunológico	Hipersensibilidade	Comum
	Erupção cutânea	Comum
	Urticária	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Comum
Desordens gastrointestinais	Nausea	Comum
Desordens dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Angioedema	Raro
Desordens dos tecidos conjuntivo e musculoesquelético	Dor nas costas	Comum
	Artralgia	Comum
	Mialgia	Comum
Perturbações gerais e condições do local de administração	Reações no local da injeção[1]	Comum
	Sintomas semelhantes à gripe	Incomum

[1] Vide "**Descrição das reações adversas selecionadas**".

O perfil de segurança foi consistente entre participantes com LDL-C pós-fase basal < 25 mg/dL (0,65 mmol/L) ou < 40 mg/dL (1,03 mmol/L), comparado a participantes com risco mais alto pós-fase basal LDL-C (≥ 40 mg/dL [1.03 mmol/L]), com exposição mediana ao Repatha (T1, T3) de 84,2 (78,1, 89,8) meses em participantes que continuaram com Repatha e 59,8 (52,8, 60,3) meses em participantes no placebo que mudaram para o Repatha em um estudo de extensão em regime aberto.

Descrição das reações adversas selecionadas
Reações no local da injeção
As reações mais frequentes no local da injeção foram hematomas, eritema, hemorragia, dor no local de injeção e inchaço.

População pediátrica
A segurança e a eficácia de REPATHA foram estabelecidas em pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica e homozigótica. Um estudo clínico para avaliar os efeitos de REPATHA foi realizado em 158 pacientes pediátricos com idades ≥ 10 a < 18 anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Nenhuma nova preocupação com a segurança foi identificada e os dados de segurança nessa população pediátrica foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do produto em adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Vinte e seis pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar homozigótica foram tratados com REPATHA em estudos clínicos realizados em pacientes com idades entre ≥ 10 a < 18 anos. Não foi observada diferença na segurança entre pacientes adultos e pediátricos com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

População geriátrica
Do total de 18.546 pacientes nos estudos clínicos de REPATHA estudos clínicos duplo-cegos, 7.656 (41,3%) tinham ≥ 65 anos de idade, enquanto 1.500 (8,1%) tinham ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre esses pacientes e pacientes mais jovens.

Imunogenicidade
Nos estudos clínicos, 0,3% dos pacientes (48 de 17.992 pacientes) tratados com pelo menos uma dose de REPATHA tiveram teste positivo para desenvolvimento de anticorpos de ligação. Os pacientes cujo soro foi positivo para anticorpos de ligação foram avaliados adicionalmente para anticorpos neutralizantes e nenhum dos pacientes foi positivo para anticorpos neutralizantes. A presença de anticorpos de ligação antievolocumabe não teve impacto sobre o perfil farmacocinético, a resposta clínica, ou a segurança de REPATHA.

O desenvolvimento de anticorpos anti-evolocumabe não foi detectado em estudos clínicos de pacientes pediátricos tratados com REPATHA.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

Não foram observadas reações adversas em estudos em animais com exposições até 300 vezes mais elevadas do que pacientes tratados com REPATHA de 420 mg um vez por mês.

Não há tratamento específico para a superdosagem com REPATHA. Em caso de sobredosagem, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e medidas de apoio devem ser instituídas, conforme necessário.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.0244.0007
Farm. Resp.: Monica Carolina Dantas Pedrazzi CRF-SP 30.103.

Importado por:
Amgen Biotecnologia do Brasil
Rua Patrícia Lucia de Souza, 146 – Jd. das Oliveiras.
Taboão da Serra–SP.
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Comercializado por:

Biolab Sanus Farmacêutica LTDA.
Pouso Alegre – MG
CNPJ 49.475.833/0017-65

Fabricado por:
Amgen Manufacturing Limited – Juncos, Porto Rico.

Ou

Fabricado por:
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company – Dublin, Irlanda.

Embalado por (emb. secundária):
Amgen Manufacturing Limited – Juncos, Porto Rico.

0800 264 0800
SAC
sacbrasil@amgen.com

biolab

REP_SOL_VPS_08-1
ME274572

REPATHA® (evolocumabe)

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/10/2022	na	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2022	na	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2022	VPS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	140 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML + CAN APLIC 140 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1 ML + CAN
04/10/2022	4780231/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2022	4780231/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/10/2022	9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	140 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML + CAN APLIC 140 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1 ML + CAN
08/06/2022	4268937/22-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2022	N/A	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	140 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML + CAN APLIC 140 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1 ML + CAN
08/12/2021	N/A	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2021	2211403/21-3	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	06/12/2021	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	140 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML + CAN APLIC 140 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1 ML + CAN APLIC
			12/10/2021	4029680/21-6	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso				
			12/10/2021	4029682/21-2	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de				