

Programa de Educação Continuada

Pacientes de alto risco
que necessitam
de reduções intensas de LDL

Paciente com síndrome coronariana aguda

Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:

AMGEN[®]

Cardiovascular



Um dos objetivos do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia é contribuir na atualização científica em relação aos casos práticos que os médicos vivenciam diariamente, desenvolvendo materiais e serviços.

Nesta edição, o médico confirma seu conhecimento e experiência através das orientações atuais de novos procedimentos e temas que permitem a troca de informações entre os especialistas da área.

Diretoria

Diretoria do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente – **Dr. André Arpad Faludi**

Vice-presidente - **Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar**

Diretor Científico – **Dr. José Francisco Kerr Saraiva**

Diretor Financeiro - **Dr. Henrique Tria Bianco**

Diretora Administrativa - **Dra. Ana Paula Marte Chacra**

Pacientes de alto risco que necessitam de reduções intensas de LDL

Paciente com síndrome coronariana aguda

ANDRÉ ARPAD FALUDI (CRM 38846)

Chefe da Seção Médica de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Presidente do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (biênio 2016-2017)

Caso clínico

Masculino, 62 anos, branco, natural de Recife (PE), comerciante.

Q.D.

Paciente assintomático quando, há 90 dias, foi acometido por quadro de dor retroesternal em aperto, de forte intensidade, com irradiação para o dorso e braço esquerdo. Na ocasião, foi internado com quadro de infarto agudo do miocárdio.

Antecedentes pessoais

Tabagista de 20 cigarros/dia desde os 17 anos de idade, tendo parado quando teve o infarto; nega ingestão de bebidas alcoólicas; sedentário; antecedentes de hipercolesterolemia e pré-diabetes sem tratamento regular; nega hipertensão arterial.

Hábitos alimentares

Não fazia nenhuma restrição alimentar. Há 3 meses, reduziu muito a ingestão de alimentos gordurosos e açúcar.

Antecedentes familiares

Mãe era hipertensa e teve morte súbita aos 55 anos de idade; pai faleceu aos 30 anos de idade, vítima de atropelamento; seu único irmão foi submetido a revascularização miocárdica aos 48 anos de idade.

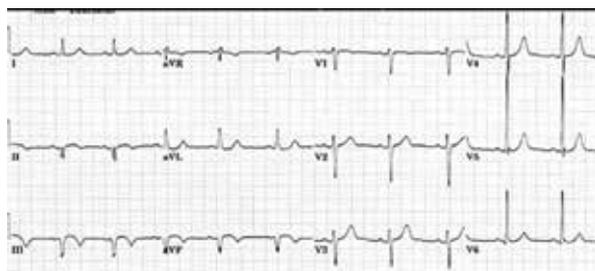
Exame clínico

BEG. Altura = 1,68 m; peso = 82 Kg; IMC = 29.1 Kg/m²; Circunferência abdominal = 105 cm; Pele normal; Pulsos palpáveis e simétricos, sem sopros arteriais. PA = 125 X 85 mmHg, RCR, FC = 72 bpm. Ausculta cardíaca e pulmonar - normais. Abdome - sem visceromegalias. MMII - sem edema, pulsos normais.

Medicamentos

Ácido acetilsalicílico 100 mg/dia
Metoprolol 50 mg/dia
Rosuvastatina 40 mg/dia
Ezetimiba 10 mg/dia

ECG



Exames

Glicose	136 mg/dL	TGP	25U/L
HbA1c	6,6%	TGO	27 U/L
Colesterol	184 mg/dL	Creatinina	1,0 mg/dL
Triglicérides	140 mg/dL	TSH	2,1 mU/L (normal até 4,0)
HDL-colesterol	44 mg/dL	T4 livre	1,2 ng/dL (normal de 0,7 a 1,8)
LDL-colesterol	112 mg/dL	CPK	47 U/L
Lp(a)	55 mg/dL	Ácido úrico	3,8 mg/dL

Conduta

As diretrizes definem que a intensidade do tratamento da hipercolesterolemia deve ser baseada na estratificação do risco cardiovascular de cada indivíduo,

cabendo aos com mais alto risco as intervenções mais agressivas, com metas mais rigorosas¹. Assim, este paciente com antecedentes de infarto agudo do miocárdio e diabetes tipo 2 é considerado de risco muito alto, tendo, portanto, meta de LDL-colesterol < 70 mg/dL.

Foi associado:

- Metformina de liberação lenta - 2,0 gr/dia
- Evolocumabe 140 mg subcutâneo de 2/2 semanas.

Paciente retornou em consulta após três meses, assintomático e em uso regular dos medicamentos prescritos. Relatava também estar realizando dieta sem açúcar e pobre em gordura saturada. Praticava caminhadas cinco vezes/semana, com duração aproximada de 45 minutos.

Neste período, apresentou perda de 4 Kg e redução da cintura abdominal para 101 cm.

Laboratório

Glicose	102 mg/dL	TGP	23 U/L
HbA1c	6,1%	TGO	31 U/L
Colesterol	115 mg/dL	Creatinina	1,1 mg/dL
Triglicérides	130 mg/dL	TSH	1,9 mU/L (normal até 4,0)
HDL-colesterol	43 mg/dL	T4 livre	1,1 ng/dL (normal de 0,7 a 1,8)
LDL-colesterol	46 mg/dL	CPK	58 U/L
Lp(a)	36 mg/dL	Ácido úrico	3,7 mg/dL

Discussão

A introdução das estatinas no arsenal terapêutico da hipercolesterolemia modificou substancialmente a história natural da doença aterosclerótica, a ponto de, nos dias atuais, as estatinas constituírem fármacos de primeira linha na prevenção primária e secundária da doença aterosclerótica.

Metanálise que incluiu mais de 90.000 participantes em 14 estudos randomizados² com estatinas (*Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators*) demonstrou que a redução média de 1 mmol/L (38,7 mg/dL) nos níveis de LDL-colesterol (LDL-C) produz redução consistente de 23% no risco de evento coronariano maior [morte coronária, infarto do miocárdio (IM) não fatal, internação cardíaca, revascularização miocárdica (RM) ou acidente vascular cerebral (AVC)] em 5 anos. Ao mesmo tempo, esta metanálise demonstrou que reduções mais agressivas de LDL-C (2 a 3 mmol/L) reduziam ainda mais os eventos cardiovasculares, ao redor de 40 a 50%.

Neste contexto, existem fortes evidências de que a terapia agressiva com altas doses de estatinas ou uso de estatinas mais potentes com reduções mais expressivas das lipoproteínas aterogênicas reduz significativamente mais os eventos cardiovasculares quando comparada à utilização de doses habituais de estatinas (Figura 1)³.

Subanálise do estudo PROVE-IT⁴ comparou a terapia intensiva com atorvastatina 80 mg/dia com terapia moderada com pravastatina 40 mg/dia em pacientes após síndrome coronária aguda. Os doentes tratados com atorvastatina foram divididos pelos valores de LDL-C após quatro meses de tratamento: > 100 mg/dL (valor de referência), > 80 a 100 mg/dL, > 60 a 80 mg/dL, > 40 a 60 mg/dL e < 40 mg/dL (Figura 2). O grupo de pacientes que atingiu LDL-C < 40 mg/dL e > 40 a 60 mg/dL apresentou significativamente menos eventos

cardiovasculares (morte, infarto, acidente vascular cerebral, isquemia recorrente, necessidade de revascularização) sem diferenças significativas nos parâmetros de segurança, incluindo músculo, fígado, anormalidades da retina, hemorragia intracraniana ou morte (Tabela 1) quando se comparou os indivíduos que atingiram níveis de LDL-C muito baixo (≤ 40 mg/dL) com o grupo com de LDL-C entre 80 e 100 mg/dL.

O estudo IMPROVE-IT⁵ foi desenhado para avaliar se a combinação de ezetimiba + sinvastatina, ao promover

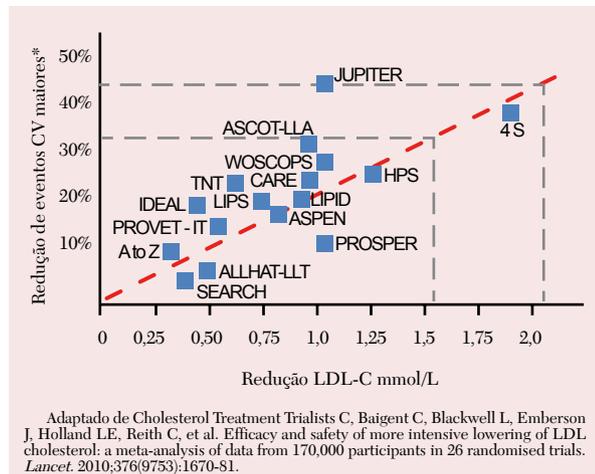


Figura 1. Correlação entre redução absoluta no LDL-C e redução relativa nos eventos CV dos estudos clínicos randomizados*³. *Definido como morte coronária, IM não fatal e internação cardíaca com RM ou AVC.

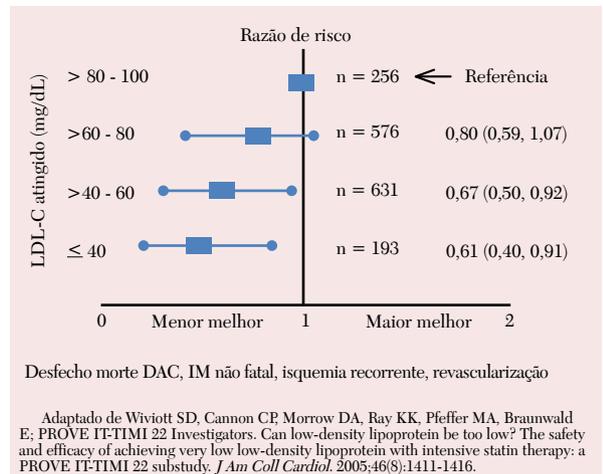


Figura 2. Razão de risco dos desfechos primários comparado com o LDL-C atingido < 100 mg/dL - subestudo PROVE-IT (TIMI 22)*⁴. *Ajustado para idade, sexo, LDL-C basal, DM, infarto prévio.

Medidas de segurança	LDL-C atingido (mg/dL)				p Tendência
	>80-100	>60-80	>40-60	≤40	
Efeitos adversos (EA) musculares					
Mialgia	6,4	4,3	6,2	5,7	0,75
Miosite	0,4	0,6	0,6	0	0,64
CK>3xLSN	2,3	0,7	1,9	1,0	0,18
CK>10xLSN	0	0	0,3	0	0,45
Rabdomiólise	0	0	0	0	1,0
Efeitos adversos hepáticos					
ALT> 3xLSN	3,2	3,0	3,2	2,6	0,98
Descontinuação do fármaco	2,0	2,6	2,4	1,6	0,83
Outros					
AVC hemorrágico	0,4	0,2	0	0	0,12
Efeito adverso na retina	0,4	0,9	0	0	0,48
Suicídio/morte traumática	0	0	0	0	1,0
Descontinuação fármaco por qualquer EA	10,2	9,4	9,8	9,8	0,99
Medidas e eficácia					
Morte	1,1	1,4	0,5	0,5	0,59
Morte DAC	0,5	0,5	0,0	0,0	0,06
Infarto do Miocárdio	1,0	0,7	0,6	0,6	0,009
QQ AVC	0,8	0,9	1,6	1,6	0,32
Composto Primário	26,1	22,2	20,4	20,4	0,10

Tabela 1. LDL baixo e eventos adversos estudo PROVE-IT⁴. Tabela adaptada de Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1411-1416.

uma redução mais agressiva no LDL-C, promoveria um benefício adicional na redução de eventos cardiovasculares (CV) em pacientes com síndrome coronária aguda (SCA). Uma das hipóteses deste estudo foi tentar responder à pergunta “Quanto mais baixo o LDL-C melhor?” A redução do LDL-C de 70 mg/dL para níveis ainda mais baixos (<55 mg/dL) promoveria um benefício adicional na redução do risco CV?

Após um ano de seguimento, o grupo que recebeu terapia combinada experimentou redução do LDL-C de 24% (LDL-C de 69,5 versus 53,7 mg/dL) quando comparado ao tratamento com sinvastatina isolada. O grupo com terapia combinada apresentou redução do risco de desfechos primários como morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, angina instável documentada que necessitou hospitalização, revascularização coronária (≥30 dias) ou AVC em 6,4% (p=0.016). Os maiores benefícios ocorreram no grupo com mais de 65 anos de idade e portadores de diabetes. Vale ressaltar que esses benefícios não foram acompanhados de aumento de reações adversas musculares, hepáticas ou aumento da incidência de câncer⁵.

Estes dados sugerem fortemente que portadores de síndrome coronária aguda poderiam se beneficiar ainda mais com reduções mais agressivas do LDL-C, com metas menores que 50 mg/dL, como é o caso deste paciente, reduzindo, com isso, o risco residual. Este paciente já faz uso de estatina potente em dose máxima associada à ezetimiba. Apesar disso, persiste fora da meta ideal de LDL-C.

Estudos com inibidores da PCSK9 (*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), nova classe de hipolipemiantes já aprovados nos EUA e Europa, como o evolocumabe, único aprovado no Brasil, têm demonstrado reduções dramáticas nas taxas de LDL-C, ao redor de 60%⁶.

O evolocumabe é indicado para pacientes com hipercolesterolemia e dislipidemia mista que apresentam alto risco cardiovascular. Fazem parte desta população adultos sob terapia máxima de estatina tolerada com hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou portadores de doença aterosclerótica clínica como, por exemplo, pacientes com história de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio, que necessitam de reduções mais intensas do LDL-C. É também indicado isoladamente ou em combinação com outras terapias hipolipemiantes para os pacientes intolerantes à estatina, para aqueles cuja estatina é contraindicada ou para adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar homozigótica⁷.

Na Figura 3, observam-se os efeitos do evolocumabe nas taxas de LDL-C durante seguimento médio de 48 semanas de um grupo com tratamento usual da hipercolesterolemia comparado ao tratamento usual associado ao inibidor da PCSK9⁸. Uma análise *post hoc* demonstrou redução significativa de eventos CV compostos (53%) representados por morte, infarto do miocárdio, angina instável ou insuficiência cardíaca crônica (ICC) necessitando hospitalização, acidente vascular cerebral ou isquemia cerebral transitória no grupo que recebeu o evolocumabe comparado ao grupo placebo, sendo que os benefícios já começaram em fases precoces do tratamento.

Sabe-se que a funcionalidade e o número de receptores de LDL (LDL-R) expressos na superfície dos hepatócitos constitui fator determinante dos níveis plasmáticos de LDL. O LDL circulante se liga aos LDL-R na superfície do hepatócito, libera seu conteúdo para o endossoma e, posteriormente, o receptor é reciclado de volta à superfície do hepatócito para captar mais partículas de LDL do plasma. Em condições normais, o LDL-R refaz este ciclo aproximadamente 150 vezes até que sejam degradadas⁹.

A PCSK9 é uma enzima que desempenha um papel importante no metabolismo lipídico, modulando a densidade de LDL-R¹⁰. Sintetizada no núcleo celular e secretada pelos hepatócitos, ela se liga aos LDL-R, ocasionando sua degradação. Estudos realizados em animais e mutações em seres humanos demonstraram que o ganho de função da PCSK9 ocasionava o aumento da degradação dos LDL-R com elevações dramáticas nas concentrações de LDL. Em contrapartida, mutações de perda de função da PCSK9 têm o efeito oposto: aumentam a densidade do LDL-R na superfície dos hepatócitos, com o conseqüente aumento da remoção de partículas de LDL e redução do LDL-C. Assim, a inibição da PCSK9 previne a ligação LDL-R ao PCSK9 e a subseqüente degradação lisossomal do LDL-R, aumentando a densidade do receptor na superfície do hepatócito e a depuração das partículas circulantes de LDL.

Dados de segurança de dois grandes estudos em fase 2 e 3 com evolocumabe realizados com um grande número de pacientes por um período de pelo menos dois anos de seguimento mostraram que pacientes que atingiram níveis de LDL-C muito baixo (<25 mg/dL) não tiveram qualquer aumento em eventos adversos (EA) clínicos e/ou laboratoriais comparados com aqueles com LDL-C maior ou do grupo controle (Tabela 2). Taxas elevadas

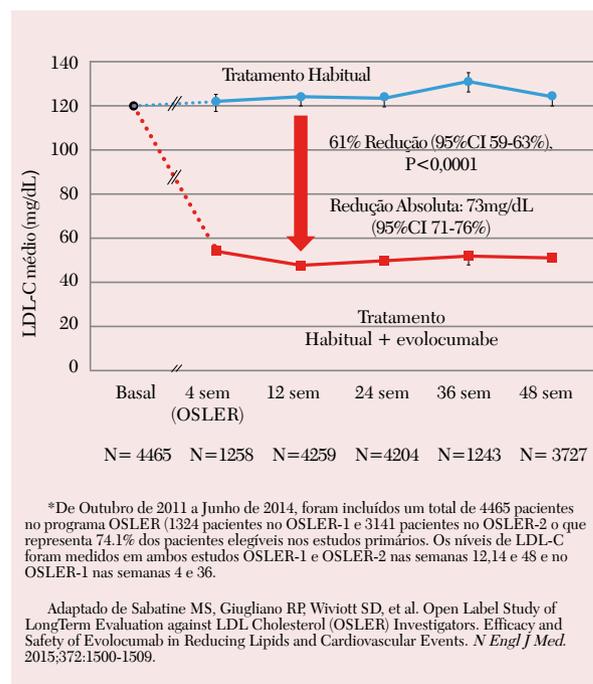


Figura 3. Comportamento do LDL-C no estudo OSLER com evolocumabe⁸.

	Pacientes com evolocumabe estratificado pelo LDL-C mínimo atingido				Todos com evolocumabe (n=2976)	Tratamento padrão (n=1489)
	<25 mg/dL (n=773)	25 a 40 mg/dL (n=759)	<40 mg/dL (n=1532)	≥40 mg/dL (n=1426)		
Eventos adversos (%)						
Qualquer	70,0	68,1	69,1	70,1	69,2	64,8
Grave	7,6	6,9	7,2	7,8	7,5	7,5
Muscular	4,9	7,1	6,0	6,9	6,4	6,0
Neurocognitivo	0,5	1,2	0,8	1,0	0,9	0,3
Resultados laboratoriais						
ALT/AST>3xLSN	0,9	0,8	0,8	1,3	1,0	1,2
CK>5xLSN	0,4	0,9	0,7	0,5	0,6	1,2

Tabela 2. OSLER - Eventos adversos pelos níveis de LDL-C atingidos. Tabela adaptada de Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open Label Study of LongTerm Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500-1509.

de lipoproteína (a) (Lp(a)) estão associadas com um risco elevado de doença coronária aterosclerótica. Estudos têm demonstrado o efeito benéfico dos inibidores da PCSK9 na redução da Lp(a). No estudo LAPLACE-TIMI¹¹, o evolocumabe reduziu a Lp(a) em pacientes com hipercolesterolemia já em uso de estatina em até 32%. Em outro estudo¹², o evolocumabe administrado durante 12 semanas reduziu a Lp(a) em comparação com o grupo controle em 29,5% na dose de 140 mg a cada duas semanas e promoveu uma diminuição de 24,5% na dose de 420 mg administrada a cada quatro semanas. Além da expressiva redução do LDL-C com os inibidores da PCSK9, a diminuição das concentrações séricas da Lp(a) podem contribuir ainda mais para a redução de eventos cardiovasculares.

Conclusão

As estatinas ainda constituem a base do tratamento da hipercolesterolemia e da redução do risco cardiovascular devido à sua eficácia na diminuição do LDL-C. Evidências dos resultados com a ezetimiba enfatizaram a importância da redução mais agressiva das taxas de LDL-C para diminuir ainda mais o risco cardiovascular. Nesse sentido, os inibidores da PCSK9 representam uma nova e importante contribuição para esse esforço, especialmente para os pacientes fora da meta de LDL-C com terapia usual máxima tolerada, pacientes com hipercolesterolemia familiar grave, pacientes com doença cardiovascular clínica e pacientes com intolerância às estatinas. Estudos clínicos têm demonstrado a eficácia e segurança desta nova classe de hipolipemiantes.

Referências

1. V Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Supl.1):1-22.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-1278.
3. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-1681.
4. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1411-1416.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-2397.
6. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1870-1882.
7. Repatha™ (evolocumabe). Bula aprovada pela ANVISA em 18/04/2016.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open Label Study of LongTerm Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500-1509.
9. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 1986;232:34-47.
10. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res.* 2012;53:2515-2524.
11. Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, et al. AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation.* 2013;128(9):962-969.
12. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(13):1278-1288.

UMA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE REVOLUCIONÁRIA QUE PROPORCIONA REDUÇÕES INTENSAS E PREVISÍVEIS DO LDL-C COM SIMPLES ADMINISTRAÇÃO



NO LAPLACE-2

Repatha™ + ESTATINA*

PROPORCIONOU ATÉ **75%** DE REDUÇÃO ADICIONAL DO LDL-C EM COMPARAÇÃO AO PLACEBO + ESTATINA^{1, *}

E PERMITIU QUE ATÉ **94%** dos pacientes atingissem LDL-C < 70 mg/dL^{1,2}

Resultados de um estudo clínico de 12 semanas, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo em pacientes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista. O desfecho primário foi a alteração percentual média em relação ao período basal no LDL-C até a semana 12 para a dose de cada 2 semanas. Na semana 12, o LDL-C apresentou uma redução 66% a 75% maior com Repatha™ 140 mg a cada 2 semanas + estatina do que com placebo + estatina. Na semana 12, 88% a 94% dos pacientes tratados com Repatha™ 140 mg a cada 2 semanas + estatina obtiveram LDL-C < 70 mg/dL. As estatinas incluíram atorvastatina 80 mg ou 10 mg, rosuvastatina 40 mg ou 5 mg, e simvastatina 40 mg. LDL-C basal médio¹ = 109 mg/dL.^{1,2}

* Repatha™ + atorvastatina 80 mg proporcionaram uma redução 75% maior do LDL-C em comparação ao placebo + atorvastatina 80 mg.¹
† O valor basal foi medido após o período de estabilização lipídica e antes da administração da primeira dose da droga em estudo.¹

Referências: 1. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolucumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014;311:1870-1882.
2. REPATHA™ (evolucumabe). Bula aprovada pela ANVISA em 18/04/2016.

REPATHA™ (evolucumabe). INDICAÇÕES: Hipercolesterolemia e Dislipidemia Mista: indicado para adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como adjuvante à dieta; em combinação à estatina ou à estatina mais outras terapias hipolipemiantes em pacientes incapazes de atingir os níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com o máximo de dose de estatina tolerada, ou isoladamente ou em combinação a outras terapias hipolipemiantes em pacientes que são intolerantes à estatina, ou para aqueles cujo a estatina é contraindicada. Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica: indicado em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar homozigótica em combinação a outras terapias hipolipemiantes. O efeito de REPATHA™ sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular ainda não foi determinado. **CONTRAINDICAÇÕES:** contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Terapias Hipolipemiantes Concomitantes: Quando usar REPATHA™ em combinação às estatinas ou outras terapias hipolipemiantes (por exemplo, ezetimiba), o médico prescritor deve consultar as seções Contraindicações e as Advertências e Precauções da bula para aquelas medicações. Interferência em Testes Laboratoriais e Diagnósticos: Não conhecido. Gravidez: Não há dados ou dados limitados do uso de REPATHA™ em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam direta ou indiretamente efeitos relacionados à toxicidade reprodutiva. REPATHA™ não deve ser usado durante a gravidez a menos que a condição clínica da mulher necessite de um tratamento com evolucumabe. Categoria B para gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Lactação: Não se sabe se evolucumabe é excretado no leite humano. O risco de amamentar recém-nascidos não pode ser excluído. Fertilidade: Não há dados disponíveis sobre o efeito de evolucumabe sobre a fertilidade humana. Pediatria: A segurança e eficácia de REPATHA™ em combinação com dieta e outras terapias de redução do LDL-C em adolescentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (FHfHo) que necessitam de reduções adicionais de LDL-C foram estabelecidas com base nos dados de 12 semanas, em um ensaio controlado por placebo, que incluiu 10 adolescentes (de 13 a 17 anos de idade) com FHfHo. O perfil de segurança de REPATHA™ nestes adolescentes foi similar ao descrito para pacientes adultos com FHfHo. A segurança e eficácia de REPATHA™ não foi estabelecida em pacientes pediátricos com FHfHo menores de 13 anos. A segurança e eficácia de REPATHA™ não foi estabelecida em pacientes pediátricos com hiperlipidemia primária (hipercolesterolemia familiar heterozigótica (FHfHe), não familiar e dislipidemia mista. Geriatria: Do número total de 6.026 pacientes nos estudos clínicos de REPATHA™, 1.779 (30%) tinham ≥ 65 anos de idade, enquanto 223 (4%) tinham ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre esses pacientes e os pacientes mais jovens. Insuficiência Renal: Pacientes com comprometimento renal grave (definido como [TFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) não foram estudados. REPATHA™ deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave. Insuficiência Hepática: Em pacientes com insuficiência hepática moderada, uma redução na exposição total de evolucumabe foi observada que pode levar a um efeito reduzido sobre a redução do LDL-C. Portanto, um acompanhamento de perto deve ser garantido para esses pacientes. Pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh C) não foram estudados. REPATHA™ deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave. Limitações de uso: O efeito de REPATHA™ na morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado. Reações Alérgicas: Reações de hipersensibilidade (por exemplo, erupção cutânea, urticária) foram relatadas em pacientes tratados com REPATHA™, incluindo alguns que levaram a descontinuação da terapia. Se sinais e sintomas de reações alérgicas graves ocorrerem, interromper o tratamento com REPATHA™, proceder de acordo com o tratamento padrão e monitorar até que os sinais e sintomas sejam resolvidos. Borracha natural seca: A proteção da agulha da caneta preenchida SureClick é feita de borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas. Teor de sódio: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23mg) por dose, ou seja, é praticamente "livre de sódio". Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: REPATHA™ não possui influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosas para REPATHA™. A interação farmacodinâmica entre estatinas e evolucumabe foi avaliada nos estudos clínicos com REPATHA™. Foi observado um aumento de aproximadamente 20% no clearance de evolucumabe em pacientes que receberam concomitantemente estatinas. Esse aumento do clearance é em parte mediado pelas estatinas aumentando a concentração de Propretein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) que não teve impacto adverso no efeito farmacodinâmico de evolucumabe sobre os lipídios. Não são necessários ajustes nas doses de estatina quando usadas em combinação ao REPATHA™. Não há estudos sobre a interação farmacodinâmica e farmacodinâmica entre REPATHA™ e outras drogas hipolipemiantes além de estatinas e ezetimiba que foram realizados. **POSOLOGIA:** Hipercolesterolemia Primária (Familiar heterozigótica e não familiar) e Dislipidemia Mista em adultos: A dose recomendada de REPATHA™ é de 140 mg a cada duas semanas ou de 420 mg uma vez ao mês; ambas as doses são clinicamente equivalentes. Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica em adultos e adolescentes de 12 anos de idade e acima: A dose recomendada é de 420 mg uma vez ao mês. Pacientes com Insuficiência Renal: Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve a moderado. Dose em Pacientes com Insuficiência Hepática: Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve. Dose em Pacientes Idosos (≥ 65 anos de idade): Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos. População pediátrica: A segurança e eficácia de REPATHA™ em crianças menores de 18 anos não foram estabelecidas na indicação para hipercolesterolemia primária familiar heterozigótica e não familiar e dislipidemia mista. Não há dados disponíveis. A segurança e eficácia de REPATHA™ em crianças menores de 12 anos não foi estabelecida para hipercolesterolemia familiar homozigótica. Não há dados disponíveis. Método de Administração: Uso subcutâneo. REPATHA™ é uma injeção subcutânea administrada no abdome, coxa ou na parte superior do braço. Os locais de injeção devem ser alternados e as injeções não devem ser administradas em áreas onde a pele seja machucada, vermelha ou rígida. REPATHA™ não deve ser administrado por via intravenosa ou via intramuscular. A dose de 420 mg uma vez ao mês deve ser administrada utilizando-se 3 canetas preenchidas SureClick consecutivamente dentro de 30 minutos. REPATHA™ destina-se à autoadministração após treinamento apropriado. A administração de REPATHA™ deve ser também realizada por um indivíduo que tenha sido treinado para administrar o produto. Contém apenas uma dose. Para instruções de administração ver "Instruções de Uso". Instruções Especiais para Uso e Manipulação: Antes da administração, a solução deve ser verificada. Não use a solução se conter partículas ou se estiver turva ou com descoloração. Para evitar desconforto no local da injeção, deixe a caneta preenchida SureClick em temperatura ambiente (até 30°C) antes da injeção. Utilize o conteúdo inteiro da caneta preenchida SureClick. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais. Instruções detalhadas para a administração de REPATHA™ são fornecidas com o produto. **REAÇÕES ADVERSAS:** Resumo do perfil de segurança: As reações adversas mais comumente reportadas durante os estudos pivô de hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista, nas doses recomendadas, foram nasofaringite (4,8%), infecção do trato respiratório superior (3,2%), dor nas costas (3,1%), artralgia (2,2%), gripe (2,3%) e náuseas (2,1%). O perfil de segurança na população com hipercolesterolemia familiar homozigótica foi consistente com o demonstrado na hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e na dislipidemia mista. Descrição das reações adversas selecionadas: Reações no local da injeção: As reações mais frequentes no local da injeção foram eritema, dor no local e hematomas. População pediátrica: Existem poucos dados disponíveis sobre o uso de REPATHA™ na população pediátrica. Quatorze pacientes entre 12 e 18 anos de idade com hipercolesterolemia familiar homozigótica foram incluídos nos estudos clínicos. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre os pacientes adultos e adolescentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. A segurança e eficácia de REPATHA™ em pacientes pediátricos com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista não foi estabelecida. População geriátrica: Embora problemas de segurança não tenham sido observados em pacientes com mais de 75 anos, os dados são limitados neste subgrupo de idade. Do total de 6026 pacientes nos estudos clínicos de REPATHA™, 1779 (30%) foram ≥ 65 anos de idade, enquanto 223 (4%) foram ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças globais em segurança ou eficácia entre esses pacientes e pacientes mais jovens. Imunogenicidade: Nos estudos clínicos, 0,1% dos pacientes (7 de 4.846 pacientes com hiperlipidemia primária e dislipidemia mista e 0 de 80 pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica) tratados com pelo menos uma dose de REPATHA™ tiveram teste positivo para desenvolvimento de anticorpos de ligação (4 desses pacientes tiveram anticorpos transitórios). Os pacientes cujo sor foi positivo para anticorpos de ligação foram avaliados adicionalmente para anticorpos neutralizantes e nenhum dos pacientes foi positivo para anticorpos neutralizantes. A presença de anticorpos de ligação antievolucumabe não teve impacto sobre o perfil farmacocinético, a resposta clínica, ou a segurança de REPATHA™. Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos através do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotline/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento. MS 1.0244.0007. **Venda sob prescrição médica.** AO PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. **Distribuição exclusiva à classe médica.** (MB-REP 1-0).

CONTRAINDICAÇÕES: CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE AO PRINCÍPIO ATIVO OU A QUALQUER EXCIPIENTE. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** NÃO SÃO NECESSÁRIOS AJUSTES NAS DOSES DE ESTATINA QUANDO USADAS EM COMBINAÇÃO AO REPATHA™.

AMG 145-BRA-AMG-252-2016-July-P Material aprovado em Agosto de 2016

0800 264 0800
SAC
sacbrasil@amgen.com

Material promocional aprovado de acordo com regulamentação local, destinado apenas a profissionais de saúde prescritores e dispensadores.
A Amgen recomenda o uso dos seus medicamentos de acordo com a aprovação regulatória local. Todas as referências citadas neste material estão disponíveis mediante solicitação dos referidos profissionais de saúde no SIC (Serviço de Informações Científicas), de segunda a sexta-feira, das 8h às 17h, através do número gratuito 0800 742 0800 e/ou e-mail sicbrasil@amgen.com.
Bula aprovada pela ANVISA em 18/04/2016.

AMGEN
Cardiovascular