

## PROYECTO DE PROSPECTO

**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

Otros agentes modificadores de los lípidos. Código ATC: C10AX13

### PARTICULARIDADES CLÍNICAS

#### INDICACIONES

##### **Hipercolesterolemia Y Dislipidemia Mixta**

Repatha® está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, 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 Homocigótica**

Repatha® está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica 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 ensayos clínicos, Repatha® 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 Repatha® 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

## PROYECTO DE PROSPECTO

suero eran reversibles tras la interrupción del tratamiento con Repatha®. 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 lo que a la reducción media de LDL se refiere (media de las semanas 10 y 12) al provocar ambos una reducción de entre el 57 y el 72% respecto al valor basal en comparación con el placebo. El tratamiento con Repatha® 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 Repatha® logró una reducción de LDL de 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. Repatha® fue eficaz respecto al placebo y ezetimiba 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, Repatha® 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 Repatha® 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 Repatha® en combinación con estatinas (rosuvastatina, simvastatina o atorvastatina). Repatha® se comparó con placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina, y con placebo y ezetimiba 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 ezetimiba 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 ezetimiba 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 y de 12 semanas de duración en el que participaron 329 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica en tratamiento con fármacos 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).

**PROYECTO DE PROSPECTO****Tabla 1.** Efectos del tratamiento con Repatha® 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 <sup>b</sup> (-75; -69)	-60 <sup>b</sup> (-63; -58)	-56 <sup>b</sup> (-58; -53)	-41 <sup>b</sup> (-43; -39)	-30 <sup>b</sup> (-35; -25)	-18 <sup>b</sup> (-23; -14)	6 <sup>b</sup> (4; 8)	-17 <sup>b</sup> (-22; -13)	3 <sup>b</sup> (1; 5)	-45 <sup>b</sup> (-47; -42)	-56 <sup>b</sup> (-59; -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 <sup>b</sup> (-73; -65)	-60 <sup>b</sup> (-63; -57)	-56 <sup>b</sup> (-58; -53)	-40 <sup>b</sup> (-42; -37)	-27 <sup>b</sup> (-31; -24)	-22 <sup>b</sup> (-28; -17)	8 <sup>b</sup> (6; 10)	-23 <sup>b</sup> (-28; -17)	5 <sup>b</sup> (3; 7)	-46 <sup>b</sup> (-48; -43)	-58 <sup>b</sup> (-60; -55)
RUTHERFORD-2 (HFHe)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 <sup>b</sup> (-67; -55)	-56 <sup>b</sup> (-61; -51)	-49 <sup>b</sup> (-54; -44)	-42 <sup>b</sup> (-46; -38)	-31 <sup>b</sup> (-38; -24)	-22 <sup>b</sup> (-29; -16)	8 <sup>b</sup> (4; 12)	-22 <sup>b</sup> (-29; -15)	7 <sup>a</sup> (3; 12)	-47 <sup>b</sup> (-51; -42)	-53 (-58; -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 <sup>b</sup> (-72; -61)	-60 <sup>b</sup> (-65; -55)	-55 <sup>b</sup> (-60; -50)	-44 <sup>b</sup> (-48; -40)	-31 <sup>b</sup> (-38; -24)	-16 <sup>b</sup> (-23; -8)	9 <sup>b</sup> (5; 14)	-17 <sup>b</sup> (-24; -9)	5 <sup>a</sup> (1; 9)	-49 <sup>b</sup> (-54; -44)	-56 <sup>b</sup> (-61; -50)

Leyenda: Q2W = una vez cada 2 semanas, QM = una vez al mes, HDM = Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, HFHe = Hipercolesterolemia familiar heterocigótica, <sup>a</sup> valor de p < 0,05 en comparación con placebo. <sup>b</sup> 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 ezetimiba y de 12 semanas de duración en el que participaron 307 pacientes intolerantes a las estatinas o incapaces de tolerar una dosis eficaz de una estatina. Repatha® redujo significativamente el LDL en comparación con ezetimiba (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 ezetimiba (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 ezetimiba 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 ezetimiba (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 ezetimiba (p < 0,001) (ver tabla 2).

## PROYECTO DE PROSPECTO

**Tabla 2.** Efectos del tratamiento con Repatha® en comparación con ezetimiba 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 <sup>c</sup> (-50; -37)	-34 <sup>c</sup> (-39; -30)	-34 <sup>c</sup> (-38; -30)	-23 <sup>c</sup> (-26; -19)	-30 <sup>c</sup> (-35; -25)	-1 (-7; 5)	7 <sup>c</sup> (4; 10)	-2 (-9; 5)	7 <sup>c</sup> (4; 9)	-27 <sup>c</sup> (-30; -23)	-38 <sup>c</sup> (-42; -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 <sup>c</sup> (-51; -40)	-39 <sup>c</sup> (-43; -34)	-40 <sup>c</sup> (-44; -36)	-25 <sup>c</sup> (-29; -22)	-33 <sup>c</sup> (-41; -26)	-7 (-20; 6)	8 <sup>c</sup> (5; 12)	-8 (-21; 5)	7 <sup>c</sup> (2; 11)	-30 <sup>c</sup> (-34; -26)	-42 <sup>c</sup> (-47; -38)
GAUSS-2 (intolerantes a estatinas)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 <sup>b</sup> (-44; -33)	-32 <sup>b</sup> (-36; -27)	-32 <sup>b</sup> (-37; -27)	-24 <sup>b</sup> (-28; -20)	-24 <sup>b</sup> (-31; -17)	-2 (-10; 7)	5 (1; 10)	-3 (-11; 6)	5 <sup>a</sup> (2; 9)	-27 <sup>b</sup> (-32; -23)	-35 <sup>b</sup> (-40; -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 <sup>b</sup> (-44; -35)	-35 <sup>b</sup> (-39; -31)	-35 <sup>b</sup> (-40; -30)	-26 <sup>b</sup> (-30; -23)	-25 <sup>b</sup> (-34; -17)	-4 (-13; 6)	6 (1; 10)	-6 (-17; 4)	3 (-1; 7)	-30 <sup>b</sup> (-35; -25)	-36 <sup>b</sup> (-42; -31)
MENDEL-2 (tratamiento en ausencia de estatinas)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 <sup>b</sup> (-44; -37)	-36 <sup>b</sup> (-39; -32)	-34 <sup>b</sup> (-37; -30)	-25 <sup>b</sup> (-28; -22)	-22 <sup>b</sup> (-29; -16)	-7 (-14; 1)	6 <sup>a</sup> (3; 9)	-9 (-16; -1)	3 (0; 6)	-29 <sup>b</sup> (-32; -26)	-35 <sup>b</sup> (-39; -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 <sup>b</sup> (-44; -37)	-35 <sup>b</sup> (-38; -33)	-35 <sup>b</sup> (-38; -31)	-25 <sup>b</sup> (-28; -23)	-20 <sup>b</sup> (-27; -13)	-10 (-19; -1)	4 (1; 7)	-9 (-18; 0)	4 <sup>a</sup> (1; 7)	-28 <sup>b</sup> (-31; -24)	-37 <sup>b</sup> (-41; -32)

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

*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 ezetimiba. 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 variaba 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 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) (tabla 3).

**PROYECTO DE PROSPECTO****Tabla 3.** Efectos del tratamiento con Repatha® 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 (%)	Apo A1 (%)	Relación CT/HDL %	Relación ApoB/ApoA1 %
DESCAR- TES	420 mg QM (N = 599 )	-59 <sup>b</sup> (-64; -55)	-50 <sup>b</sup> (-54; -46)	-44 <sup>b</sup> (-48; -41)	-33 <sup>b</sup> (-36; -31)	-22 <sup>b</sup> (-26; -19)	-29 <sup>b</sup> (-40; -18)	5 <sup>b</sup> (3; 8)	-12 <sup>b</sup> (-17; -6)	3 <sup>a</sup> (1; 5)	-37 <sup>b</sup> (-40; -34)	-46 <sup>b</sup> (-50; -43)

Leyenda: QM = una vez al mes, <sup>a</sup> valor nominal de  $p < 0,001$  en comparación con placebo, <sup>b</sup> 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 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 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 homocigótica. En total, en el estudio TAUSSIG se incluyeron 194 pacientes con hipercolesterolemia familiar grave (no-HFho) y 106 con hipercolesterolemia familiar homocigótica. 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® tuvo un efecto continuado, como lo demuestra la reducción del LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave (no HFho) (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).

## PROYECTO DE PROSPECTO

**Tabla 4.** Efecto de Repatha® 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 grave (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)

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 hipercolesterolemia familiar grave (no-HFho).

Aún no se ha establecido la seguridad a largo plazo, de los niveles muy reducidos y continuados de LDL (es decir, < 0,65 mmol/L [ $< 25$  mg/dL]). Los datos disponibles demuestran que no existen diferencias clínicamente significativas entre los perfiles de seguridad de los pacientes con niveles de LDL < 0,65 mmol/L y de los pacientes con niveles de LDL más altos; ver la sección Reacciones Adversas.

*Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica*

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 homocigótica 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 ( $p < 0,001$ ) (tabla 5). 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 homocigótica.

**Tabla 5.** Efectos del tratamiento con Repatha® en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica - 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 <sup>b</sup> (-45; -19)	-30 <sup>a</sup> (-42; -18)	-23 <sup>b</sup> (-35; -11)	-27 <sup>a</sup> (-38; -16)	-12 (-25; 2)	-44 (-128; 40)	-0,1 (-9; 9)	0,3 (-15; 16)	-26 <sup>a</sup> (-38; -14)	-28 <sup>a</sup> (-39; -17)

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

*Eficacia a largo plazo en la hipercolesterolemia familiar homocigótica*

En el estudio TAUSSIG, el uso a largo plazo de Repatha® tuvo un efecto continuado, como lo demuestra la reducción del LDL de entre aproximadamente el 20 % y el 30% en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica no sometidos a aféresis y de entre aproximadamente el 10 y el 30% en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica sometidos a aféresis (tabla 6). 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 homocigótica. Las reducciones del LDL y los cambios en los demás parámetros lipídicos en 14 pacientes adolescentes ( $\geq 12$  a  $< 18$  años) con hipercolesterolemia familiar homocigótica son comparables a los de la población global de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

## PROYECTO DE PROSPECTO

**Tabla 6.** Efecto de Repatha® en el LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica - 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.

*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 mm<sup>3</sup> [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.

*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 recibía tratamiento con estatinas de moderada o alta intensidad y al menos un tratamiento cardiovascular adicional como agentes antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de la 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 7); las curvas de Kaplan-Meier para las variables principal y secundaria clave compuestas se separaron aproximadamente

**PROYECTO DE PROSPECTO**

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 ezetimiba 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 7.** Efecto de Repatha® en los eventos cardiovasculares mayores

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

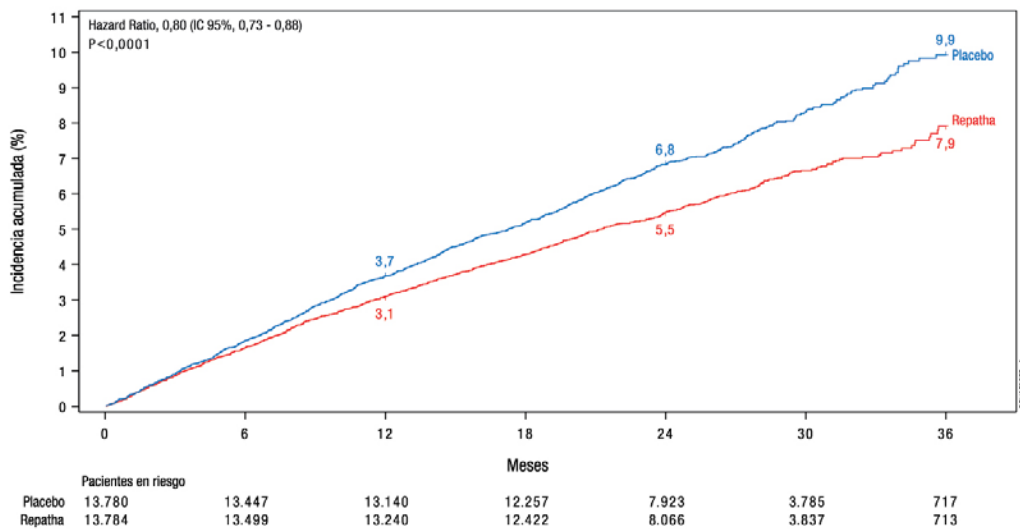
<sup>a</sup> Basado en un modelo de Cox estratificado según los factores de estratificación en la aleatorización recogidos vía IVRS.

<sup>b</sup> Test de rango logarítmico bilateral estratificado según los factores de estratificación en la aleatorización recogidos vía IVRS.

<sup>c</sup> Significación nominal.

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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**Población pediátrica**

Los datos disponibles sobre el uso de Repatha® en la población pediátrica son limitados. En los ensayos clínicos se incluyeron catorce pacientes adolescentes con edades entre  $\geq 12$  y  $< 18$  que sufrían hipercolesterolemia familiar homocigótica. No se han observado diferencias generales en la seguridad ni la



## PROYECTO DE PROSPECTO

eficacia entre los pacientes adolescentes y los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Ver sección Posología y Forma de Administración por información sobre el uso en la población pediátrica.

### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

#### *Absorción y distribución*

Tras la administración de una dosis subcutánea única de 140 mg o 420 mg de Repatha® 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  $C_{m\acute{a}x}$  media (DE) de 13,0 (10,4)  $\mu\text{g/mL}$  y una  $AUC_{\acute{u}ltimo}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  media (DE) de 46,0 (17,2)  $\mu\text{g/mL}$  y una  $AUC_{\acute{u}ltimo}$  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 Repatha®, 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*

Repatha® 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 semivida 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  $AUC_{\acute{u}ltimo}$  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 ( $C_{m\acute{i}n}$  (DE) 7,21 (6,6)) tras la administración de dosis de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes ( $C_{m\acute{i}n}$  (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 leve a moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos integrados de los ensayos clínicos con Repatha® no reveló una diferencia en la farmacocinética de evolocumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes sin insuficiencia renal. La experiencia de Repatha® en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

#### *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 Repatha® en 8 pacientes con insuficiencia hepática leve, 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada y 8 sujetos sanos. Se observó que la exposición a

## PROYECTO DE PROSPECTO

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. Repatha® 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.

## 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 embrionario ni posnatal (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 Repatha®, 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 en Adultos*

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

#### *Hipercolesterolemia Familiar Homocigótica en adultos y adolescentes a partir de 12 años*

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

## PROYECTO DE PROSPECTO

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

### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada; ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso para los pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *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.

### *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*

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

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha® en niños menores de 18 años en la indicación para hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta. No se dispone de datos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha® en niños menores de 12 años en la indicación para hipercolesterolemia familiar homocigótica. No se dispone de datos.

### **Método de Administración**

Vía subcutánea.

Repatha® 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. Repatha® 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 pensado para que el paciente se lo autoadministre después de recibir un entrenamiento adecuado. La administración de Repatha® 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 envase.

## PROYECTO DE PROSPECTO

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

#### **Insuficiencia Renal**

La experiencia del uso de Repatha® en pacientes con insuficiencia renal grave (definida como eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) es limitada (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). Repatha® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### **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.

No se ha estudiado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh-C) (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). Repatha® 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 precargada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

*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.

#### **Contenido de Sodio**

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

#### **Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Repatha®.

La interacción farmacocinética entre las estatinas y evolocumab se evaluó en los ensayos clínicos de Repatha®. 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 Repatha®.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre Repatha® y fármacos hipolipemiantes distintos de las estatinas y la ezetimiba.

#### **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.

**PROYECTO DE PROSPECTO**

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*

Se desconoce la influencia de Repatha® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS***Resumen del Perfil de Seguridad*

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos pivotaes, con las dosis recomendadas, fueron 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.

*Tabla de Reacciones Adversas*

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos pivotaes controlados y de notificación espontánea se muestran en la tabla 8, 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 8.** Reacciones adversas con Repatha®

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 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
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección <sup>1</sup>	Frecuente
	Enfermedad de tipo gripal	Poco frecuente

<sup>1</sup> Ver la sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*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

La experiencia con Repatha® en pacientes pediátricos es limitada. En los estudios clínicos se incluyeron catorce pacientes con edades entre  $\geq 12$  y  $< 18$  que sufrían hipercolesterolemia familiar homocigótica. No se observó ninguna diferencia en la seguridad entre los pacientes adolescentes y los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

## PROYECTO DE PROSPECTO

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha® en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.

### Población de edad avanzada

De los 18.546 pacientes tratados con Repatha® en los estudios clínicos doble ciego, 7.656 (41,3%) tenían  $\geq 65$  años y 1.500 (8,1%)  $\geq 75$  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 Repatha® 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 anti-evolocumab no afectó al perfil farmacocinético, ni a la respuesta clínica o a la seguridad de 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 Repatha® de 420 mg una vez al mes.

No existe tratamiento específico para la sobredosis de Repatha®. 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.

## **PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**

La solución se debe examinar antes de su administración. No inyecte 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, deje que el medicamento alcance la temperatura ambiente (hasta 25°C) antes de la inyección. Inyecte 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**

Solución estéril, sin conservantes, clara a opalescente; incolora a amarillenta, prácticamente libre de partículas.

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada de vidrio y del autoinyector (AI) está compuesta de caucho natural seco (un derivado de látex).

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 1 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.**

### **Mantener Fuera Del Alcance De Los Niños.**

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  
Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico

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

Fecha de la última revisión: 31 Julio 2020 (Disposición ANMAT N° DI-2020-5702-APN-ANMAT#MS)