

Repatha®
Evolocumab 140 mg/ml
Solución para Inyección Subcutánea

Elaborado en Estados Unidos

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada o autoinyector prellenado contiene:

Evolocumab 140 mg; Excipientes: Prolina 25 mg, Ácido acético glacial 1,2 mg, Polisorbato 80 0,10 mg, Hidróxido de sodio para ajustar el pH a 5,0, Agua para inyección c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes modificadores de los lípidos, otros agentes modificadores de los lípidos. Código ATC: C10AX13

PARTICULARIDADES CLÍNICAS

INDICACIONES

Hipercolesterolemia Y Dislipidemia Mixta

Repatha está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, y en pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica como complemento a la dieta:

- en combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de LDL con la dosis máxima tolerada de estatina o,
- solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

Repatha está indicado en adultos y en pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigota en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica Establecida

Repatha está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) para reducir el riesgo cardiovascular disminuyendo los niveles de LDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo:

- en combinación con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o,
- solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Para consultar los resultados de los estudios con respecto a los efectos sobre el LDL, los eventos cardiovasculares y las poblaciones estudiadas, ver sección Propiedades Farmacodinámicas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

Evolocumab se une selectivamente a PCSK9 y evita que el PCSK9 circulante se una al receptor de lipoproteínas de baja densidad (rLDL) en la superficie de las células hepáticas, impidiendo así la degradación del rLDL mediado por PCSK9. El aumento de los niveles de rLDL en el hígado provoca la reducción del colesterol-LDL (LDL) en suero.

Efectos Farmacodinámicos

En los estudios clínicos, evolocumab redujo el PCSK9 libre, el LDL, el CT, la ApoB, el no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1, el VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el HDL y la ApoA1 en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.

Una única administración subcutánea de 140 mg o 420 mg de evolocumab provocó una supresión máxima del PCSK9 libre circulante a las 4 horas seguida de una reducción de LDL, alcanzando un valor nadir medio en respuesta a los 14 y 21 días, respectivamente. Los cambios en el PCSK9 libre y las lipoproteínas en suero eran reversibles tras la interrupción del tratamiento con evolocumab. No se observó ningún aumento del PCSK9 libre o el LDL por encima del valor basal durante el periodo de “washout” de evolocumab, lo que sugiere que los mecanismos compensatorios que aumentan la producción de PCSK9 y LDL no se activan durante el tratamiento.

Las pautas terapéuticas subcutáneas de 140 mg cada dos semanas y 420 mg una vez al mes fueron equivalentes en la reducción promedio de LDL (media de las semanas 10 y 12) resultando en una reducción de entre el -57% y el -72% respecto al valor basal en comparación con el placebo. El tratamiento con evolocumab provocó una reducción similar de LDL tanto utilizado solo como en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

Eficacia clínica en la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta

El tratamiento con evolocumab logró una reducción de LDL entre aproximadamente el 55% y el 75% en la semana 1 y se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo. La respuesta máxima por lo general se obtuvo en el plazo de 1 o 2 semanas tras iniciar el tratamiento con 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes. Evolocumab fue eficaz respecto al placebo y ezetimibe en todos los subgrupos, sin diferencias notables entre ellos; los subgrupos estaban determinados por la edad, raza, sexo, región, índice de masa corporal, riesgo según el Programa Nacional de Educación en Colesterol, hábito tabáquico actual, factores de riesgo de cardiopatía coronaria (CC) basales, antecedentes familiares de CC prematura, tolerancia a la glucosa (es decir, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico o ninguno), hipertensión, dosis e intensidad de estatinas, PCSK9 libre basal, LDL basal y TG basales.

En el 80-85% de todos los pacientes con hiperlipidemia primaria tratados con cualquier dosis, evolocumab demostró una reducción del LDL $\geq 50\%$ en la media de las semanas 10 y 12. Hasta un 99% de los pacientes tratados con cualquier dosis de evolocumab alcanzaron un nivel de LDL $< 2,6$ mmol/l y hasta un 95% alcanzaron un nivel de LDL $< 1,8$ mmol/l en la media de las semanas 10 y 12.

Combinación con una estatina y con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes

LAPLACE-2 es un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de 12 semanas de duración en el que participaron 1.896 pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta que fueron aleatorizados para recibir evolocumab en combinación con estatinas (rosuvastatina, simvastatina o atorvastatina). Evolocumab se comparó con placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina, y con placebo y ezetimibe en el grupo de atorvastatina.

Repatha redujo significativamente el LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con el placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina y en comparación con placebo y ezetimibe en el grupo de atorvastatina ($p < 0,001$). Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el no-HDL, el CT/C HDL, la ApoB/ApoA1, el VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el HDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina ($p < 0,05$); asimismo, redujo significativamente el CT, la ApoB, el no-HDL, el CT/C HDL, la ApoB/ApoA1 y la Lp(a) en comparación con placebo y ezetimibe en el grupo de atorvastatina ($p < 0,001$) (ver Tablas 1 y 2).

RUTHERFORD-2 es un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 12 semanas de duración en el que participaron 329 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota en tratamiento con terapias hipolipemiantes. Repatha redujo significativamente el LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo ($p < 0,001$). Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el no-HDL, el CT/C HDL, la ApoB/ApoA1, el VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el HDL y la ApoA1 desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con el placebo ($p < 0,05$) (ver Tabla 1).

Tabla 1. Efectos del tratamiento con evolocumab en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 (% , IC 95%)

Estudio	Pauta terapéutica	LDL (%)	no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL (%)	HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relación CT/HDL %	Relación ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (grupos de rosuvastatina, simvastatina y atorvastatina combinadas)	140 mg Q2W (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 QM (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)
RUTHERFORD-2 (HFHe)	140 mg Q2W (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 QM (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)

Leyenda: Q2W = una vez cada 2 semanas, QM = una vez al mes, HDM = Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, HFHe = Hipercolesterolemia familiar heterocigótica, ^a valor de $p < 0,05$ en comparación con placebo. ^b valor de $p < 0,001$ en comparación con placebo.

Pacientes intolerantes a las estatinas

GAUSS-2 es un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con ezetimibe, de 12 semanas de duración en el que participaron 307 pacientes intolerantes a las estatinas o incapaces de tolerar una dosis efectiva de una estatina. Repatha redujo significativamente el LDL en comparación con ezetimibe ($p < 0,001$). Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el no-HDL, el CT/HDL, la ApoB/ApoA1 y la Lp(a) desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con ezetimibe ($p < 0,001$) (ver Tabla 2).

Tratamiento en ausencia de estatinas

MENDEL-2 es un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y ezetimibe de 12 semanas de duración sobre la administración de Repatha en el que participaron 614 pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta. Repatha redujo significativamente el LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo y ezetimibe ($p < 0,001$). Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el no-HDL, el CT/C HDL, la ApoB/ApoA1 y la Lp(a) desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo y ezetimibe ($p < 0,001$) (ver Tabla 2).

Tabla 2. Efectos del tratamiento con evolocumab en comparación con ezetimibe en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 (%; IC 95%)

Estudio	Pauta terapéutica	LDL (%)	no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL (%)	HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relación CT/HDL %	Relación ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (grupo de atorvastatina combinada)	140 mg Q2W (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 QM (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 (intolerantes a estatinas)	140 mg Q2W (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 QM (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 (tratamiento en ausencia de estatinas)	140 mg Q2W (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 QM (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)

Leyenda: Q2W = una vez cada 2 semanas, QM = una vez al mes, HDM = Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, a valor de $p < 0,05$ en comparación con ezetimibe, b valor de $p < 0,001$ en comparación con ezetimibe, c valor nominal de $p < 0,001$ en comparación con ezetimibe.

Eficacia a largo plazo en la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta

DESCARTES es un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 52 semanas de duración en el que participaron 901 pacientes con hiperlipidemia controlados únicamente con dieta o bien que seguían un tratamiento con atorvastatina o una combinación de atorvastatina y ezetimibe. Repatha, en dosis de 420 mg una vez al mes, redujo significativamente el LDL respecto al valor basal a las 52 semanas en comparación con placebo ($p < 0,001$). Los efectos del tratamiento continuaron durante 1 año, como lo demuestra la reducción del LDL desde la semana 12 a la 52. La reducción del LDL respecto al valor basal en la semana 52 en comparación con placebo no varió en función del tratamiento hipolipemiante de base optimizado según los niveles de LDL y el riesgo cardiovascular que tenía el paciente.

Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el colesterol no-HDL, el CT/HDL, la ApoB/ApoA1, el VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el HDL y la ApoA1 en la semana 52 en comparación con placebo ($p < 0,001$) (ver Tabla 3).

Tabla 3. Efectos del tratamiento con evolocumab en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 52 (%; IC 95%)

Estudio	Pauta terapéutica	LDL (%)	no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL (%)	HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relación CT/HDL %	Relación ApoB/ApoA1 %
DESCARTES	420 mg QM (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)

Leyenda: QM = una vez al mes, ^a valor nominal de $p < 0,001$ en comparación con placebo, ^b valor de $p < 0,001$ en comparación con placebo.

OSLER y OSLER-2 son dos estudios de extensión, abiertos, controlados y aleatorizados para valorar la seguridad y eficacia de Repatha a largo plazo en pacientes que finalizaron el tratamiento en un estudio original. En cada estudio de extensión, los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir

Repatha más el tratamiento estándar (grupo de evolocumab) o únicamente el tratamiento estándar (grupo control) durante el primer año del estudio. Al final del primer año (semana 52 en OSLER y 48 en OSLER-2), los pacientes pasaron al período de solo Repatha en el que todos los pacientes recibieron Repatha en estudio abierto durante 4 años más (OSLER) o 2 años más (OSLER-2).

En OSLER se incluyeron un total de 1.324 pacientes. Repatha, en dosis de 420 mg una vez al mes, redujo significativamente el LDL respecto al valor basal en la semana 12 y en la semana 52 en comparación con el grupo control (p nominal < 0,001). Los efectos del tratamiento continuaron durante 272 semanas, como lo demuestra la reducción del LDL desde la semana 12 del estudio original hasta la semana 260 del estudio de extensión abierto. En OSLER-2 se incluyeron un total de 3.681 pacientes. Repatha redujo significativamente el LDL respecto al valor basal en la semana 12 y en la semana 48 en comparación con el grupo control (p nominal < 0,001). Los efectos del tratamiento fueron continuados, como lo demuestra la reducción del LDL desde la semana 12 hasta la 104 del estudio de extensión abierto. Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el colesterol no-HDL, el CT/HDL, la ApoB/ApoA1, el VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el HDL y la ApoA1 desde el nivel basal hasta la semana 52 en OSLER y hasta la semana 48 en OSLER-2 en comparación con el grupo de control (p nominal < 0,001). El LDL y otros parámetros lipídicos volvieron al nivel basal en el plazo de 12 semanas tras la interrupción del tratamiento con Repatha al comienzo de los estudios OSLER u OSLER-2, sin evidencia de efecto rebote.

TAUSSIG es un estudio de extensión, de 5 años de duración, abierto y multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de Repatha, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) grave, incluida la hipercolesterolemia familiar homocigota. En total, en el estudio TAUSSIG se incluyeron 194 pacientes con hipercolesterolemia familiar severa (no-HFho) y 106 con hipercolesterolemia familiar homocigota. Todos los pacientes del estudio se trataron inicialmente con Repatha en dosis de 420 mg una vez al mes, excepto los que recibían aféresis de lípidos en el momento de la inclusión, que empezaron con 420 mg de Repatha cada 2 semanas. La frecuencia de la dosis en los pacientes que no recibían aféresis podía ajustarse hasta 420 mg cada 2 semanas en función de la respuesta del LDL y los niveles de PCSK9. El uso a largo plazo de Repatha demostró un efecto de tratamiento sostenido, como lo demuestra la reducción del LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar severa (no HFho) (ver Tabla 4).

Los cambios en los demás parámetros lipídicos (CT, ApoB, no-HDL, CT/HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto continuado de la administración a largo plazo de Repatha en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave (no-HFho).

Tabla 4. Efecto de evolocumab en el LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave (no-HFho) - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 216 de la EA (e IC 95% asociado)

Población de Pacientes (N)	Semana 12 de la EA (n = 191)	Semana 24 de la EA (n = 191)	Semana 36 de la EA (n = 187)	Semana 48 de la EA (n = 187)	Semana 96 de la EA (n = 180)	Semana 144 de la EA (n = 180)	Semana 192 de la EA (n = 147)	Semana 216 de la EA (n = 96)
HF severa (no HFho) (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)

Legenda: EA = extensión abierta, N (n) = número de pacientes evaluables (N) y pacientes con valores de LDL observados en una visita programada concreta (n) del conjunto de análisis final de la hipercolesterolemia familiar severa (no-HFho).

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos

HAUSER-RCT es un estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, con doble ciego y con grupos paralelos de 24 semanas de duración realizado en 158 pacientes pediátricos de entre 10 y < 18 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Los pacientes debían seguir una dieta baja en grasas y estar recibiendo un tratamiento hipolipemiante de base

optimizado (dosis óptimas de estatinas, sin requerir aumento de la dosis). Los pacientes enrolados se aleatorizaron en una proporción de 2:1 para recibir 420 mg de Repatha o placebo por vía subcutánea una vez al mes durante 24 semanas.

La variable de eficacia primaria en este estudio fue el cambio porcentual en el LDL desde el nivel basal hasta la semana 24. La diferencia entre Repatha y placebo en el cambio porcentual medio del LDL desde el nivel basal hasta la semana 24 fue del 38% (IC 95%: 45%, 31%; $p < 0,0001$). La reducción del error estándar (EE) de la media de mínimos cuadrados ($p < 0,0001$) del LDL desde el nivel basal en la semana 24 fue del 44% (2%) en el grupo de Repatha y del 6% (3%) en el grupo de placebo. La media de los valores absolutos de LDL en la semana 24 fue de 104 mg/dl en el grupo de Repatha y de 172 mg/dl en el grupo de placebo. Se observaron reducciones del LDL mediante la primera evaluación tras el período inicial en el punto temporal de la semana 12 y se mantuvieron durante todo el estudio.

La variable secundaria de este estudio fue el cambio porcentual medio en el LDL desde el nivel basal hasta las semanas 22 y 24, donde la semana 22 refleja el valor máximo y la semana 24 el valor mínimo del intervalo de dosificación una vez al mes por vía subcutánea, y proporciona información sobre el efecto promediado por el tiempo del tratamiento con Repatha en todo el intervalo de dosificación. La diferencia del tratamiento de la media de los mínimos cuadrados entre Repatha y placebo en el cambio porcentual medio en el LDL-C desde el nivel basal hasta la media de la semana 22 y la semana 24 fue del 42% (IC 95%: 48%, 36%; $p < 0,0001$). Para los resultados adicionales, consulte la Tabla 5.

Tabla 5. Efectos del tratamiento con Repatha en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 24 (% , IC 95%)

Estudio	Pauta terapéutica	LDL (%)	no-HDL (%)	ApoB (%)	Relación CT/HDL (%)	Relación ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-RCT (pacientes pediátricos con 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 = una vez al mes (vía subcutánea); IC = intervalo de confianza; LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; ApoB = apolipoproteína B;

ApoA1 = apolipoproteína A1, CT = colesterol total

Todos son valores p ajustados $< 0,0001$

N = cantidad de pacientes aleatorizados y que recibieron dosis en el conjunto de análisis completo.

HAUSER-OLE es un estudio abierto, de un solo grupo y multicéntrico de 80 semanas de duración de Repatha realizado en 150 pacientes pediátricos de 10 a 17 años con HFHe que procedían del estudio HAUSER-RCT e incluyó a 13 pacientes pediátricos con HFho *de novo*. Los pacientes debían seguir una dieta baja en grasas y recibir un tratamiento hipolipemiante de base. Todos los pacientes con HFHe del estudio recibieron 420 mg de Repatha por vía subcutánea una vez al mes (mediana de la duración de la exposición: 18,4 meses). Los cambios porcentuales medios (EE) en el LDL calculados en relación con el nivel basal fueron los siguientes: --44,4% (1,7%) en la semana 12, -41,0% (2,1%) en la semana 48 y -35,2% (2,5%) en la semana 80.

Los cambios porcentuales medios (EE) desde el nivel hasta la semana 80 en otras variables lipídicas fueron los siguientes: -32,1% (2,3%) para no-HDL, -25,1% (2,3%) para ApoB, -28,5% (2,0%) para la relación CT/HDL, -30,3% (2,2%) para la relación ApoB/ApoA1 y -24,9% (1,9%) para CT.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota

TESLA es un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 12 semanas de duración en el que participaron 49 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota con edades comprendidas entre los 12 y los 65 años. Repatha, en dosis de

420 mg una vez al mes, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., estatinas o secuestradores de ácidos biliares), redujo significativamente el LDL y la ApoB en la semana 12 en comparación con placebo ($p < 0,001$) (ver Tabla 6). Los cambios observados en los demás parámetros lipídicos (CT, no-HDL, CT/HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto de la administración de Repatha en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Tabla 6. Efectos del tratamiento con evolocumab en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 12 (%; IC 95%)

Estudio	Pauta terapéutica	LDL (%)	no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL (%)	HDL (%)	TG (%)	Relación CT/HDL %	Relación ApoB/ApoA1 %
TESLA (HFho)	420 mg QM (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)

Leyenda: HFho = hipercolesterolemia familiar homocigota, QM = una vez al mes, ^a valor nominal de $p < 0,001$ en comparación con placebo, ^b valor de $p < 0,001$ en comparación con placebo.

Eficacia a largo plazo en la hipercolesterolemia familiar homocigota

En el estudio TAUSSIG, el uso a largo plazo de Repatha demostró un efecto de tratamiento sostenido, como lo demuestra la reducción del LDL, aproximadamente entre el 20%-30% en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota no sometidos a aféresis y de aproximadamente el 10-30% en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota sometidos a aféresis (ver Tabla 7). Los cambios en los demás parámetros lipídicos (CT, ApoB, no-HDL, CT/HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto continuado de la administración a largo plazo de Repatha en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Las reducciones del LDL y los cambios en los demás parámetros lipídicos en 14 pacientes adolescentes (≥ 12 a < 18 años) con hipercolesterolemia familiar homocigota son comparables a los de la población global de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Tabla 7. Efecto de evolocumab en el LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 216 de la EA (e IC 95% asociado)

Población de Pacientes (N)	Semana 12 de la EA	Semana 24 de la EA	Semana 36 de la EA	Semana 48 de la EA	Semana 96 de la EA	Semana 144 de la EA	Semana 192 de la EA	Semana 216 de la EA
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)
Sin aféresis (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)
Con aféresis (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)

Leyenda: EA = extensión abierta, N (n) = número de pacientes evaluables (N) y pacientes con valores de LDL observados en una visita programada concreta (n) del conjunto de análisis final de la HFho.

HAUSER-OLE es un estudio abierto, de un solo grupo y multicéntrico de 80 semanas de duración realizado en 12 sujetos con HFho para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de Repatha en la reducción del LDL en pacientes pediátricos de entre ≥ 10 y < 18 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Los pacientes debían seguir una dieta baja en grasas

y recibir un tratamiento hipolipemiante de base. Todos los pacientes del estudio recibieron 420 mg de Repatha por vía subcutánea una vez al mes. La mediana (Q1, Q3) de LDL al inicio fue de 398 (343; 475) mg/dl. La mediana (Q1, Q3) de cambio porcentual en el LDL en relación con el nivel basal en la semana 80 basal fue -14% (-41, 4). Se observaron reducciones del LDL desde la primera evaluación en la semana 12 y se mantuvieron durante todo el ensayo; el intervalo de la mediana (Q1, Q3) de reducción fue de entre un 12% (-3, 32) y un 15% (-4, 39). Para ver resultados adicionales, consulte la Tabla 8.

Tabla 8. Efectos del tratamiento con Repatha en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota - mediana (Q1, Q3) de cambio porcentual en relación con el nivel basal hasta la semana 80

Estudio	Pauta terapéutica	LDL (%)	no-HDL (%)	ApoB (%)	Relación CT/HDL (%)	Relación ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-OLE (pacientes pediátricos con 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 = una vez al mes (vía subcutánea); LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; ApoB = apolipoproteína B; ApoA1 = apolipoproteína A1, CT = colesterol total
N = cantidad de pacientes aleatorizados y que recibieron dosis en el conjunto de análisis intermedio.

Efecto sobre la carga de enfermedad aterosclerótica

Los efectos de Repatha 420 mg una vez al mes sobre la carga de enfermedad aterosclerótica, medido con ecografía intravascular (IVUS), se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 78 semanas de duración en 968 pacientes con enfermedad arterial coronaria y con tratamiento estable de base con dosis óptimas de estatinas. Repatha redujo el volumen porcentual de ateroma (VPA; 1,01% [IC 95% 0,64; 1,38], $p < 0,0001$) y el volumen total de ateroma (VTA; 4,89 mm³ [IC 95% 2,53; 7,25], $p < 0,0001$) comparado con el placebo. Cuando se midió el volumen porcentual de ateroma, se observó regresión de la aterosclerosis en el 64,3% (IC 95% 59,6; 68,7) y en el 47,3% (IC 95% 42,6; 52,0) de los pacientes que recibieron Repatha o placebo respectivamente. Cuando se midió el volumen total de ateroma, se observó regresión aterosclerótica en el 61,5% (IC 95% 56,7; 66,0) y el 48,9% (IC 95% 44,2; 53,7) de los pacientes que recibieron Repatha o placebo respectivamente. El estudio no investigó la correlación entre la regresión de la enfermedad aterosclerótica y los eventos cardiovasculares.

Efecto sobre la morfología de la aterosclerosis coronaria

Los efectos de la dosis de 420 mg de Repatha una vez al mes sobre la aterosclerosis coronaria, según lo evaluado mediante tomografía óptica de coherencia (OCT, por sus siglas en inglés), se analizaron en un estudio de 52 semanas, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que se incluyó a pacientes adultos y que inició en el plazo de 7 días desde que se presentó el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTEMI, por sus siglas en inglés), tratados con la dosis máxima tolerada de estatinas. En el caso de la variable primaria de cambio absoluto en el FCT (grosor de la capa fibrosa) mínimo en un segmento correspondiente de arteria desde el nivel basal, la media (IC 95%) de los mínimos cuadrados (LS) tuvo un aumento en relación con el nivel basal de 42,7 μ m (32,4; 53,1) en el grupo de Repatha y de 21,5 μ m (10,9; 32,1) en el grupo de placebo, lo que corresponde a 21,2 μ m (4,7; 37,7) adicionales en comparación con placebo ($p = 0,015$; 38% de diferencia [$p = 0,041$]). Los hallazgos secundarios informados muestran diferencias en el tratamiento que incluyen un cambio en la media del FCT mínimo (aumento de 32,5 μ m (12,7; 52,4); $p = 0,016$) y un cambio absoluto en el arco lipídico máximo (-26° (-49,6, -2,4); $p = 0,041$).

Reducción del riesgo cardiovascular en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida

El estudio de resultados cardiovasculares con Repatha (FOURIER) es un estudio aleatorizado, dirigido por eventos, doble ciego de 27.564 pacientes, de edades comprendidas entre 40 y 86 años (edad media 62,5 años), con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida; el 81% había sufrido un infarto de miocardio previo, el 19% había sufrido un accidente cerebrovascular previo y el 13% padecía enfermedad arterial periférica. Más del 99% de los pacientes recibieron tratamiento con estatinas de moderada a alta intensidad y al menos un tratamiento cardiovascular adicional como agentes antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) o bloqueantes del receptor de angiotensina; la mediana (Q1, Q3) del nivel basal de LDL fue 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). El riesgo cardiovascular absoluto estaba balanceado entre los grupos de tratamiento, además del índice de eventos todos los pacientes tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular mayor o dos menores; el 80% tenía hipertensión, el 36% tenía diabetes mellitus, y el 28% eran fumadores diarios. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 al recibir Repatha (140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes) o placebo; los pacientes se siguieron durante una media de 26 meses.

Se observó una reducción sustancial del LDL a lo largo del estudio, alcanzando una mediana de rangos de LDL de 0,8 a 0,9 mmol/l en cada evaluación; el 25% de los pacientes alcanzaron concentraciones de LDL por debajo de 0,5 mmol/l. A pesar de los niveles muy bajos de LDL alcanzados, no se observaron nuevos problemas de seguridad (ver sección Reacciones Adversas); las frecuencias de diabetes de nueva aparición y de eventos cognitivos fueron comparables en pacientes que alcanzaron niveles de LDL < 0,65 mmol/l y aquellos con niveles más altos de LDL.

Repatha redujo de forma significativa el riesgo de eventos cardiovasculares definido como la variable compuesta de tiempo hasta la primera muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable (ver Tabla 9); las curvas de Kaplan-Meier para las variables principal y secundaria clave compuestas se separaron aproximadamente a los 5 meses (ver figura 1 para la curva de Kaplan-Meier de MACE a tres años). El riesgo relativo de la variable compuesta de MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) se redujo de forma significativa en un 20%. El efecto del tratamiento fue consistente en todos los subgrupos (incluyendo edad, tipo de enfermedad, LDL basal, intensidad de la estatina basal, uso de ezetimibe y diabetes) y fue causado por una reducción del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria; no se observó una diferencia significativa en mortalidad cardiovascular o por cualquier causa, sin embargo el estudio no estaba diseñado para detectar esa diferencia.

Tabla 9. Efecto de evolocumab en los eventos cardiovasculares mayores

	Placebo (N = 13.780) n (%)	Evolocumab (N = 13.784) n (%)	Grado de riesgo^a (IC 95%)	Valor de p^b
MACE+ (compuesta de MACE, revascularización coronaria, u hospitalización por angina inestable)	1.563 (11,34)	1.344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
MACE (compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular)	1.013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Muerte cardiovascular	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Mortalidad por cualquier causa	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54

	Placebo (N = 13.780) n (%)	Evolocumab (N = 13.784) n (%)	Grado de riesgo^a (IC 95%)	Valor de p^b
Infarto de miocardio (mortal/no mortal)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001 ^c
Accidente cerebrovascular (mortal/no mortal) ^d	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101 ^c
Revascularización coronaria	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001 ^c
Hospitalización por angina inestable ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

^a Basado en un modelo de Cox estratificado según los factores de estratificación en la aleatorización recogidos vía Sistema de Respuesta de Voz Interactiva (IVRS).

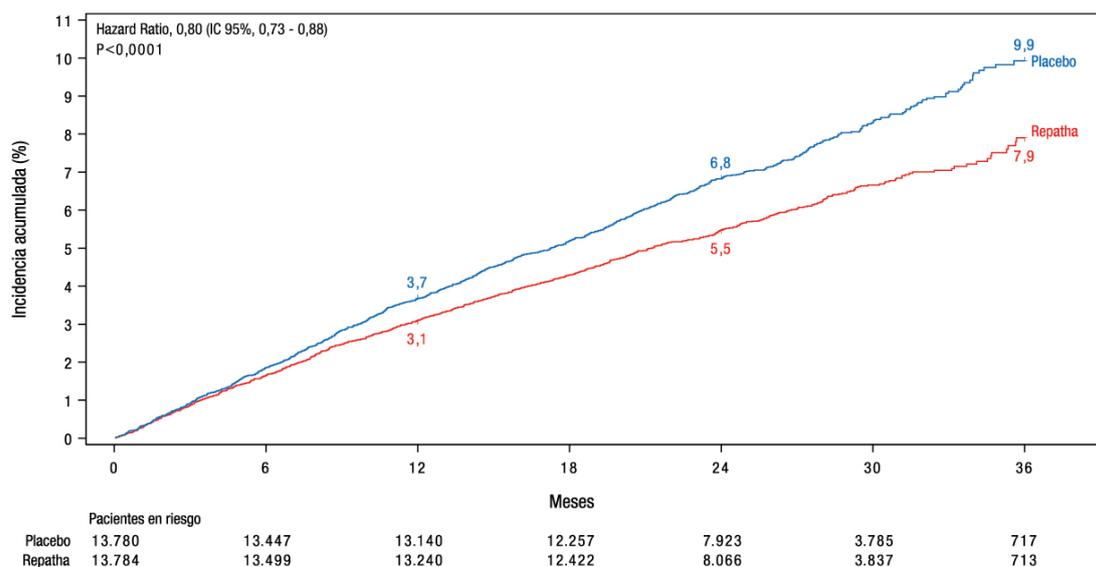
^b Test de rango logarítmico bilateral estratificado según los factores de estratificación en la aleatorización recogidos vía IVRS.

^c Significación nominal.

^d El efecto del tratamiento sobre el accidente cerebrovascular fue debido a una reducción del riesgo del accidente cerebrovascular isquémico; no hubo efecto sobre el accidente cerebrovascular hemorrágico o el accidente cerebrovascular indeterminado.

^e La evaluación del tiempo hasta hospitalización por angina inestable se realizó ad-hoc.

Figura 1. Tiempo hasta un evento MACE (compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular); Kaplan-Meier a 3 años



FOURIER-OLE (estudio 1 y estudio 2) consistió en dos estudios de extensión abiertos, multicéntricos y de un solo grupo para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia a largo plazo de Repatha en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida que completaron el estudio FOURIER. Los pacientes incluidos recibieron 140 mg de Repatha cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes por aproximadamente 5 años, y continuaron con un tratamiento de base con estatinas de intensidad moderada (22,2%) o alta (74,8%). De los 5.031 pacientes que recibieron al menos una dosis de Repatha en el estudio 1, 2.499 recibieron Repatha y 2.532 recibieron placebo en el estudio FOURIER. De los 1.599 pacientes que recibieron al menos una dosis de Repatha en el estudio 2, 854 recibieron Repatha y 745 recibieron placebo en el estudio FOURIER. Una vez que se completaron el estudio 1 y el estudio 2, los pacientes aleatorizados al grupo de Repatha en el estudio FOURIER tuvieron hasta 8,4 años (mediana de 85,4 meses) y 8,0 años (mediana de 80,2 meses) de exposición total a Repatha, y los pacientes aleatorizados al grupo de placebo tuvieron hasta 5,25 años (mediana de 60,0 meses) y 4,9 años (mediana de 55,1 meses) de exposición total a Repatha, respectivamente.

En el estudio 1 y en el estudio 2 combinados, el 72,4 % (n = 4.802) de los pacientes alcanzaron un valor mínimo de LDL después del nivel basal < 25 mg/dl (0,65 mmol/l), el 87,0% (n = 5.765) de los pacientes alcanzaron un valor de LDL < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) y el 11,9% (n = 792) de los pacientes tuvieron un valor total de LDL en todas las mediciones después del nivel basal \geq 40 mg/dl (1,03 mmol/l). De los pacientes que alcanzaron un valor bajo de LDL después del nivel basal (< 25 mg/dl o < 40 mg/dl), las incidencias generales de eventos adversos emergentes del tratamiento en los sujetos fueron del 80,0% en los pacientes que alcanzaron un valor de LDL < 25 mg/dl y del 82,7% en los pacientes que alcanzaron un valor de LDL < 40 mg/dl, en comparación con el 85,0% en los pacientes con LDL \geq 40 mg/dl. Las incidencias generales de eventos adversos serios emergentes del tratamiento en los sujetos fueron del 37,7% en los pacientes que alcanzaron un valor de LDL < 25 mg/dl y del 40,0% en los pacientes que alcanzaron un valor de LDL < 40 mg/dl, en comparación con el 41,5% en los pacientes con LDL \geq 40 mg/dl.

La media de la reducción porcentual con respecto al valor inicial del LDL fue estable durante el periodo de EA del estudio y varió entre el 53,4% y el 59,1% para el estudio 1, y entre el 62,5% y el 67,2% para el estudio 2, independientemente del grupo de tratamiento al que se había aleatorizado originalmente al paciente en el estudio FOURIER. Esto parece traducirse en una tasa de incidencia por sujeto numéricamente inferior de las variables exploratorias cardiovasculares confirmadas de la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular para los pacientes que recibieron Repatha en el estudio FOURIER y en el estudio FOURIER-OLE, comparados con los pacientes que recibieron placebo en el estudio FOURIER y Repatha en el estudio FOURIER-OLE.

En general, no se identificaron nuevos hallazgos de seguridad en estos estudios.

Efectos en el LDL durante la fase aguda del Síndrome Coronario Agudo (SCA)

EVOPACS es un estudio en un solo país, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, en el que participaron 308 pacientes con SCA en los que se inició tratamiento con evolocumab en el hospital, entre las 24 y las 72 horas desde el inicio del SCA.

Si los pacientes no estaban recibiendo tratamiento con estatinas o estaban recibiendo un tratamiento con estatinas diferente a atorvastatina 40 mg antes de la selección, este se interrumpió y se inició un tratamiento con atorvastatina 40 mg una vez al día. La aleatorización se estratificó por centro de estudio y según la presencia de tratamiento estable con estatinas en las \geq 4 semanas anteriores al reclutamiento. La mayoría de los pacientes (241 [78%]) no estaban recibiendo un tratamiento estable con estatinas en las \geq 4 semanas anteriores a la selección y la mayoría (235 [76%]) no estaban recibiendo estatinas en el nivel basal. En la semana 4, 281 (97%) pacientes estaban recibiendo un tratamiento con estatinas de alta intensidad. Evolocumab, en dosis de 420 mg una vez al mes, redujo significativamente el LDL respecto al valor basal a la semana 8 en comparación con placebo ($p < 0,001$). La reducción media (DE) en el LDL calculado desde el nivel basal hasta la semana 8 fue del 77,1% (15,8%) en el grupo de evolocumab y 35,4% (26,6%) en el grupo de placebo con una diferencia media de mínimos cuadrados (IC 95%) del 40,7% (36,2%, 45,2%). Los valores basales de LDL fueron de 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) en el grupo de evolocumab y de 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) en el grupo de placebo. Las reducciones de LDL en este estudio fueron consistentes con estudios previos en los que se adicionó evolocumab a un tratamiento hipolipemiante estable, como demostraron los niveles de LDL durante el tratamiento en la semana 8 de este estudio (reflejando el efecto estable del tratamiento con estatinas de alta intensidad en ambos grupos de tratamiento), de 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) y 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) en los grupos de evolocumab más atorvastatina y de placebo más atorvastatina, respectivamente.

Los efectos de evolocumab en esta población de pacientes fueron consistentes con los observados en estudios previos en el programa de desarrollo clínico de evolocumab, y no se detectaron nuevos problemas de seguridad.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción y distribución

Tras la administración de una dosis subcutánea única de 140 mg o 420 mg de evolocumab a adultos sanos, las medianas de las concentraciones séricas máximas se obtuvieron pasados de 3 a 4 días. La administración de una única dosis subcutánea de 140 mg provocó una $C_{\text{máx}}$ media (DE) de 13,0 (10,4) $\mu\text{g/ml}$ y una $\text{AUC}_{\text{último}}$ media (DE) de 96,5 (78,7) $\text{día}\cdot\mu\text{g/ml}$. La administración de una dosis subcutánea única de 420 mg provocó una $C_{\text{máx}}$ media (DE) de 46,0 (17,2) $\mu\text{g/ml}$ y una $\text{AUC}_{\text{último}}$ media (DE) de 842 (333) $\text{día}\cdot\mu\text{g/ml}$. Tres dosis subcutáneas de 140 mg eran bioequivalentes a una dosis subcutánea única de 420 mg. A partir de modelos farmacocinéticos, se determinó que la biodisponibilidad absoluta tras la administración SC era del 72%.

Se calculó que, tras una dosis intravenosa única de 420 mg de evolocumab, el volumen (DE) de distribución medio en estado estable era de 3,3 (0,5) L, lo que sugiere que evolocumab tiene una distribución tisular limitada.

Biotransformación

Evolocumab está compuesto únicamente de aminoácidos y carbohidratos como las inmunoglobulinas naturales y es improbable que se elimine a través de mecanismos metabólicos hepáticos. Se prevé que su metabolismo y eliminación sigan las vías de clearance de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Eliminación

Se estima que evolocumab tiene una vida media efectiva de entre 11 y 17 días.

En pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta que recibían dosis altas de estatina, la exposición sistémica a evolocumab era ligeramente inferior que en sujetos que recibían dosis de estatina entre bajas y moderadas (la relación de $\text{AUC}_{\text{último}}$ 0,74 [IC 90% 0,29; 1,9]). El aumento de aproximadamente el 20% en el clearance se debe en parte a que las estatinas aumentaron la concentración de PCSK9, lo que no afectó negativamente al efecto farmacodinámico de evolocumab en los lípidos. Los análisis farmacocinéticos de la población determinaron que no existían diferencias apreciables en las concentraciones séricas de evolocumab en los pacientes con hipercolesterolemia (hipercolesterolemia no-familiar o hipercolesterolemia familiar) que tomaban estatinas de forma concomitante.

Linealidad/No linealidad

Se estimó que, tras la administración de una dosis intravenosa única de 420 mg, el clearance sistémico medio (DE) era de 12 (2) ml/h. En los estudios clínicos con administración subcutánea repetida durante 12 semanas, se observaron aumentos en la exposición proporcionales a la dosis con pautas terapéuticas de 140 mg y superiores. Se observó una acumulación de aproximadamente el doble o el triple en las concentraciones séricas mínimas ($C_{\text{mín}}$ (DE) 7,21 (6,6)) tras la administración de dosis de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes ($C_{\text{mín}}$ (DE) 11,2 (10,8)); las concentraciones séricas mínimas se acercaron a un estado estable tras 12 semanas de tratamiento.

No se observaron cambios dependientes del tiempo en las concentraciones séricas durante un período de 124 semanas.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Los datos de los estudios clínicos con evolocumab no revelaron una diferencia en la farmacocinética de

evolocumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes sin insuficiencia renal.

En un estudio clínico de 18 pacientes con función renal normal (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m², n = 6), con insuficiencia renal severa (eGFR de 15 a 29 ml/min/1,73 m², n = 6) o con enfermedad renal terminal (ERT) que recibían hemodiálisis (n = 6), la exposición a evolocumab libre, evaluada por medio de C_{máx} tras la administración de una sola dosis subcutánea de 140 mg, disminuyó un 30% en los pacientes con insuficiencia renal severa y un 45% en los pacientes con ERT que recibían hemodiálisis. La exposición, evaluada por medio de AUC_{último}, disminuyó aproximadamente un 24% en pacientes con insuficiencia renal severa y aproximadamente un 45% en pacientes con ERT que recibían hemodiálisis. Se desconoce el mecanismo exacto de las diferencias farmacocinéticas, sin embargo, variaciones en el peso corporal no pudieron explicar estas diferencias. Al interpretar los resultados, se deben considerar algunos factores, entre los que se incluyen el tamaño reducido de la muestra y la gran variabilidad interindividual. La farmacodinámica y la seguridad de evolocumab en pacientes con insuficiencia renal severa y ERT fueron similares a las de los pacientes con función renal normal, y no hubo diferencias clínicamente significativas en la reducción del LDL. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal severa o ERT que reciben hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se estudiaron dosis subcutáneas únicas de 140 mg de evolocumab en 8 pacientes con insuficiencia hepática leve, 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada y 8 sujetos sanos. Se observó que la exposición a evolocumab era entre un 40 y un 50% menor que en los sujetos sanos. No obstante, se observó que los niveles basales de PCSK9 y el grado y la evolución temporal de la neutralización de PCSK9 eran similares entre los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y los voluntarios sanos. Esto dió lugar a una evolución temporal y a un alcance similar en cuanto a la reducción absoluta del LDL. Evolocumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Peso corporal

El peso corporal fue una covariable significativa en el análisis farmacocinético de la población afectando a las concentraciones de evolocumab, sin embargo, no hubo impacto en la reducción del LDL. Tras la administración subcutánea repetida de 140 mg cada 2 semanas, las concentraciones en la semana 12 fueron un 147% mayores y un 70% menores en pacientes de 69 kg y 93 kg, respectivamente, que la de un paciente estándar de 81 kg. Se observó una menor influencia del peso corporal con dosis mensuales subcutáneas repetidas de 420 mg de evolocumab.

Otras poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos de la población sugieren que no es necesario ajustar la dosis en función de la edad, la raza o el sexo. La farmacocinética de evolocumab estaba influenciada por el peso corporal, pero no tenía ningún efecto notable en la reducción del LDL. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en función del peso corporal.

La farmacocinética de Repatha se evaluó en 103 pacientes pediátricos de entre ≥ 10 y < 18 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HAUSER-RCT). Luego de la administración subcutánea de 420 mg de Repatha una vez al mes, las concentraciones séricas mínimas medias (DE) fueron 22,4 (14,7) $\mu\text{g/ml}$, 64,9 (34,4) $\mu\text{g/ml}$ y 25,8 (19,2) $\mu\text{g/ml}$ en la semana 12, la semana 22 y la semana 24, respectivamente. La farmacocinética de Repatha se evaluó en 12 pacientes pediátricos de entre ≥ 10 y < 18 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HAUSER-OLE). Luego de la administración subcutánea de 420 mg de Repatha una vez al mes, las concentraciones séricas mínimas medias (DE) fueron de 20,3 (14,6) $\mu\text{g/ml}$ y 17,6 (28,6) $\mu\text{g/ml}$ en la semana 12 y la semana 80, respectivamente.

Datos de Seguridad Preclínicos

Evolocumab no fue carcinogénico en hámsters con exposiciones muy superiores a las de los pacientes que recibían evolocumab a dosis de 420 mg una vez al mes. No se ha evaluado el potencial mutagénico de evolocumab.

En hámsters y macacos con exposiciones muy superiores a las de los pacientes que recibían evolocumab a dosis de 420 mg una vez al mes, no se observaron efectos sobre la fertilidad de los machos ni de las hembras.

En macacos con exposiciones muy superiores a las de los pacientes que recibían evolocumab en dosis de 420 mg una vez al mes, no se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal ni post natal (hasta los 6 meses de edad).

A excepción de una Respuesta Dependiente de Anticuerpos de las células T en macacos inmunizados con hemocianina de lapa californiana (KLH, por sus siglas en inglés) después de 3 meses de tratamiento con evolocumab, no se observaron efectos adversos en hámsters (hasta los 3 meses) ni en macacos (hasta los 6 meses) con exposiciones muy superiores a las de los pacientes que recibían evolocumab en dosis de 420 mg una vez al mes. En estos estudios, el efecto farmacológico pretendido sobre la disminución del LDL y colesterol total en suero fue observado y fue reversible tras la interrupción del tratamiento.

No se observaron efectos adversos en combinación con rosuvastatina durante 3 meses en macacos con exposiciones muy superiores a las de los pacientes que recibían 420 mg de evolocumab una vez al mes. Las reducciones del LDL y colesterol total en suero eran más pronunciadas que las observadas anteriormente con evolocumab solo, y reversibles tras la interrupción del tratamiento.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Antes de iniciar el tratamiento con evolocumab, se deben excluir las causas secundarias de la hiperlipidemia o dislipidemia mixta (p. ej., el síndrome nefrótico y el hipotiroidismo).

Posología

Hipercolesterolemia Primaria y Dislipidemia Mixta (incluida la hipercolesterolemia familiar heterocigótica)

Pacientes adultos y pediátricos (a partir de 10 años de edad)

La dosis recomendada de evolocumab es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad

La dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la administración se puede ajustar a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica establecida en adultos

La dosis recomendada de evolocumab es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal; ver sección Propiedades Farmacocinéticas.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve; ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) o hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFho), ni en pacientes pediátricos con otros tipos de hiperlipidemias.

Método de Administración

Vía subcutánea.

Evolocumab se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se deben alternar las zonas de inyección y descartar aquellas donde la piel presente dolor a la palpación, esté amoratada, enrojecida o dura.

Evolocumab no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada

La dosis de 140 mg se debe administrar utilizando una única jeringa prellenada.

La dosis de 420 mg se debe administrar utilizando tres jeringas prellenadas administradas de forma consecutiva dentro de un intervalo de 30 minutos.

Repatha 140 mg solución inyectable en autoinyector prellenado

La dosis de 140 mg se debe administrar utilizando un único autoinyector prellenado.

La dosis de 420 mg se debe administrar utilizando tres autoinyectores prellenados administrados de forma consecutiva dentro de un intervalo de 30 minutos.

Repatha está diseñado para que el paciente se lo autoadministre después de recibir un entrenamiento adecuado. La administración de evolocumab también puede realizarla una persona que haya sido entrenada para administrar el medicamento.

Para un solo uso.

Para consultar las instrucciones de administración, ver sección Precauciones Especiales de Eliminación y otras Manipulaciones y, las Instrucciones de Uso que se incluyen en el prospecto.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección Composición).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada se observó una reducción en la exposición total a evolocumab que puede dar lugar a una disminución del efecto sobre la reducción de los niveles de LDL. Por lo tanto, en estos pacientes se debe garantizar un estrecho seguimiento.

Pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh) no han sido estudiados (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). Evolocumab se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho Natural

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada

El capuchón de la aguja de la jeringa de vidrio prellenada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas graves.

Repatha 140 mg solución inyectable en autoinyector prellenado

El capuchón de la aguja del autoinyector prellenado está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas graves.

Contenido de Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis; es decir, esencialmente “exento de sodio”.

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La interacción farmacocinética entre las estatinas y evolocumab se evaluó en los estudios clínicos. Se observó un aumento de aproximadamente el 20% en el clearance de evolocumab en pacientes con administración concomitante de estatinas. Este aumento del clearance en cierta medida se debe al aumento por parte de las estatinas de la concentración de Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina Tipo 9 (PCSK9), que no afectó negativamente al efecto farmacodinámico de evolocumab sobre los lípidos. No es necesario ajustar la dosis de estatinas cuando se utilizan en combinación con evolocumab.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre evolocumab y medicamentos hipolipemiantes distintos de las estatinas y la ezetimibe.

Fertilidad, Embarazo Y Lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Repatha en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección Datos de Seguridad Preclínicos).

No se debe utilizar Repatha durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con evolocumab.

Lactancia

Se desconoce si evolocumab se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños alimentados mediante lactancia materna.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia materna o interrumpir/no iniciar el tratamiento con Repatha tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos relativos al efecto de evolocumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto sobre las variables de fertilidad a niveles de exposición del área bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC) muy superiores a los de los pacientes que reciben dosis de evolocumab de 420 mg una vez al mes (ver sección Datos de Seguridad Preclínicos).

Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir Y Utilizar Máquinas

La influencia de Repatha sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del Perfil de Seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con las dosis recomendadas son nasofaringitis (7,4%), infección del tracto respiratorio superior (4,6%), dolor de espalda (4,4%), artralgia (3,9%), gripe (3,2%) y reacciones en el lugar de la inyección (2,2%). El perfil de seguridad de la población con hipercolesterolemia familiar homocigótica coincidía con el que presentaba la población con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos pivotaes controlados y de notificación espontánea se muestran en la Tabla 10, que aparece a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 10. Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gripe	Frecuente
	Nasofaringitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
	Erupción cutánea	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuente
	Artralgia	Frecuente
	Mialgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección ¹	Frecuente
	Enfermedad de tipo gripal	Poco frecuente

¹ Ver la sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El perfil de seguridad fue consistente entre los sujetos con un valor de LDL tras el nivel basal < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) o < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) comparados con los sujetos con un valor más alto de LDL tras el nivel basal (≥ 40 mg/dl [1,03 mmol/l]), con una mediana (Q1, Q3) de exposición a Repatha de 84,2 (78,1; 89,8) meses en sujetos que continuaron con la administración de Repatha y 59,8 (52,8; 60,3) meses en sujetos con administración de placebo que se cambiaron a Repatha en un estudio de extensión abierto.

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

Reacciones en el Lugar de la Inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección más frecuentes fueron hematoma, eritema, hemorragia, dolor en el lugar de la inyección e hinchazón.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Repatha en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y homocigótica. Para evaluar los efectos de Repatha, se realizó un estudio clínico en 158 pacientes pediátricos de entre ≥ 10 y < 18 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. No se identificaron nuevos problemas de seguridad y los datos de seguridad en esta población pediátrica fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido del producto en adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Veintiséis pacientes pediátricos que presentaban hipercolesterolemia familiar homocigótica recibieron un tratamiento con Repatha en los estudios clínicos realizados en pacientes de entre ≥ 10 y < 18 años. No se observó ninguna diferencia en la seguridad entre los pacientes adolescentes y los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Población de edad avanzada

De los 18.546 pacientes tratados con evolocumab en los estudios clínicos doble ciego, 7.656 (41,3%) tenían ≥ 65 años y 1.500 (8,1%) ≥ 75 años. En general, no se observaron diferencias en la seguridad ni la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos, el 0,3% de los pacientes (48 de 17.992 pacientes) tratados con al menos una dosis de evolocumab dieron positivo en el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes cuyo suero dió positivo para anticuerpos de unión se analizaron para anticuerpos neutralizantes y ninguno de ellos dió positivo. La presencia de anticuerpos de unión antievolocumab no afectó al perfil farmacocinético, ni a la respuesta clínica o a la seguridad de evolocumab.

No se detectó desarrollo de anticuerpos contra evolocumab en los estudios clínicos con pacientes pediátricos tratados con Repatha.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación en la página web de ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> o al teléfono “ANMAT Responde” 0800 333 1234.

SOBREDOSIS

No se observaron efectos adversos en estudios en animales con exposiciones hasta 300 veces superiores a las de los pacientes tratados con dosis de 420 mg de evolocumab una vez al mes.

No existe tratamiento específico para la sobredosis de evolocumab. En caso de sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento sintomático y establecer las medidas de apoyo necesarias.

En caso de sobredosis, diríjase al hospital más cercano o comuníquese con los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Alternativamente, otros centros de toxicología.

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

- Conservar refrigerado entre 2°C a 8°C en la caja original.
- Si se extrae de la heladera, Repatha deberá mantenerse a temperatura ambiente controlada (hasta 25°C) en la caja original y deberá utilizarse en un periodo de 30 días.
- Proteger Repatha de la luz directa y no exponer a temperaturas superiores a los 25°C.
- No congelar.
- No agitar.
- Mantenga Repatha y todos los medicamentos lejos del alcance de los niños.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

La solución se debe examinar antes de su administración. No se debe inyectar la solución si contiene partículas o si está turbia o presenta algún cambio de color. Para evitar las molestias en el lugar de la inyección, dejar que el medicamento alcance la temperatura ambiente (hasta 25°C) antes de la inyección. Se debe inyectar todo el contenido.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

PRESENTACIÓN

La solución es entre transparente y opalescente, entre incolora y amarillenta, y está prácticamente libre de partículas.

Repatha se comercializa en envases conteniendo:

- Jeringa prellenada con 1 ml de solución de evolocumab 140 mg/ml, de un solo uso, de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable, en envases conteniendo una jeringa prellenada.
- Autoinyector prellenado con 1 ml de solución de evolocumab 140 mg/ml, de un solo uso, con una jeringa de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable, en envases conteniendo 1, 2 y 3 autoinyectores.

Puede que no todas las presentaciones estén siendo comercializadas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Elaborado por:

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6,
Juncos, PR 00777 Estados Unidos

Importado y Distribuido por:

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires
Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico

Especialidad Medicinal Autorizada Por El Ministerio De Salud - Certificado N°: 59.010

Fecha de la Última Revisión: 14 Septiembre 2023 (Disposición N° DI-2023-7554-APN-ANMAT#MS)