

Programa de Educação Continuada

Risco residual cardiovascular
com segurança e benefício da
meta menor que 50mg/dL

Paciente com hipercolesterolemia familiar

Realização:



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Apoio:

AMGEN[®]

Cardiovascular



DEPARTAMENTO DE
ATEROSCLEROSE
SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

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 Tría Bianco**

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

Risco residual cardiovascular com segurança e benefício da meta menor que 50mg/dL

Paciente com hipercolesterolemia familiar

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

Feminino, 38 anos, branca, natural de São Paulo (SP), costureira.

Q.D.

Paciente com antecedente de infarto do miocárdio há 5 anos, quando foi submetida à revascularização miocárdica. Desde então, encontra-se assintomática.

Antecedentes pessoais

Ex-tabagista de 10 cigarros/dia, tendo parado aos 33 anos de idade quando teve o infarto; nega ingestão de bebidas alcoólicas; sedentária; sabe ter colesterol alto desde a adolescência; nega hipertensão arterial ou diabetes.

Hábitos alimentares

Evita alimentos gordurosos desde que teve o infarto.

Antecedentes familiares

A mãe era hipertensa, tinha colesterol alto e teve morte súbita aos 46 anos de idade; o pai tem 65 anos e é saudável; o irmão foi submetido à revascularização miocárdica aos 42 anos de idade e a irmã de 35 anos de idade tem colesterol elevado.

Exame clínico

BEG. Altura = 1,72 m; peso = 69 Kg; IMC = 23.3 Kg/m².

Circunferência abdominal = 88 cm

Pele com xantasma presente e arco córneo presente (Figura 1).

Pulsos palpáveis e simétricos, sem sopros arteriais.

PA = 120 X 70 mmHg, RCR, FC = 70 bpm.

Auscultas cardíaca e pulmonar - normais.

Abdome – sem visceromegalias.

MMII- sem edema, pulsos normais.

Medicamentos

- Ácido acetilsalicílico 100 mg/dia
- Atenolol 50 mg/dia
- Parou com hipolipemiante (estatina) há aproximadamente 6 meses

Exames

Glicose	92 mg/dL	TGP	21 U/L
HbA1c	5.4 %	TGO	18 U/L
Colesterol	364 mg/dL	Creatinina	1,0 mg/dL
Triglicérides	105 mg/dL	TSH	1,6 mU/L (normal até 4,0)
HDL-colesterol	45 mg/dL	T4 livre	1,0 ng/dL (normal de 0,7 a 1,8)
LDL-colesterol	298 mg/dL	CPK	37 U/L
Lp(a)	63 mg/dL	Ácido úrico	4,8 mg/dL

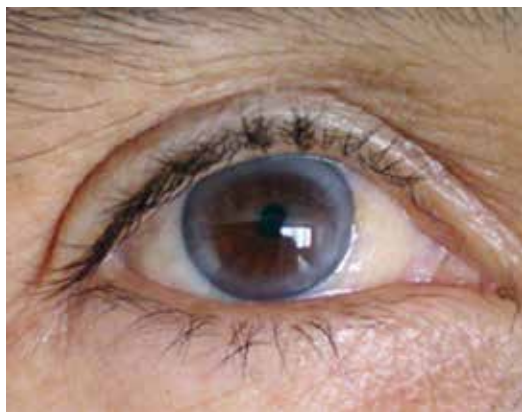


Figura 1. Imagens cedidas pelo autor André Faludi.

Discussão

Na presença de valores elevados de LDL-colesterol (LDL-C), acima de 190 mg/dL, como desta paciente, deve-se sempre considerar e pesquisar a hipercolesterolemia familiar (HF). Temos utilizado na prática o critério *Dutch Lipid Clinic Network (Dutch MEDPED)* (Tabela 1).¹

Esta paciente apresenta um total de 12 pontos, ou seja, apresenta diagnóstico de certeza de HF. Vale ressaltar que, sempre após o diagnóstico de HF, deve-se proceder ao rastreamento em cascata com a finalidade de diagnosticar os membros da família com a doença e iniciar o tratamento com precocidade.

- 1 ponto = parente de primeiro grau portador de doença vascular/coronária prematura.
- 2 pontos = paciente portador de doença arterial coronária prematura.
- 4 pontos = arco corneano < 45 anos
- 5 pontos = nível de LDL-C de 298 mg/dL

A maioria desses pacientes com HF na forma heterozigótica é assintomática até o aparecimento das complicações cardiovasculares, resultante da exposição durante anos a valores muito elevados

de colesterol. Às vezes se observam sinais visíveis de aumentos extremos de colesterol, tais como arco córneo e xantomas.

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 rigorosas. Assim, como esta paciente com HF e antecedentes de doença arterial coronária é considerada de risco muito alto, estabeleceu-se a meta de LDL-C < 50 mg/dL.

Parâmetro	Pontos
História familiar	
Parente de primeiro grau portador de doença vascular/coronária prematura (homem < 55 anos, mulher < 60 anos) OU Parente adulto de 1º ou 2º grau com colesterol total > 290 mg/dL	1
Parente de 1º grau portador de xantoma tendinoso e/ou arco corneano OU Parente de 1º grau < 16 anos com colesterol total > 260 mg/dL	2
História clínica	
Paciente portador de doença arterial coronária prematura (homem < 55 anos, mulher < 60 anos)	2
Paciente portador de doença arterial cerebral ou periférica prematura (homem < 55 anos, mulher < 60 anos)	1
Exame físico	
Xantoma tendinoso	6
Arco corneano < 45 anos	4
Nível de LDL-C (mg/dL)	
> 330 mg/dL	8
250 – 329 mg/dL	5
190 – 249 mg/dL	3
155 – 189 mg/dL	1
Análise de DNA	
Presença de mutação funcional do gene do receptor de LDL, da apoB100 ou da PCSK9	8
Diagnóstico de HF	
Certeza de	> 8 pontos
Provável se	6-8 pontos
Possível se	3-5 pontos

Tabela 1. *Dutch Lipid Clinic Network (Dutch MEDPED)* – Critérios para o diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Tabela adaptada de: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):407-420.

Conduta 1

A paciente foi medicada com atorvastatina 80 mg/dL ao dia e retornou em consulta após três meses assintomática e em uso regular dos medicamentos. Relatava também estar realizando dieta pobre em gordura saturada e ácidos graxos trans e praticar caminhadas cinco vezes/semana com duração aproximada de 40 minutos.

Laboratório

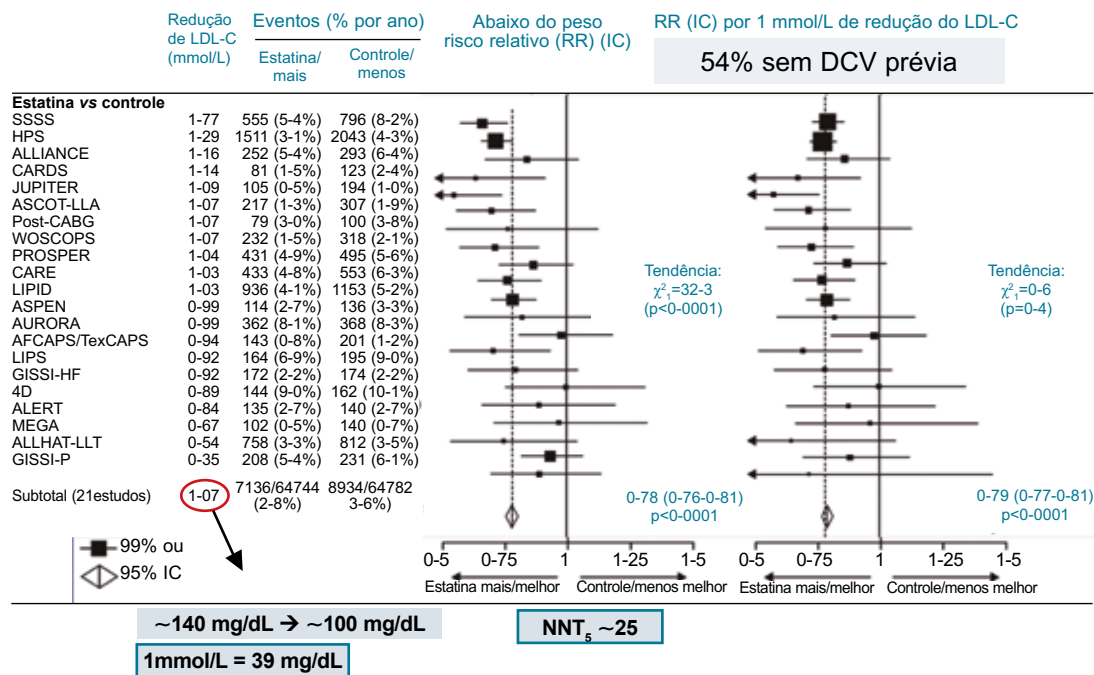
Glicose	94 mg/dL	TGP	23 U/L
HbA1c	5.6 %	TGO	24 U/L
Colesterol	202 mg/dL	Creatinina	1,1 mg/dL
Triglicérides	81 mg/dL	TSH	1.9 mU/L (normal até 4,0)
HDL-colesterol	43 mg/dL	T4 livre	1,1 ng/dL (normal de 0,7 a 1,8)
LDL-colesterol	142.8 mg/dL	CPK	112 U/L
Lp(a)	61 mg/dL	Ácido úrico	4,7 mg/dL

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.

A mais robusta metanálise com estatinas foi publicada em novembro de 2010 e mostrou dados de 170.000 pacientes em 26 estudos clínicos.² Esta publicação analisou dados individuais que permitiram a comparação de estatinas contra placebo e estatinas mais efetivas com estatinas menos efetivas ou em doses mais baixas.²

Nos estudos de estatinas contra placebo (Figura 2), aproximadamente metade dos pacientes estava em prevenção primária da doença coronariana. Observou-se que os tratamentos instituídos reduziram em média 1 mmol/L de LDL-C, ou seja, aproximadamente 39 mg/dL. Em média, o LDL-C foi reduzido de 140 para



Adaptado de Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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.

Figura 2 Estatinas vs controles: redução de eventos vasculares principais.²

100 mg/dL. Isto trouxe uma redução de 22% nos principais desfechos cardiovasculares, que correspondeu a um tratamento de apenas 25 pacientes para a redução de um desfecho cardiovascular (CV) principal. A análise mostrou ainda que, quanto maior a redução do LDL-C, maior o benefício do tratamento.

Os estudos envolvendo comparação de estatinas mais efetivas contra menos efetivas ou em dose menos efetiva também mostraram benefícios. Nesses estudos, em média, o LDL-C foi reduzido de 100 para 80 mg/dL, ou seja, 20 mg/dL ou 0,5 mmol/L. Isto trouxe uma redução adicional de 15% no risco de desfechos CV principais. Entretanto, quando se observou respostas individuais mais efetivas (1 mmol/L ou 39 mg/dL), o benefício foi muito maior (28% de redução do risco relativo para estes desfechos). Novamente, o NNT de 25 pacientes foi favorável e, claramente, reduções mais efetivas produziram os maiores benefícios (Figura 3).

Ao mesmo tempo, esta metanálise demons-

trou que reduções mais agressivas de LDL-C (2 a 3 mmol/L) reduziam ainda mais os eventos cardiovasculares (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 reduzem significativamente mais os eventos cardiovasculares quando comparados à utilização de doses habituais de estatinas.

O estudo IMPROVE-IT³ foi desenhado para avaliar se a combinação de ezetimiba mais sinvastatina, ao promover uma redução mais agressiva no LDL-C, promoveria um benefício adicional na redução de eventos 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

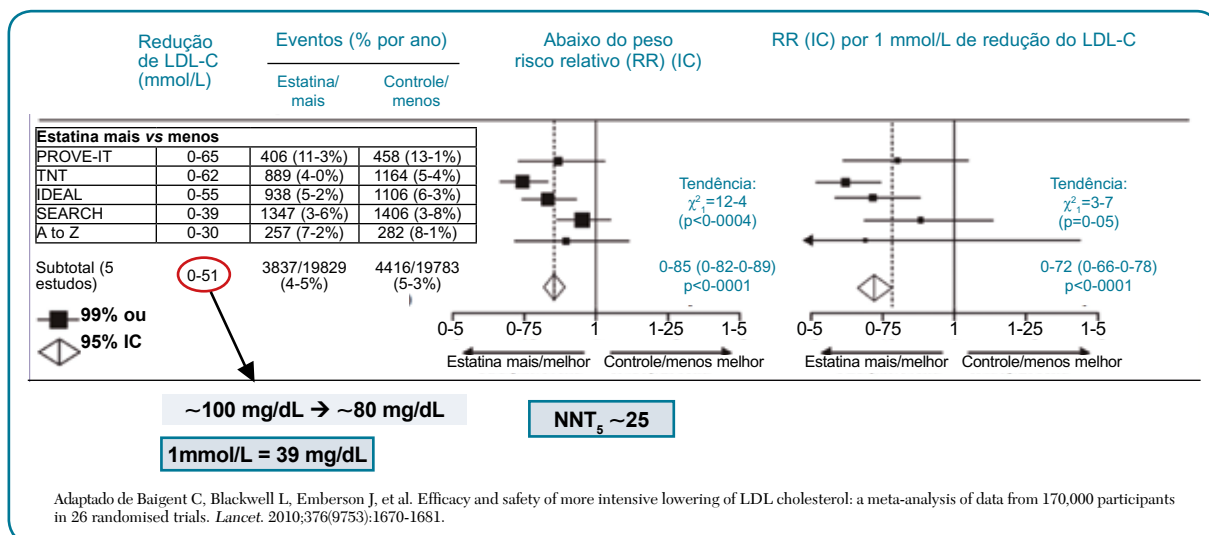


Figura 3. Estatinas mais vs menos potentes: redução de eventos vasculares principais.²

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 (morte cardiovascular, infarto do miocárdio - IM não fatal, angina instável documentada que necessitou hospitalização, revascularização coronária (≥ 30 dias) ou acidente vascular cerebral - AVC) em 6,4% ($p=0.016$). Os maiores benefícios ocorreram no grupo de pacientes 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 câncer.³

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 desta paciente, reduzindo com isso o risco residual. Esta paciente já faz uso de estatina potente em dose máxima associada à ezetimiba. Apesar disso, persiste fora da meta ideal de LDL-C.

Conduta 2

Pelo fato de a paciente não ter atingido a meta de LDL-C estabelecida pela Diretriz, optamos pela associação da ezetimiba. Retornou em consulta médica após três meses de tratamento com os seguintes exames laboratoriais:

Glicose	90 mg/dL	HbA1c	5.6 %
Colesterol	166 mg/dL	TGP	33 U/L
Triglicérides	74 mg/dL	TGO	29 U/L
HDL-colesterol	42 mg/dL	CPK	119 U/L
LDL-colesterol	109,2 mg/dL	Lp(a)	59 mg/dL

Discussão

Paciente persiste ainda com taxas elevadas de LDL-C, longe da meta menor que 50 mg/dL, ideal em pacientes com risco muito alto.

Estudos com inibidores da PCSK9⁴ (*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), nova classe de hipolipemiantes já aprovada nos EUA e Europa, como o evolocumabe, primeiro aprovado no Brasil, têm demonstrado reduções dramáticas nas taxas de LDL-C, ao redor de 60%.⁵

O evolocumabe é indicado para pacientes 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 reduções mais intensas do LDL-C. É também indicado isoladamente ou em combinação com outras terapias hipolipemiantes aos pacientes intolerantes à estatina, àqueles para os quais a estatina é contraindicada ou a adultos e

adolescentes com 12 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar homozigótica.⁶

Na Figura 4, observam-se os efeitos do evolocumabe nas taxas de LDL-C durante o seguimento médio de 48 semanas em um grupo em tratamento usual da hipercolesterolemia comparado ao tratamento usual associado ao inibidor da PCSK9.⁷ Uma análise exploratória pré-especificada demonstrou redução significativa de eventos CV compostos (53%), representados por morte, infarto do miocárdio, angina instável ou insuficiência cardíaca

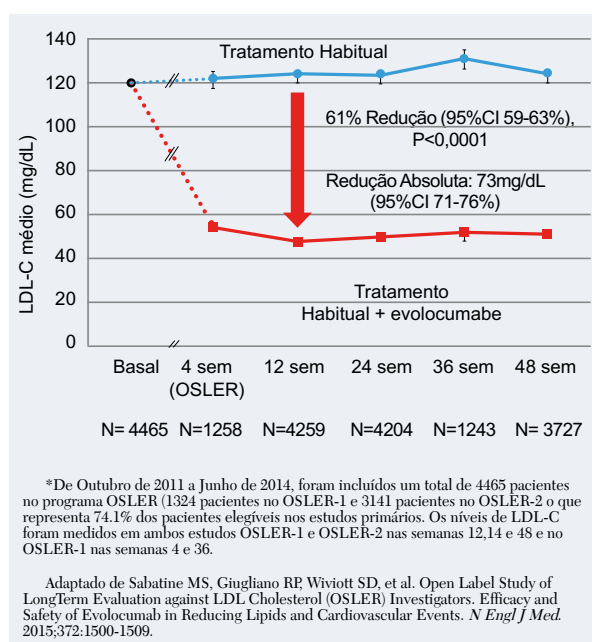


Figura 4. Comportamento do LDL-C no estudo OSLEER com evolocumabe.⁷

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.

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

Estudos têm demonstrado efeito benéfico dos inibidores da PCSK9 na redução da lipoproteína (a)-Lp(a). No estudo LAPLACE-TIMI⁸, o evolocumabe reduziu a Lp(a) em pacientes com hipercolesterolemia já em uso de estatina em até 32%. Em outro estudo, 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 2 semanas e promoveu uma diminuição de 24,5% na dose de 420 mg administrada a cada 4 semanas.

O estudo RUTHERFORD-2⁹ randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, foi desenhado para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia do evolocumabe em mais de 300 pacientes portadores de HF heterozigótico com LDL-C > 190 mg/dL sob tratamento com dose estável de estatina e outros agentes hipolipemiantes. Pacientes foram randomizados para um de quatro grupos de tratamento comparando

	Pacientes com evolocumabe estratificado pelo LDL-c mínimo atingido				Todos com evolocumabe (n=2976)	SOC somente (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
Sério	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
Neuro-cognitivo	0,5	1,2	0,8	1,0	0,9	0,3
Resultados laboratoriais						
Alt/AST 3XLSN	0,9	0,8	1,3	1,3	1,0	1,2
CK 5XLSN	0,4	0,9	0,5	0,5	0,6	1,2

Tabela 2. OSLEER - Eventos adversos pelos níveis de LDL-c atingidos. Tabela adaptada de Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-1509.

evolocumabe 140 mg duas vezes ao mês, 420 mg uma vez ao mês ou placebo. O evolocumabe foi bem tolerado e demonstrou redução média de LDL-C ao redor de 60% comparado com o grupo placebo.

Conduta 3

Optamos, para esta paciente, em razão do elevado risco de recorrência de evento CV, por associar ao tratamento evolocumabe 140 mg (SC) duas vezes ao mês. A paciente retornou para nova consulta sem queixas, em uso regular das medicações e com meta de LDL-C dentro da faixa ideal para o seu risco, conforme pode ser observado a seguir:

Glicose	81 mg/dL	HbA1c	5.5 %
Colesterol	94 mg/dL	TGP	25 U/L
Triglicérides	70 mg/dL	TGO	32 U/L
HDL-colesterol	44 mg/dL	CPK	102 U/L
LDL-colesterol	36 mg/dL	Lp(a)	41 mg/dL

Conclusão

As estatinas ainda constituem a base do tratamento da hipercolesterolemia e da redução do risco cardiovascular devido à sua eficácia na redução do LDL-C. No entanto, evidências dos resultados obtidos com o uso da ezetimiba em pacientes com antecedentes de síndrome isquêmica aguda enfatizaram a importância da redução mais agressiva das taxas de LDL-C para a 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 com hipercolesterolemia familiar grave, doença cardiovascular clínica comprovada, intolerância às estatinas ou quando existe a necessidade de reduções mais intensas de LDL-C. Estudos clínicos têm demonstrado a eficácia e segurança desta nova classe de hipolipemiantes.

Referências

1. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):407-420.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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.
3. 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.
4. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2515-2524.
5. 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.
6. Repatha™ (evolocumabe). Bula aprovada pela ANVISA em 18/04/2016.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1500-1509.
8. 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.
9. 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 1,300 Patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):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 a 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, 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 sinvastatina 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 cuja 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. 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 não foi estabelecida em pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) menores de 13 anos. A segurança e eficácia de REPATHA não foi estabelecida em pacientes pediátricos com hiperlipidemia primária (hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe), não familiar e dislipidemia mista. Geriatria: Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia entre pacientes ≥ 65 anos de idade e os pacientes mais jovens. Insuficiência Renal: Pacientes com comprometimento renal grave não foram estudados. REPATHA deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave. Insuficiência Hepática: 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 (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente "livre de sódio". Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: REPATHA não possui influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa para REPATHA. Não são necessários ajustes nas doses de estatina quando usadas em combinação ao REPATHA. Não há estudos sobre a interação farmacocinética e farmacodinâmica entre REPATHA e outras drogas hipolipemiantes além de estatinas e ezetimiba que foram realizados. 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. A segurança e eficácia de REPATHA em crianças menores de 12 anos não foi estabelecida para hipercolesterolemia familiar homozigótica. Método de Administração: Uso subcutâneo. REPATHA é uma injeção subcutânea administrada no abdômen, coxa ou na parte superior do braço. Os locais de injeção devem ser alternados e as injeções não devem ser administradas em áreas onde a pele seja sensível, ou esteja machucada, vermelha ou rígida. REPATHA não deve ser administrado por via intravenosa ou via intramuscular. A dose de 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. 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. 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. 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 pivôis 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. 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. 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: Não foram observadas diferenças globais em segurança ou eficácia entre esses pacientes e pacientes mais jovens. Imunogenicidade: Nos estudos clínicos, 0,1% dos pacientes tratados com pelo menos uma dose de REPATHA tiveram teste positivo para desenvolvimento de anticorpos de ligação. Os pacientes cujo soro foi positivo para anticorpos de ligação foram avaliados adicionalmente para anticorpos neutralizantes e nenhum dos pacientes foi positivo para anticorpos neutralizantes. A presença de anticorpos de ligação anti-evolucumabe 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/hotsite/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 a classe médica. (MB-REP 1-01)

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™.

0800 264 0800
SAC
sacbrasil@amgen.com

AMG 145-BRA-AMG-119-2016-May-P.
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. Material aprovado em Julho de 2016.

AMGEN
Cardiovascular