

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada
Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada
Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 140 mg de evolocumab en 1 ml de solución.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 140 mg de evolocumab en 1 ml de solución.

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

Cada cartucho contiene 420 mg de evolocumab en 3,5 ml de solución (120 mg/ml).

Repatha es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en células ováricas de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución inyectable (inyectable) en pluma precargada (SureClick).

Solución inyectable (inyectable) (minidosificador automático).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta

Repatha está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, y en pacientes pediátricos a partir de 10 años 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 C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien
- 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 pacientes pediátricos a partir de 10 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, ictus o enfermedad arterial periférica) para reducir el riesgo cardiovascular disminuyendo los niveles de C-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 ensayos respecto a los efectos sobre el C-LDL, los eventos cardiovasculares y las poblaciones estudiadas, ver sección 5.1.

4.2 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 (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica)

Adultos y pacientes pediátricos (a partir de 10 años)

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 homocigótica en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 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 al alza 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 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve; ver sección 4.4 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 con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) o hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFho), ni en pacientes pediátricos con otros tipos de hiperlipidemias.

Forma 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 precargada

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

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

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

La dosis de 140 mg se debe administrar utilizando una única pluma precargada.

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

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

La dosis de 420 mg se debe administrar utilizando un único cartucho con el minidosificador automático.

Repatha está pensado para que el paciente se lo autoadministre después de recibir una formación adecuada. La administración de evolocumab también puede realizarla una persona que haya sido formada para administrar el medicamento.

Para un solo uso.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 C-LDL. Por lo tanto, en estos pacientes se debe garantizar un estrecho seguimiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no se han estudiado (ver sección 5.2). Evolocumab se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho natural

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada

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 graves.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

El capuchón de la aguja de la pluma precargada 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 de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 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 ensayos clínicos. Se observó un aumento de aproximadamente el 20% en el aclaramiento de evolocumab en pacientes con administración concomitante de estatinas. Este aumento del aclaramiento 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 ezetimiba.

4.6 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 5.3).

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 5.3).

4.7 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.

4.8 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.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos pivotaes controlados y de notificación espontánea se muestran en la tabla 1, que aparece a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas 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 1. Reacciones adversas

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

¹ 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

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y homocigótica. Para evaluar los efectos de Repatha se realizó un ensayo 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 con hipercolesterolemia familiar homocigótica han sido tratados con Repatha en estudios clínicos realizados con pacientes de

entre ≥ 10 y < 18 años. No se observó ninguna diferencia en la seguridad entre los pacientes pediátricos 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 dio positivo para anticuerpos de unión se analizaron para anticuerpos neutralizantes y ninguno de ellos dio 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 antievolocumab en ensayos clínicos con pacientes pediátricos tratados con Repatha.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No se observaron efectos adversos en estudios en animales con exposiciones hasta 300 veces superiores a las de los pacientes tratados con 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, otros agentes modificadores de los lípidos, código ATC: C10AX13

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 (C-LDL) en suero.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos, evolocumab redujo el PCSK9 libre, el C-LDL, el CT, la ApoB, el C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1, el C-VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el C-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 C-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 C-LDL por encima del valor basal durante el periodo de lavado de evolocumab, lo que sugiere que los mecanismos compensatorios que aumentan la producción de PCSK9 y C-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 C-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 placebo. El tratamiento con evolocumab provocó una reducción similar de C-LDL tanto utilizado solo como en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

Eficacia clínica en la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta

Con evolocumab, la reducción de C-LDL de entre aproximadamente el 55 y el 75% se logró incluso 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 a 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, C-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 C-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 C-LDL $< 2,6$ mmol/l y hasta un 95% alcanzaron un nivel de C-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 fue 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 ezetimiba en el grupo de atorvastatina.

Repatha redujo significativamente el C-LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con 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 C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1, el C-VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el C-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 C-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 2 y 3).

RUTHERFORD-2 fue 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 C-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 C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1, el C-VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el C-HDL y la ApoA1 desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo ($p < 0,05$) (ver tabla 2).

Tabla 2. 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	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relación CT/C-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 fue 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 C-LDL en comparación con ezetimiba (p < 0,001). Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el C-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 ezetimiba (p < 0,001) (ver tabla 3).

Tratamiento en ausencia de estatinas

MENDEL-2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y ezetimiba y 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 C-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 C-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 3).

Tabla 3. Efectos del tratamiento con evolocumab 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	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relación CT/C-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)

Estudio	Pauta terapéutica	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relación CT/C-HDL %	Relación ApoB/ApoA1 %
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 ezetimiba, ^b valor de $p < 0,001$ en comparación con ezetimiba, ^c valor nominal de $p < 0,001$ en comparación con ezetimiba.

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

DESCARTES fue 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 C-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 C-LDL desde la semana 12 a la 52. La reducción del C-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 C-LDL y el riesgo cardiovascular que tenía el paciente.

Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1, el C-VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el C-HDL y la ApoA1 en la semana 52 en comparación con placebo ($p < 0,001$) (ver tabla 4).

Tabla 4. 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	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relación CT/C-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 fueron 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 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 C-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 C-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 C-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 C-LDL desde la semana 12 hasta la 104 del estudio de extensión abierto. Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1, el C-VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el C-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 C-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 fue un estudio de extensión, de 5 años de duración, abierto y multicéntrico para valorar 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 C-LDL y los niveles de PCSK9. El uso a largo plazo de Repatha tuvo un efecto continuado, como lo demuestra la reducción del C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave (no HFho) (ver tabla 5).

Los cambios en los demás parámetros lipídicos (CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-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 5. Efecto de evolocumab en el C-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)

Legenda: EA = extensión abierta, N (n) = número de pacientes evaluables (N) y pacientes con valores de C-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 C-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 C-LDL $< 0,65$ mmol/l y de los pacientes con niveles de C-LDL más altos; ver la sección 4.8.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos

HAUSER-RCT fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, con doble ciego y con grupos paralelos de 24 semanas de duración realizado con 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 incluidos se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir por vía subcutánea 420 mg de Repatha una vez al mes durante 24 semanas, o bien placebo.

La variable primaria de la eficacia de este ensayo fue el porcentaje de cambio en el C-LDL en la semana 24 con respecto al nivel basal. La diferencia entre Repatha y el placebo en el porcentaje medio de cambio en el C-LDL en la semana 24 con respecto al nivel basal fue del 38% (IC 95% 45%, 31%; $p < 0,0001$). La reducción de la media de mínimos cuadrados del error estándar (EE) ($p < 0,0001$) en el C-LDL en la semana 24 con respecto al nivel basal fue del 44% (2%) en el grupo de Repatha y del 6% (3%) en el grupo de placebo. La media absoluta de valores de C-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 C-LDL desde la primera evaluación tras el nivel basal, en la semana 12, que se mantuvieron durante todo el ensayo.

La variable secundaria de este ensayo fue la media del porcentaje de cambio en el C-LDL en las semanas 22 y 24 con respecto al nivel basal (donde la semana 22 representó el valor máximo y la semana 24 representó el valor mínimo del intervalo de dosificación una vez al mes por vía subcutánea), lo que proporciona información sobre el efecto del tratamiento con Repatha promediado en el tiempo durante todo el intervalo de dosis. La media de mínimos cuadrados de la diferencia del tratamiento entre Repatha y placebo en lo que respecta al cambio porcentual medio del C-LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 22 y 24 fue del 42% (IC 95% 48%, 36%; $p < 0,0001$). Para ver resultados adicionales, consulte la tabla 6.

Tabla 6. Efectos del tratamiento con Repatha en comparación con placebo en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 24 (% , IC 95%)

Estudio	Pauta terapéutica	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	Relación CT/C-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; C-LDL = colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; C-HDL = colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; ApoB = apolipoproteína B;

ApoA1 = apolipoproteína A1, CT = colesterol total

Todos los valores ajustados de $p < 0,0001$

N = número de pacientes aleatorizados y que recibieron dosis en el grupo completo de análisis.

HAUSER-OLE fue un ensayo abierto, de un solo grupo y multicéntrico de 80 semanas de duración en el que se administró Repatha a 150 pacientes pediátricos de 10 a 17 años con HFhe que procedían del ensayo 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 C-LDL calculados desde el nivel basal fueron: -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.

El cambio porcentual medio (EE) desde el nivel basal hasta la semana 80 en otros parámetros lipídicos fue: -32,1% (2,3%) C-no-HDL, -25,1% (2,3%) ApoB, -28,5% (2,0%) relación CT/C-HDL, -30,3% (2,2%) relación ApoB/ApoA1 y -24,9% (1,9%) CT.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica

TESLA fue 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 C-LDL y la ApoB en la semana 12 en

comparación con placebo ($p < 0,001$) (ver tabla 7). Los cambios observados en los demás parámetros lipídicos (CT, C-no-HDL, CT/C-HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto de la administración de Repatha en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Tabla 7. Efectos del tratamiento con evolocumab 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	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLD L (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Relación CT/C-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 homocigótica, 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 homocigótica

En el estudio TAUSSIG, el uso a largo plazo de Repatha tuvo un efecto continuado, como lo demuestra la reducción del C-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 (ver tabla 8). Los cambios en los demás parámetros lipídicos (CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-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 C-LDL y los cambios en los demás parámetros lipídicos en 14 pacientes adolescentes (≥ 12 a < 18 años) con hipercolesterolemia familiar homocigótica son comparables a los de la población global de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Tabla 8. Efecto de evolocumab en el C-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.

HAUSER-OLE fue un ensayo abierto, de un solo grupo y multicéntrico de 80 semanas de duración realizado con 12 sujetos con HFho para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de Repatha en la reducción del C-LDL en pacientes pediátricos de ≥ 10 a < 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) del C-LDL en el nivel basal fue de 398 (343; 475) mg/dl. El cambio porcentual en la mediana (Q1, Q3) del C-LDL en la semana 80 con respecto al nivel basal fue del -14% (-41; 4). Se observaron reducciones del C-LDL desde la primera evaluación

en la semana 12 y se mantuvieron durante todo el ensayo; el intervalo de la mediana de reducción fue de entre el 12% (-3; 32) y el 15% (-4; 39). Para ver resultados adicionales, consulte la tabla 9.

Tabla 9. Efectos del tratamiento con evolocumab en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica - cambio porcentual en la mediana (Q1, Q3) desde el nivel basal hasta la semana 80

Estudio	Pauta terapéutica	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	Relación CT/C-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); C-LDL = colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; C-HDL = colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; ApoB = apolipoproteína B; ApoA1 = apolipoproteína A1, CT = colesterol total
N = número 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 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 placa aterosclerótica coronaria

Los efectos de Repatha 420 mg una vez al mes sobre las placas ateroscleróticas coronarias fueron evaluados, mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 52 semanas de duración, que incluyó pacientes adultos que iniciaron tratamiento con dosis máximas toleradas de estatina dentro de los 7 días posteriores a un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). Para la variable primaria del cambio absoluto en el FCT mínimo (espesor de la capa fibrosa) en el mismo segmento de una arteria con respecto al valor basal, la media de mínimos cuadrados (MC) (IC del 95%) aumentó con respecto al valor basal en 42,7 µm (32,4; 53,1) en el grupo de Repatha y 21,5 µm (10,9; 32,1) en el grupo de placebo, es decir, 21,2 µm adicionales (4,7; 37,7) en comparación con el placebo ($p = 0,015$; diferencia del 38% [$p = 0,041$]). Los hallazgos secundarios notificados muestran diferencias derivadas del tratamiento entre las que se incluyen el cambio en la media del FCT mínimo (aumento de 32,5 µm [12,7; 52,4]; $p = 0,016$) y el 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 eventos cardiovasculares con Repatha (FOURIER) fue 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 ictus 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 enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueantes del receptor de angiotensina; la mediana (Q1, Q3) del nivel basal de C-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 1 factor de riesgo cardiovascular mayor o 2 menores; el 80% tenía hipertensión, el 36% tenía diabetes mellitus, y el 28% eran fumadores diarios. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a 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 C-LDL a lo largo del estudio, alcanzando una mediana de rangos de C-LDL de 0,8 a 0,9 mmol/l en cada evaluación; el 25% de los pacientes alcanzaron concentraciones de C-LDL por debajo de 0,5 mmol/l. A pesar de los niveles muy bajos de C-LDL alcanzados, no se observaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 4.8); las frecuencias de diabetes de nueva aparición y de eventos cognitivos fueron comparables en pacientes que alcanzaron niveles de C-LDL < 0,65 mmol/l y aquellos con niveles más altos de C-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, ictus, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable (ver tabla 10); las curvas de Kaplan-Meier para las variables primaria 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 ictus) se redujo de forma significativa en un 20%. El efecto del tratamiento fue consistente en todos los subgrupos (incluyendo edad, tipo de enfermedad, C-LDL basal, intensidad de la estatina basal, uso de ezetimiba y diabetes) y fue causado por una reducción del riesgo de infarto de miocardio, ictus 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 10. Efecto de evolocumab en los eventos cardiovasculares mayores

	Placebo (N = 13.780) n (%)	Evolocumab (N = 13.784) n (%)	Hazard ratio^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 ictus)	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 ^c
Ictus (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).

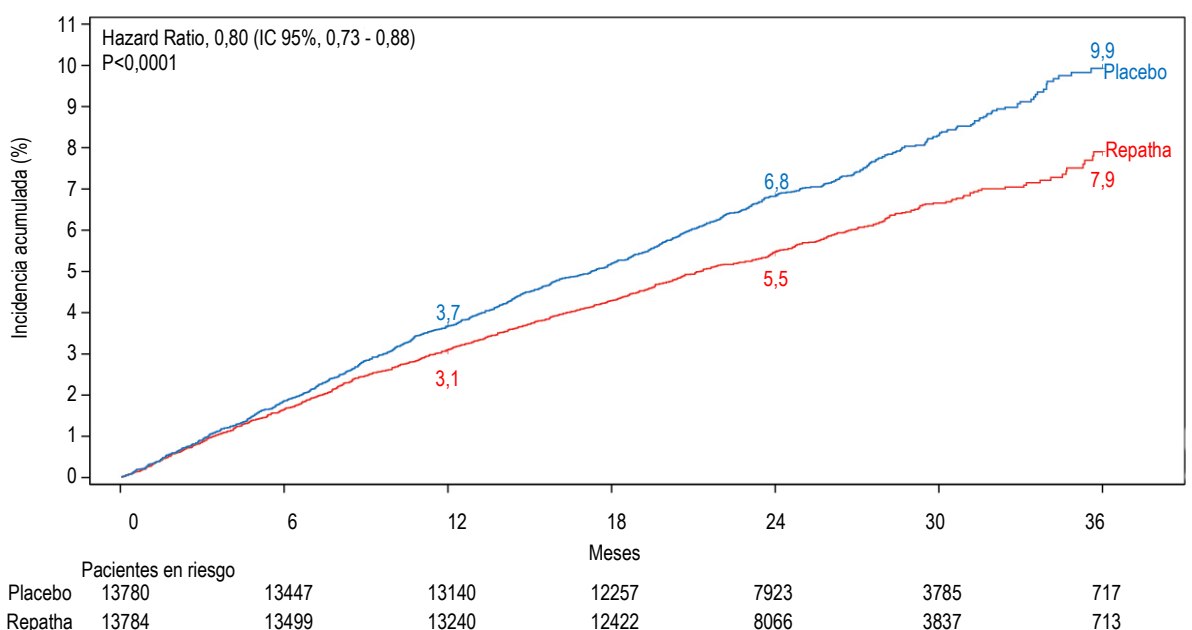
^b Test de rango logarítmico bilateral estratificado según los factores de estratificación en la aleatorización recogidos vía IVRS.

^c Significación nominal.

^d El efecto del tratamiento sobre el ictus fue debido a una reducción del riesgo del ictus isquémico; no hubo efecto sobre el ictus hemorrágico o el ictus 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 ictus); Kaplan-Meier a 3 años



Efectos del C-LDL durante la fase aguda del síndrome coronario agudo (SCA)

EVOPACS fue 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 según el centro de estudio y según la presencia de tratamiento estable con estatinas en las ≥ 4 semanas anteriores al reclutamiento. La mayoría de los pacientes (241 [78%]) no estaban recibiendo un tratamiento estable con estatinas en las ≥ 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 C-LDL desde el valor basal hasta la semana 8 en comparación con placebo ($p < 0,001$). La reducción media (DE) en el C-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 C-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 C-LDL de este estudio fueron consistentes con estudios previos en los que se añadió evolocumab a un tratamiento hipolipemiante estable, como demostraron los niveles de C-LDL en el brazo de 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.

5.2 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 $\text{AUC}_{\text{última}}$ 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 $\text{AUC}_{\text{última}}$ 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 aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Eliminación

Se calculó 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 $\text{AUC}_{\text{última}}$ 0,74 [IC 90% 0,29; 1,9]). El aumento de aproximadamente el 20% en el aclaramiento 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 calculó que, tras la administración de una dosis intravenosa única de 420 mg, el aclaramiento 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 ensayos 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 ensayo 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 grave (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 grave y un 45% en los pacientes con ERT que recibían hemodiálisis. La exposición, evaluada por medio de AUC_{última}, disminuyó aproximadamente un 24% en pacientes con insuficiencia renal grave y aproximadamente un 45% en pacientes con ERT que recibían hemodiálisis. Se desconoce el mecanismo exacto de las diferencias farmacocinéticas, que la variación de peso corporal no ha podido explicar. 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 grave y ERT fueron similares a las de los pacientes con función renal normal, por lo que no hubo diferencias clínicamente significativas en la reducción del C-LDL. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal grave 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 dio lugar a una evolución temporal y a un alcance similares en cuanto a la reducción absoluta del C-LDL. Evolocumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.4).

Peso corporal

El peso corporal fue una covariable significativa en el análisis farmacocinético de la población afectando a las concentraciones valle de evolocumab, sin embargo no hubo impacto en la reducción del C-LDL. Tras la administración subcutánea repetida de 140 mg cada 2 semanas, las concentraciones valle 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 C-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). Tras la administración por vía subcutánea de 420 mg de Repatha una vez al mes, las medias (DE) de concentración sérica mínima fueron de 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 las semanas 12, 22 y 24, respectivamente. La farmacocinética de Repatha se evaluó en 12 pacientes pediátricos de entre ≥ 10 y < 18 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HAUSER-OLE). Tras la administración por vía subcutánea de 420 mg de Repatha una vez al mes, las medias (DE) de concentración sérica mínima fueron de 20,3 (14,6) $\mu\text{g/ml}$ y 17,6 (28,6) $\mu\text{g/ml}$ en las semanas 12 y 80, respectivamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Evolocumab no fue carcinogénico en hámsteres 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 hámsteres 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 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 (KLH, por sus siglas en inglés) después de 3 meses de tratamiento con evolocumab, no se observaron efectos adversos en hámsteres (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 C-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 C-LDL y colesterol total en suero eran más pronunciadas que las observadas anteriormente con evolocumab solo, y reversibles tras la interrupción del tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Prolina
Ácido acético glacial
Polisorbato 80
Hidróxido sódico (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada

3 años.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

3 años.

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

2 años.

Si se saca de la nevera, Repatha se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) en el envase original y se debe utilizar en el plazo de 1 mes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 1 ml en una jeringa precargada de un solo uso fabricada con vidrio de tipo I, con una aguja de acero inoxidable del calibre 27 G.

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex; ver sección 4.4).

Tamaño de envase de una jeringa precargada.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 1 ml en una pluma precargada de un solo uso fabricada con vidrio de tipo I, con una aguja de acero inoxidable del calibre 27 G.

El capuchón de la aguja de la pluma precargada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex; ver sección 4.4).

Tamaños de envase de una, dos o tres plumas precargadas o envases múltiples que contienen 6 (3 envases de 2) plumas precargadas.

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

Solución de 3,5 ml en un cartucho de un solo uso fabricado con polímero cíclico de olefina con septo y pistón de elastómero como materiales en contacto con el medicamento, y tapón de resina. El cartucho precargado está ensamblado con un dispositivo telescópico de rosca. El cartucho ensamblado está embalado junto con el dispositivo de administración. El recorrido por donde pasa el fluido en el dispositivo de administración está fabricado con acero inoxidable y cloruro de polivinilo no-DEHP, con una aguja de acero inoxidable del calibre 29 G. El dispositivo de administración contiene pilas de óxido de plata y zinc e incluye un parche adhesivo fabricado con cinta de poliéster y un adhesivo de acrilato. El dispositivo de administración está diseñado para ser utilizado exclusivamente con el cartucho precargado ensamblado de 3,5 ml que se suministra.

Tamaños de envase de un cartucho/minidosisador automático o envase múltiple de tres (3x1) cartuchos/minidosisadores automáticos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/15/1016/001 – 1 jeringa precargada

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/15/1016/002 - 1 pluma precargada

EU/1/15/1016/003 - 2 plumas precargadas

EU/1/15/1016/004 - 3 plumas precargadas

EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) plumas precargadas (envase múltiple)

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

EU/1/15/1016/006 – 1 cartucho embalado junto con un minidosificador automático

EU/1/15/1016/007 – 3 (3x1) cartuchos embalados junto con minidosificadores automáticos (envase múltiple)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 julio 2015

Fecha de la última renovación: 14 abril 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Con receta médica. Dispensación hospitalaria.

Financiado en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas, pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas, pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como C-LDL superior a 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas y en cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo C-LDL sea superior a 100 mg/dl.

PRESENTACIONES Y PRECIOS:

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada (envase 1 pluma): PVL: 206,07 €; PVP: 256,98 €; PVP (IVA): 267,26 €;

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada (envase 2 plumas): PVL: 412,15 €; PVP: 463,06 €; PVP (IVA): 481,58 €