

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Praluent[®], 75 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

Praluent[®], 150 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: aliokumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rastvor za injekciju od 75 mg/mL

Jedan napunjeni injekcioni pen za jednokratnu upotrebu sadrži 75 mg aliokumaba u 1 mL rastvora.

Rastvor za injekciju od 150 mg/mL

Jedan napunjeni injekcioni pen za jednokratnu upotrebu sadrži 150 mg aliokumaba u 1 mL rastvora.

Aliokumab je humano IgG1 monoklonsko antitelo, proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK u ćelijama ovarijuma kineskog hrčka (CHO, engl. *Chinese Hamster Ovary*).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.

Bistar, bezbojan do svetložut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Praluent je indikovano kod odraslih osoba sa primarnom hiperholesterolemijom (heterozigotna porodična i stečena) ili mešovita dislipidemija kao dodatak dijeti:

- u kombinaciji sa statinom ili sa statinom i drugim terapijama za snižavanje lipida kod pacijenata koji ne mogu da postignu ciljne vrednosti LDL-C (engl. *Low Density Lipoprotein-Cholesterol*) uz maksimalno podnošljive doze statina ili
- samostalno ili u kombinaciji sa drugim terapijama za snižavanje lipida kod pacijenata koji ne podnose statine ili kod kojih je primena statina kontraindikovana.

Efekat leka Praluent na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet još nije utvrđen.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pre početka lečenja lekom Praluent potrebno je isključiti sekundarne uzroke hiperlipidemije ili mešovite dislipidemije (npr. nefrotski sindrom, hipotireozu).

Uobičajena početna doza leka Praluent je 75 mg supkutano jednom na svake 2 nedelje. Kod pacijenata kojima je potrebno veće sniženje vrednosti LDL-C (>60%), lečenje se može započeti dozom od 150 mg jednom na svake 2 nedelje ili 300 mg jednom na svake četiri nedelje (jednom mesečno), primenjene supkutano.

Doza leka Praluent može da se prilagodi svakom pacijentu pojedinačno na osnovu karakteristika kao što su početna vrednost LDL-C, terapijski cilj i odgovor na lečenje. Vrednosti lipida mogu se oceniti 4 do 8 nedelja

nakon početka lečenja ili titracije doze, pa se u skladu sa nalazom može prilagoditi doza (doza se može povećati ili smanjiti). Ukoliko je potrebno dodatno sniženje vrednosti LDL-C kod pacijenata lečenih sa 75 mg jednom na svake 2 nedelje ili sa 300 mg jednom na svake 4 nedelje (jednom mesečno), doza može biti prilagođena do maksimalne doze od 150 mg jednom na svake 2 nedelje.

Ako se doza propusti, pacijent treba da primeni injekciju što je pre moguće i zatim nastavi lečenje prema prvobitnom rasporedu.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Praluent kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenta.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema dostupnih podataka o primeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni su ograničeni podaci o primeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljak 5.2).

Telesna masa

Nije potrebno prilagođavati dozu na osnovu telesne mase pacijenta.

Način primene

Supkutana primena.

Lek Praluent se primenjuje kao supkutana injekcija u butinu, abdomen ili nadlakticu.

Da bi se primenila doza od 300 mg potrebno je uzastopno dati 2 injekcije od 150 mg na dva različita mesta injektovanja.

Preporučuje se promena mesta primene kod svake injekcije.

Lek Praluent se ne sme primeniti u područja zahvaćena aktivnom kožnom bolešću ili povredama kao što su opekotine od sunca, kožni osip, zapaljenje ili kožne infekcije.

Lek Praluent se ne sme primeniti istovremeno sa drugim lekovima koji se injektuju, na istom mestu primene.

Pacijent može samostalno da primeni lek Praluent ili mu ga može dati njegov negovatelj, nakon što ga zdravstveni radnik obučni tehnici pravilne primene supkutane injekcije.

Mere opreza koje treba preduzeti pre rukovanja lekom

Pre primene treba pričekati da se Praluent ugreje do sobne temperature (videti odeljak 6.6).

Jedan napunjeni injekcioni pen namenjen je samo za jednokratnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Alergijske reakcije

U kliničkim ispitivanjima su prijavljene opšte alergijske reakcije, uključujući pruritus, ali i retke i ponekad ozbiljne alergijske reakcije, kao što su preosetljivost, numularni ekcem, urtikarija i hipersenzitivni vaskulitis (videti odeljak 4.8). Ako se pojave znaci ili simptomi ozbiljnih alergijskih reakcija, mora se prekinuti lečenje lekom Praluent i započeti odgovarajuće simptomatsko lečenje (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

U klinička ispitivanja je bio uključen ograničen broj pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (koje se definisalo kao eGFR <30 mL/min/1,73 m²) (videti odeljak 5.2). Lek Praluent treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum C) (videti odeljak 5.2). Lek Praluent treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Efekti aliokumaba na druge lekove

S obzirom na to da je aliokumab biološki lek, ne očekuje se da će imati farmakokinetičkih efekata na druge lekove, niti se očekuje da će uticati na enzime citohroma P450.

Efekti drugih lekova na aliokumab

Poznato je da statini i druge terapije hipolipemicima pojačavaju proizvodnju PCSK9 (engl. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9*), proteina na koji aliokumab ciljano deluje. To dovodi do pojačanog klirensa aliokumaba posredovanog ciljnim proteinom i do smanjene sistemske izloženosti aliokumabu. U poređenju sa monoterapijom aliokumabom, izloženost aliokumabu pri njegovoj istovremenoj primeni sa statinima, ezetimibom i fenofibratom smanjuje se za 40%, 15% odnosno 35%. Međutim, kada se aliokumab primenjuje na svake dve nedelje, sniženje vrednosti LDL-C održano je tokom intervala doziranja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni leka Praluent kod trudnica. S obzirom na to da je aliokumab rekombinantno IgG1 antitelo, očekuje se da će proći kroz placentalnu barijeru (videti odeljak 5.3). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte na očuvanje trudnoće ili embriofetalni razvoj; toksičnost za majku zabeležena je kod pacova, ali ne i kod majmuna pri dozama većim od onih preporučenih za ljude, a kod mladunaca majmuna primećen je slabiji sekundarni imunski odgovor na izlaganje antigenu (videti odeljak 5.3). Primena leka Praluent ne preporučuje se tokom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahteva lečenje aliokumabom.

Dojenje

Nije poznato da li se aliokumab izlučuje u majčino mleko. Humani imunoglobulin G (IgG) se izlučuje u majčino mleko, naročito u kolostrum; stoga se primena leka Praluent kod dojilja ne preporučuje tokom tog perioda. Očekuje se da će izloženost tokom preostalog perioda dojenja biti mala. S obzirom na to da nije poznato dejstvo aliokumaba na odojče, potrebno je doneti odluku o tome da li će se tokom tog perioda prekinuti dojenje ili lečenje lekom Praluent.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nisu primećeni štetni efekti na surogat markere plodnosti (videti odeljak 5.3). Nema podataka o štetnim efektima na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Praluent nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije su bile lokalne reakcije na mestu primene, znaci i simptomi gornjih disajnih puteva i pruritus. Najčešće neželjene reakcije koje su dovodile do prekida lečenja kod pacijenata lečenih lekom Praluent su bile lokalne reakcije na mestu primene.

Nije primećena nikakva razlika u bezbednosnom profilu između dve doze (75 mg i 150 mg) koje su se primenjivale u programu ispitivanja faze 3.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene prema klasifikaciji sistema organa. Neželjene reakcije su prema učestalosti definisane na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene kod pacijenata lečenih alirokumabom u objedinjenim podacima iz kontrolisanih ispitivanja:

Tabela 1 – Neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata lečenih alirokumabom u objedinjenim podacima iz kontrolisanih ispitivanja

Organski sistem	Česte	Povremene
Poremećaji imunskog sistema		preosetljivost, hipersenzitivni vaskulitis
Respiratorni, torakalni i mediјastinalni poremećaji	znaci i simptomi gornjih disajnih puteva*	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	urtikarija, numularni ekcem
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	reakcije na mestu primene injekcije**	

* uključujući pretežno orofaringealni bol, rinoreju, kijanje

** uključujući eritem/crvenilo, svrab, oticanje, bol/osetljivost

Opis odabranih neželjenih dejstava

Lokalne reakcije na mestu primene

Lokalne reakcije na mestu primene, uključujući eritem/crvenilo, svrab, oticanje i bol/osetljivost, prijavljene su kod 6,1% pacijenata lečenih alirokumabom i 4,1% pacijenata u kontrolnoj grupi (koji su primali injekcije placeba). Većina reakcija na mestu primene bila je prolazna i blaga. Stopa prekida lečenja zbog lokalnih reakcija na mestu primene bila je uporediva između te dve grupe (0,2% u grupi koja je primala alirokumab u odnosu na 0,3% u kontrolnoj grupi).

Opšte alergijske reakcije

Opšte alergijske reakcije su češće prijavljivane u grupi lečenoj alirokumabom (8,1% pacijenta) nego u kontrolnoj grupi (7,0% pacijenta), prvenstveno zbog razlike u incidenci pruritusa. Primećeni slučajevi pruritusa obično su bili blagi i prolazni. Dodatno su u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima prijavljene i retke i ponekad ozbiljne alergijske reakcije poput preosetljivosti, numularnog ekcema, urtikarije i hipersenzitivnog vaskulitisa (videti odeljak 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Iako nisu primećeni bezbednosni problemi među pacijentima starijim od 75 godina, podaci o primeni u toj starosnoj grupi su ograničeni.

U kontrolisanim ispitivanjima je 1158 (34,7%) pacijenata lečenih lekom Praluent bilo starosti ≥ 65 godina, dok je njih 241 (7,2%) bilo starosti ≥ 75 godina. Nisu primećene značajne razlike u bezbednosti i efikasnosti koje bi se povezivale sa povećanjem starosti pacijenata.

Studija doziranja jednom na svake četiri nedelje

Bezbednosni profil pacijenata lečenih sa 300 mg jednom na svake četiri nedelje (jednom mesečno) bio je sličan bezbednosnom profilu opisanom za program kliničkih ispitivanja sa dnovedeljnim režimom doziranja, osim za višu stopu lokalnih reakcija na mestu primene injekcije. Lokalne reakcije na mestu primene injekcije sveukupno su prijavljene sa učestalošću od 16,6% u grupi lečenoj sa 300 mg jednom na svake 4 nedelje i 7,9% u grupi koja je primala placebo. Pacijenti koji su dobijali 300 mg jednom na svake 4 nedelje, dobijali su alternativno placebo injekcije u cilju održavanja ispitivanja *slepim* u pogledu učestalosti primene injekcija. Isključujući reakcije na mestu primene (ISRs) koje su se javile nakon primene ovih placebo

injekcija, učestalost reakcija na mestu primene je bila 11,8%. Stopa obustave primene leka zbog reakcija na mestu primene bila je 0,7% u grupi koja je primala 300 mg na svake 4 nedelje i 0% u grupi koja je primala placebo.

Vrednosti LDL-C <25 mg/dL (<0,65 mmol/L)

Prema objedinjenim podacima iz kontrolisanih ispitivanja u kojima je interval doziranja bio na svake 2 nedelje, 796 od 3340 pacijenta (23,8%) lečenih lekom Praluent imalo je dve uzastopno izmerene vrednosti LDL-C od <25 mg/dL (<0,65 mmol/L), uključujući 288 pacijenata (8,6%) sa dve uzastopne vrednosti od <15 mg/dL (<0,39 mmol/L). Te vrednosti su se najčešće javljale kada su pacijenti započeli i nastavili lečenje dozom leka Praluent od 150 mg jednom na svake 2 nedelje nezavisno od početne vrednosti LDL-C ili odgovora na lečenje.

U ispitivanju doziranja na svake 4 nedelje, 113 od 458 pacijenata (24,7%) koji su primali 300 mg na svake 4 nedelje/150 mg na svake dve nedelje imalo je dve uzastopno izmerene vrednosti LDL-C <25 mg/dL (<0,65 mmol/L) i 45 od 458 pacijenata (9,8%) imalo je dve uzastopno izmerene vrednosti LDL-C <15 mg/dL (<0,39 mmol/L).

Nije bilo zabeleženih neželjenih reakcija povezanih sa ovim vrednostima LDL-C.

Imunogenost/antitela na lek

U ispitivanjima faze 3 su se kod 4,8% pacijenata lečenih sa 75 mg i/ili 150 mg alirokumaba na svake 2 nedelje razvila antitela na lek nakon početka lečenja u odnosu na 0,6% pacijenata u kontrolnoj grupi (placebo ili ezetimib). Većina tih pacijenata je imala prolazan nizak titar antitela na lek, bez neutralizujućih efekata. U poređenju sa pacijentima koji su bili negativni na antitela na lek, kod pacijenata pozitivnih na antitela na lek nisu primećene nikakve razlike u izloženosti alirokumabu, njegovoj efikasnosti ili bezbednosti, osim veće stope reakcija na mestu primene. Samo je 1,2% pacijenata imalo neutralizujuća antitela, i svi su oni bili u grupi koja je primala alirokumab. Kod većine tih pacijenata samo je jedan uzorak bio pozitivan na neutralizujuća antitela. Samo je 10 pacijenata (0,3%) imalo dva ili više uzoraka pozitivnih na neutralizujuća antitela. Podaci ne ukazuju na korelaciju između prisutnosti neutralizujućih antitela i smanjene bezbednosti ili efikasnosti leka na snižavanje vrednosti LDL-C.

U ispitivanju doziranja na svake 4 nedelje, 4,7% pacijenata koji su primali 300 mg alirokumaba jednom na svake 4 nedelje/150 mg jednom na svake 2 nedelje, je razvio antitela na lek u poređenju sa 2,6% pacijenata koji su primali placebo. U ovom ispitivanju, pacijenti koji su primali alirokumab i koji su razvili antitela na lek, imali su manju incidencu razvoja reakcije na mestu primene injekcije u poređenju sa pacijentima koji nisu razvili antitela na lek (8,6% u odnosu na 16,2%). 0,4% pacijenata koji su primali alirokumab 300 mg jednom na svake 4 nedelje/150 mg jednom na svake 2 nedelje je razvilo neutralizujuća antitela najmanje jednom, bez gubitka efikasnosti leka; nije zabeležen razvoj neutralizujućih antitela u kontrolnoj grupi pacijenata.

Podaci o imunogenosti u velikoj meri zavise od osetljivosti i specifičnosti testa na antitela.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima nisu primećeni bezbednosni problemi uz doziranje koje je učestalije od preporučenog rasporeda primene jednom na svake 2 nedelje. Nema specifične terapije za predoziranje lekom Praluent. U slučaju predoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i po potrebi uvesti suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: sredstva koja smanjuju lipide u serumu (hipolipemici); ostali lekovi koji smanjuju nivo holesterola i triglicerida u serumu

ATC šifra: C10AX14

Mehanizam delovanja

Alirokumab je potpuno humano IgG1 monoklonsko antitelo koje se sa visokim afinitetom i specifičnošću vezuje za proproteinsku konvertazu suptilizin keksin tipa 9 (engl. *proprotein convertase subtilisin kexin type 9*, PCSK9). PCSK9 se vezuje za receptore lipoproteina niske gustine (engl. *low-density lipoprotein receptors*, LDLR) na površini hepatocita kako bi podstakao razgradnju LDLR-a u jetri. LDLR je primarni receptor koji uklanja cirkulišući LDL i zbog toga pad vrednosti LDLR-a izazvan delovanjem PCSK9 dovodi do viših vrednosti LDL-C u krvi. Inhibiranjem vezivanja PCSK9 za LDLR, alirokumab povećava broj LDLR-a dostupnih za uklanjanje LDL-a i na taj način snižava vrednosti LDL-C.

LDLR vezuje i preostale, trigliceridima bogate lipoproteine veoma niske gustine (engl. *very low density lipoprotein*, VLDL) i lipoproteine srednje gustine (engl. *intermediate-density lipoprotein*, IDL). Dakle, lečenje alirokumabom može dovesti do sniženja vrednosti tih preostalih lipoproteina, što dokazuje sniženje vrednosti apolipoproteina B (Apo B), holesterola koji isključuje holesterol sadržan u lipoproteinima visoke gustine (engl. *non-high-density lipoprotein cholesterol*, ne-HDL-C) i triglicerida (TG). Alirokumab dovodi i do snižavanja vrednosti lipoproteina (a) [Lp(a)], jednog oblika LDL-a koji se vezuje za apolipoprotein (a). Međutim, pokazalo se da LDLR ima nizak afinitet prema Lp(a) i zbog toga tačan mehanizam kojim alirokumab snižava vrednost Lp(a) nije potpuno razjašnjen.

U genetskim ispitivanjima kod ljudi pronađene su varijante PCSK9 sa mutacijama koje dovode do smanjenja ili gubitka funkcije (engl. *loss-of-function*) ili mutacijama koje poboljšavaju funkciju (engl. *gain-of-function*). Osobe sa mutacijom PCSK9 koja smanjuje funkciju na samo jednom alelu imaju niže vrednosti LDL-C, što je u korelaciji sa značajno manjom incidencom koronarne srčane bolesti. Postoje podaci o nekoliko pojedinaca sa mutacijama PCSK9 koje smanjuju funkciju na dva alela, a koji su imali izrazito niske vrednosti LDL-C, uz vrednosti HDL-C (engl. *high-density lipoprotein cholesterol*) i TG-a unutar normalnog raspona. Nasuprot tome, mutacije gena PCSK9 koje poboljšavaju funkciju pronađene su kod pacijenata sa povišenim vrednostima LDL-C i kliničkom dijagnozom porodične hiperholesterolemije.

U multicentričnom, dvostruko slepom, placebom kontrolisanom, 14-nedeljnom ispitivanju sprovedenom kod 13 pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom nastalom zbog mutacija gena PCSK9 koje poboljšavaju funkciju, pacijenti su bili randomizovani da primaju alirokumaba u dozi od 150 mg jednom na svake 2 nedelje ili placebo. Srednja početna vrednost LDL-C je bila 151,5 mg/dL (3,90 mmol/L). U 2. nedelji srednja vrednost sniženja LDL-C u odnosu na početnu vrednost iznosila je 62,5% među pacijentima lečenim alirokumabom u poređenju sa 8,8% kod pacijenata koji su primali placebo. U 8. nedelji srednja vrednost sniženja LDL-C u odnosu na početnu vrednost kod svih pacijenata lečenih alirokumabom iznosila je 72,4%.

Farmakodinamski efekti

U *in vitro* testovima alirokumab nije indukovao aktivnost efektorske funkcije posredovane Fc-fragmentom (ćelijski posredovana toksičnost zavisna od antitela i citotoksičnost zavisna od komplementa) ni u prisustvu ni u odsustvu PCSK9, a nisu primećeni ni solubilni imunokompleksi sposobni za vezivanje proteina komplementa kada se alirokumab vezao za PCSK9.

Klinička efikasnost i bezbednost

Sažetak programa kliničkih ispitivanja faze 3 - režim doziranja 75 mg i/ili 150 mg na svake 2 nedelje

Efikasnost alirokumaba ocenjivala se u deset ispitivanja faze 3 (pet placebom kontrolisanih i pet ezetimibom kontrolisanih ispitivanja), u kojima je učestvovalo 5296 randomizovanih pacijenata sa hiperholesterolemijom (heterozigotnom porodičnom ili stečenom) ili mešovitom dislipidemijom, od kojih je njih 3188 bilo randomizovano za lečenje alirokumabom. U ispitivanjima faze 3, 31% pacijenata imalo je dijabetes melitus tipa 2, dok je njih 64% imalo koronarnu srčanu bolest u anamnezi. Tri od tih deset ispitivanja bila su sprovedena isključivo kod pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Većina pacijenata u programu ispitivanja faze 3 uzimala je osnovnu terapiju hipolipemicima, koja se sastojala od maksimalne podnošljive doze statina u kombinaciji sa drugim sredstvima koja smanjuju lipide u serumu (hipolipemici) ili bez njih, i kod njih je postojao visok ili veoma visok kardiovaskularni (KV) rizik. Dva ispitivanja su sprovedena kod pacijenata koji nisu istovremeno bili lečeni statinima, uključujući jedno ispitivanje kod pacijenata sa dokumentovanim intolerancijom na statine.

U dva ispitivanja (LONG TERM i HIGH FH), koja su uključivala ukupno 2416 pacijenata, primenjivala se samo doza od 150 mg jednom na svake 2 nedelje. U osam ispitivanja sprovedenih sa dozom od 75 mg jednom na svake 2 nedelje, koja se u 12. nedelji povećala u skladu sa zadatim kriterijumima na 150 mg jednom na svake 2 nedelje kod pacijenata, koji nisu postigli unapred određenu ciljnu vrednost LDL-C utvrđenu na osnovu nivoa KV rizika u 8. nedelji.

Primarni parametar praćenja efikasnosti u svim ispitivanjima faze 3 bila je srednja vrednost procenta sniženja vrednosti LDL-C u 24. nedelji u odnosu na početne vrednosti u poređenju sa placebom ili ezetimibom. Sva ispitivanja su postigla primarni parametar praćenja. Uopšteno, primena alirokumaba je dovela i do statistički značajno većeg procenta sniženja vrednosti ukupnog holesterola, holesterola koji isključuje holesterol sadržan u lipoproteinima visoke gustine (ne-HDL-C), apolipoproteina B (Apo B) i lipoproteina (a) [Lp(a)] u poređenju sa placebom/ezetimibom, nezavisno od toga da li su se pacijenti istovremeno lečili statinom ili ne. U poređenju sa placebom, alirokumab je takođe snizio i vrednost triglicerida (TG) i povisio vrednost holesterola sadržanog u lipoproteinima visoke gustine (HDL-C) i apolipoproteina A-1 (Apo A-1). Za detaljne rezultate videti Tabelu 2 u nastavku. Sniženje vrednosti LDL-C primećeno je kod svih starosnih grupa, oba pola, svih indeksa telesne mase (ITM), rasa, početnih vrednosti LDL-C, pacijenata sa heterozigotnom porodičnom i stečenom hiperholesterolemijom, pacijenata sa mešovitom dislipidemijom kao i pacijenata sa šećernom bolešću. Iako je slična efikasnost primećena i kod pacijenata starijih od 75 godina, podaci o primeni u toj starosnoj grupi su ograničeni. Sniženje vrednosti LDL-C bilo je dosledno, nezavisno od istovremeno primenjivanih statina i doza. Vrednost LDL-C od <70 mg/dL (<1,81 mmol/L) u 12. i 24. nedelji postigao je značajno veći udeo pacijenata u grupi lečevoj alirokumabom u odnosu na grupe koje su primale placebo ili ezetimib. U ispitivanjima u kojima se primenjivao režim povećanja doze na osnovu zadatih kriterijuma, većina pacijenata postigla je unapred određenu ciljnu vrednost LDL-C (određenu na osnovu njihove vrednosti KV rizika) uz dozu od 75 mg jednom na svake 2 nedelje pa je većina pacijenata nastavila lečenje dozom od 75 mg jednom na svake 2 nedelje. Hipolipemijski efekat alirokumaba primećen je unutar 15 dana nakon primene prve doze, a maksimalni efekat je postignut nakon približno 4 nedelje. Kod dugotrajnog lečenja se efikasnost održala tokom čitavog trajanja ispitivanja (do 2 godine). Nakon prekida primene alirokumaba nije primećen nagli skok vrednosti LDL-C, već su se vrednosti LDL-C postepeno vratile na početne vrednosti.

Prema unapred određenim analizama sprovedenima pre mogućeg povećanja doze u 12. nedelji u 8 ispitivanja u kojima su pacijenti započeli lečenje dozom od 75 mg jednom svake 2 nedelje, postignute su srednje vrednosti sniženja LDL-C u rasponu od 44,5% do 49,2%. U dva ispitivanja, u kojima su pacijenti započeli i nastavili lečenje dozom od 150 mg jednom na svake 2 nedelje, postignuta srednja vrednost sniženja LDL-C u 12. nedelji iznosila je 62,6%. Prema analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3 koja su dopuštala povećanje doze, u podgrupi pacijenata kojima je doza alirokumaba u 12. nedelji povećana sa 75 mg jednom na svake 2 nedelje na 150 mg jednom na svake 2 nedelje, to povećanje je dovelo do dodatnog sniženja srednje vrednosti LDL-C od 14% kod pacijenata koji su primali osnovnu terapiju statinom. Među pacijentima koji nisu primali osnovnu terapiju statinom, povećanje doze alirokumaba dovelo je do dodatnog sniženja srednje vrednosti LDL-C od 3%, a najveći deo tog efekta primećen je kod približno 25% pacijenata koji su nakon povećanja doze postigli najmanje dodatnih 10% sniženja vrednosti LDL-C. Pacijenti kojima je doza bila povećana na 150 mg jednom na svake 2 nedelje imali su veću srednju vrednost LDL-C na početku ispitivanja.

Ocenjivanje kardiovaskularnih (KV) događaja

U toku je ispitivanje kardiovaskularnih ishoda čiji je primarni cilj ocena velikih kardiovaskularnih događaja (engl. *major cardiovascular adverse events*, MACE tj. smrti zbog koronarne srčane bolesti, infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara i nestabilne angine koja zahteva hospitalizaciju).

Prema unapred određenim analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3, nezavisno potvrđeni KV događaji koji su se javili tokom lečenja, a uključivali su smrt zbog koronarne srčane bolesti, infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, nestabilnu anginu koja je zahtevala hospitalizaciju, hospitalizaciju usled kongestivne srčane insuficijencije i revaskularizaciju, prijavljeni su kod 110 (3,5%) pacijenata u grupi lečenoj aliokumabom i kod 53 (3,0%) pacijenata u kontrolnoj grupi (placebo ili aktivna kontrola), uz HR=1,08 (95% CI: 0,78 – 1,50) (engl. *hazard ratio*, HR). Nezavisno potvrđeni MACE događaji bili su prijavljeni kod 52 od 3182 (1,6%) pacijenata u grupi lečenoj aliokumabom i kod 33 od 1792 (1,8%) pacijenata u kontrolnoj grupi (placebo ili aktivna kontrola); HR=0,81 (95% CI: 0,52 – 1,25).

Prema unapred određenim konačnim analizama podataka iz ispitivanja LONG TERM, nezavisno potvrđeni KV događaji koji su se javili tokom lečenja zabeleženi su kod 72 od 1550 (4,6%) pacijenata u grupi lečenoj aliokumabom kao i kod 40 od 788 (5,1%) pacijenata u grupi koja je primala placebo; nezavisno potvrđeni MACE događaji bili su prijavljeni kod 27 od 1550 (1,7%) pacijenata lečenih aliokumabom kao i kod 26 od 788 (3,3%) onih koji su primali placebo. *Hazard ratio* (HR) izračunat *post-hoc*; za sve KV događaje, HR=0,91 (95% CI, 0,62 – 1,34); za MACE događaje, HR=0,52 (95% CI, 0,31 – 0,90).

Mortalitet zbog bilo kog uzroka

Mortalitet zbog bilo kog uzroka u ispitivanjima faze 3 iznosio je 0,6% (20 do 3182 pacijenata) u grupi lečenoj aliokumabom i 0,9% (17 od 1792 pacijenata) u kontrolnoj grupi. Primarni uzrok smrti kod većine tih pacijenata bili su KV događaji.

Kombinovana terapija statinima

Placebom kontrolisana ispitivanja faze 3 (uz osnovnu terapiju statinima) kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom ili mešovitom dislipidemijom

Ispitivanje LONG TERM

Ovo multicentrično, dvostruko slepo, placebo kontrolisano, 18-mesečno ispitivanje uključivalo je 2310 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom i visokim ili veoma visokim KV rizikom, koji su primali maksimalnu podnošljivu dozu statina, uz dodatnu terapiju sredstvima koja smanjuju lipide u serumu ili bez njih. Pacijenti su uz postojeću terapiju sredstvima koja smanjuju lipide u serumu primali ili aliokumab u dozi od 150 mg jednom na svake 2 nedelje ili placebo. Ispitivanje LONG TERM uključivalo je 17,7% pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, 34,6% sa dijabetes melitusom tipa 2 kao i 68,8% sa koronarnom srčanom bolešću u anamnezi. U 24. nedelji srednja razlika između lečenja i placeba s obzirom na procentualnu promenu vrednosti LDL-C od početne vrednosti iznosila je -61,9% (95% CI: -64,3%, -59,4%; p-vrednost: <0,0001). Za detaljne rezultate videti Tabelu 2. Vrednost LDL-C <70 mg/dL (<1,81 mmol/L) je u 12. nedelji postiglo 82,1% pacijenata lečenih aliokumabom u odnosu na 7,2% pacijenata koji su primali placebo. Razlika u odnosu na primenu placeba u 24. nedelji bila je statistički značajna za sve lipide/lipoproteine.

Ispitivanje COMBO I

Ovo multicentrično, dvostruko slepo, placebo kontrolisano, 52-nedeljno ispitivanje uključivalo je 311 pacijenata koji su bili kategorizovani kao pacijenti sa veoma visokim KV rizikom i koji nisu postigli unapred određenu ciljnu vrednost LDL-C maksimalnom podnošljivom dozom statina, uz dodatnu terapiju hipolipemicima ili bez nje. Pacijenti su uz postojeću terapiju hipolipemicima primali ili aliokumab u dozi od 75 mg jednom na svake 2 nedelje ili placebo. U 12. nedelji se doza aliokumaba povećala na 150 mg jednom na svake 2 nedelje kod pacijenata čija je vrednosti LDL-C bila ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,81$ mmol/L). U 24. nedelji srednja razlika između lečenja i placeba s obzirom na procentualnu promenu vrednosti LDL-C od početne vrednosti iznosila je -45,9% (95% CI: -52,5%, -39,3%; p-vrednost: <0,0001). Za detaljne rezultate videti Tabelu 2. Vrednost LDL-C <70 mg/dL (<1,81 mmol/L) je u 12. nedelji (pre povećanja doze) postiglo 76,0% pacijenata lečenih aliokumabom u poređenju sa 11,3% pacijenata koji su primali placebo. Doza je povećana na 150 mg jednom na svake 2 nedelje kod 32 (16,8%) pacijenata koji su lečenje nastavili i posle 12. nedelje. U podgrupi pacijenata kojima je u 12. nedelji povećana doza postignuto je dodatno sniženje srednje vrednosti LDL-C od 22,8% u 24. nedelji. Razlika u odnosu na primenu placeba u 24. nedelji bila je statistički značajna za sve lipide/lipoproteine osim TG-a i Apo A-1.

Placebom kontrolisana ispitivanja faze 3 (uz osnovnu terapiju statinima) kod pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom

Ispitivanja FH I i FH II

Dva multicentrična, placebom kontrolisana, dvostruko slepa, 18-mesečna ispitivanja uključivala su 732 pacijenta sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom koji su primali maksimalnu podnošljivu dozu statina, uz dodatnu terapiju hipolipemicima ili bez nje. Pacijenti su uz postojeću terapiju hipolipemicima primali ili aliokumab u dozi od 75 mg jednom na svake 2 nedelje ili placebo. U 12. nedelji, doza aliokumaba je povećana na 150 mg jednom na svake 2 nedelje kod pacijenata čija je vrednost LDL-C bila ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,81$ mmol/L). U 24. nedelji srednja razlika između lečenja i placeba s obzirom na procentnu promenu vrednosti LDL-C od početne vrednosti iznosila je -55,8% (95% CI: -60,0%, -51,6%; p-vrednost: $< 0,0001$). Za detaljne rezultate videti Tabelu 2. Vrednost LDL-C < 70 mg/dL ($< 1,81$ mmol/L) je u 12. nedelji (pre povećanja doze) postiglo 50,2% pacijenata lečenih aliokumabom u poređenju sa 0,6% pacijenata koji su primali placebo. U podgrupi pacijenata kojima je u 12. nedelji povećana doza postignuto je dodatno sniženje srednje vrednosti LDL-C u 24. nedelji od 15,7%. Razlika u odnosu na primenu placeba u 24. nedelji bila je statistički značajna za sve lipide/lipoproteine.

Ispitivanje HIGH FH

Treće multicentrično, dvostruko slepo, placebom kontrolisano, 18-mesečno ispitivanje uključivalo je 106 pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom koji su primali maksimalnu podnošljivu dozu statina, uz dodatnu terapiju hipolipemicima ili bez njih i koji su imali početnu vrednost LDL-C ≥ 160 mg/dL ($\geq 4,14$ mmol/L). Pacijenti su uz postojeću terapiju hipolipemicima primali ili aliokumab u dozi od 150 mg jednom na svake 2 nedelje ili placebo. U 24. nedelji srednja razlika između lečenja i placeba s obzirom na procentualnu promenu vrednosti LDL-C od početne vrednosti iznosila je -39,1% (95% CI: -51,1%, -27,1%; p-vrednost: $< 0,0001$). Za detaljne rezultate videti Tabelu 2. Srednje promene za sve ostale lipide/lipoproteine bile su slične onim zabeleženim u ispitivanjima FH I i FH II, ali nije postignuta statistička značajnost za TG, HDL-C ni Apo A-1.

Ezetimibom kontrolisano ispitivanje faze 3 (uz osnovnu terapiju statinima) kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom ili mešovitom dislipidemijom

Ispitivanje COMBO II

Multicentrično, dvostruko slepo, ezetimibom kontrolisano, 2-godišnje ispitivanje uključivalo je 707 pacijenata koji su bili kategorizovani kao pacijenti sa veoma visokim KV rizikom i koji nisu postigli unapred određenu ciljnu vrednost LDL-C uz maksimalnu podnošljivu dozu statina. Pacijenti su uz postojeću terapiju statinima primali ili aliokumab u dozi od 75 mg jednom na svake 2 nedelje ili ezetimib u dozi od 10 mg jednom dnevno. U 12. nedelji je doza aliokumaba povećana na 150 mg jednom na svake 2 nedelje kod pacijenata čija je vrednost LDL-C bila ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,81$ mmol/L). U 24. nedelji srednja razlika u odnosu na ezetimib s obzirom na procentualnu promenu vrednosti LDL-C od početne vrednosti iznosila je -29,8% (95% CI: -34,4%, -25,3%; p-vrednost: $< 0,0001$). Za detaljne rezultate videti Tabelu 2. Vrednost LDL-C < 70 mg/dL ($< 1,81$ mmol/L) je u 12. nedelji (pre povećanja doze) postiglo 77,2% pacijenata lečenih aliokumabom u poređenju sa 46,2% pacijenata koji su primali ezetimib. U podgrupi pacijenata kojima je u 12. nedelji postupno povećana doza postignuto je dodatno sniženje srednje vrednosti LDL-C od 10,5% u 24. nedelji. Razlika u poređenju sa primenom ezetimiba u 24. nedelji bila je statistički značajna za sve lipide/lipoproteine osim za TG-a i Apo A-1.

Monoterapija ili kao dodatak terapiji hipolipemicima, a koja ne uključuje statine

Ezetimibom kontrolisana ispitivanja faze 3 kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (bez osnovne terapije statinom)

Ispitivanje ALTERNATIVE

Multicentrično, dvostruko slepo, ezetimibom kontrolisano, 24-nedeljno ispitivanje uključivalo je 248 pacijenata sa dokumentovanom intolerancijom na statine zbog simptoma povezanih sa skeletnim mišićima. Pacijenti su primali ili aliokumab u dozi od 75 mg jednom na svake 2 nedelje ili ezetimib u dozi od 10 mg jednom dnevno, ili atorvastatin u dozi od 20 mg jednom dnevno (grupa ponovo izložena statinima [engl. *re-challenge arm*]). U 12. nedelji je doza aliokumaba povećana na 150 mg jednom na svake 2 nedelje kod pacijenata koji su imali vrednosti LDL-C od ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,81$ mmol/L) ili ≥ 100 mg/dL ($\geq 2,59$ mmol/L), u zavisnosti od stepena KV rizika. U 24. nedelji srednja razlika u odnosu na ezetimib s obzirom na

procentualnu promenu vrednosti LDL-C od početne vrednosti iznosila je -30,4% (95% CI: -36,6%, -24,2%; p-vrednost: <0,0001). Za detaljne rezultate videti Tabelu 2. Vrednost LDL-C od <70 mg/dL (<1,81 mmol/L) je u 12. nedelji (pre povećanja doze) postiglo 34,9% pacijenta lečenih aliokumabom poređenju sa 0% pacijenta koji su primali ezetimib. U podgrupi pacijenata kojima je u 12. nedelji povećana doza postignuto je dodatno sniženje srednje vrednosti LDL-C od 3,6% u 24. nedelji. Razlika u odnosu na primenu ezetimiba u 24. nedelji bila je statistički značajna za LDL-C, ukupni holesterol, ne-HDL-C, Apo B i Lp(a).

U ovom ispitivanju su ocenjivani pacijenti koji nisu podnosili najmanje dva statina (barem jedan od njih u najmanjoj odobrenoj dozi). Kod tih pacijenta su se neželjeni događaji na nivou mišićno-koštanog sistema javljali sa manjom učestalošću u grupi lečevoj aliokumabom (32,5%) nego u onoj lečevoj atorvastatinom (46,0%) (HR= 0,61 [95% CI, 0,38-0,99]), pa je lečenje zbog neželjenih događaja na nivou mišićno-koštanog sistema prekinuo manji procenat pacijenata lečenih aliokumabom (15,9%) nego onih koji su primali atorvastatin (22,2%). U pet placebom kontrolisanih ispitivanja kod pacijenata koji su primali maksimalnu podnošljivu dozu statina (n=3752), stopa prekida lečenja zbog neželjenih događaja na nivou mišićno-koštanog sistema iznosila je 0,4% u grupi lečevoj aliokumabom i 0,5% u onoj koja je primala placebo.

Ispitivanje MONO

Ovo multicentrično, dvostruko slepo, ezetimibom kontrolisano, 24-nedeljno ispitivanje uključivalo je 103 pacijenta sa umerenim KV rizikom koji nisu uzimali statine ni druga sredstva koja smanjuju lipide u serumu (hipolipemici), a imali su početnu vrednost LDL-C između 100 mg/dL (2,59 mmol/L) i 190 mg/dL (4,91 mmol/L). Pacijenti su primali ili aliokumab u dozi od 75 mg jednom na svake 2 nedelje ili ezetimib u dozi od 10 mg jednom dnevno. U 12. nedelji je doza aliokumaba povećana na 150 mg jednom na svake 2 nedelje kod pacijenata koji su imali vrednost LDL-C ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,81$ mmol/L). U 24. nedelji srednja razlika u odnosu na ezetimib s obzirom na procentualnu promenu vrednosti LDL-C od početne vrednosti iznosila je -31,6% (95% CI: -40,2%, -23,0%; p-vrednost: <0,0001). Za detaljne rezultate videti Tabelu 2. Vrednost LDL-C <70 mg/dL (<1,81 mmol/L) je u 12. nedelji (pre povećanja doze) postiglo 57,7% pacijenata u odnosu na 0% pacijenata koji su primali ezetimib. Doza je povećana na 150 mg jednom na svake 2 nedelje kod 14 (30,4%) pacijenata koji su lečenje nastavili i posle 12. nedelje. U podgrupi pacijenata kojima je u 12. nedelji povećana doza postignuto je dodatno sniženje srednje vrednosti LDL-C od 1,4 % u 24. nedelji. Razlika u odnosu na primenu ezetimiba u 24. nedelji bila je statistički značajna za LDL-C, ukupni holesterol, ne-HDL-C i Apo B.

Tabela 2: Srednja vrednost procenta promene vrednosti LDL-C i drugih lipida/lipoproteina u odnosu na početnu vrednost u placebom i ezetimibom kontrolisanim ispitivanjima

Srednja vrednost procenta promena od početne vrednosti u placebom kontrolisanim ispitivanjima uz osnovnu terapiju statinima								
	LONG TERM (N=2310)		FHI i FHII (N=732)		HIGH FH (N=106)		COMBO I (N=311)	
	placebo	alirokumab	Placebo	alirokumab	placebo	alirokumab	placebo	alirokumab
Broj pacijenata	780	1530	244	488	35	71	106	205
Srednja početna vrednost LDL-C u mg/dL (mmol/L)	122,0 (3,16)	122,8 (3,18)	140,9 (3,65)	141,3 (3,66)	201,0 (5,21)	196,3 (5,10)	104,6 (2,71)	100,3 (2,60)
12. nedelja								
LDL-C (ITT) ^a	1,5	-63,3	5,4	-43,6	-6,6	-46,9	1,1	-46,3
LDL-C (lečena populacija) ^b	1,4	-64,2	5,3	-44,0	-6,6	-46,9	1,7	-47,6
24. nedelja								
LDL-C (ITT) ^a	0,8	-61,0 ^c	7,1	-48,8 ^d	-6,6	-45,7 ^e	-2,3	-48,2 ^f
LDL-C (lečena populacija) ^b	0,7	-62,8	6,8	-49,3	-6,6	-45,5	-0,8	-50,7
ne-HDL-C	0,7	-51,6	7,4	-42,8	-6,2	-41,9	-1,6	-39,1
Apo B	1,2	-52,8	1,9	-41,7	-8,7	-39,0	-0,9	-36,7
Ukupni holesterol	-0,3	-37,8	5,5	-31,2	-4,8	-33,2	-2,9	-27,9
Lp(a)	-3,7	-29,3	-8,5	-26,9	-8,7	-23,5	-5,9	-20,5
TG	1,8	-15,6	4,3	-9,8	-1,9	-10,5	-5,4	-6,0
HDL-C	-0,6	4,0	0,2	7,8	3,9	7,5	-3,8	3,5
Apo A-1	1,2	4,0	-0,4	4,2	2,0	5,6	-2,5	3,3
Srednja vrednost procenta promene od početne vrednosti u ezetimibom kontrolisanim ispitivanjima								
	Uz osnovnu terapiju statinima			Bez osnovne terapije statinima				
	COMBO II (N=707)		ALTERNATIVE (N=248)		MONO (N=103)			
	ezetimib	alirokumab	ezetimib	alirokumab	ezetimib	alirokumab		
Broj pacijenata	240	467	122	126	51	52		
Srednja početna vrednost LDL-C u mg/dL (mmol/L)	104,5 (2,71)	108,3 (2,81)	194,2 (5,03)	191,1 (5,0)	138,3 (3,58)	141,1 (3,65)		
12. nedelja								
LDL-C (ITT) ^a	-21,8	-51,2	-15,6	-47,0	-19,6	-48,1		
LDL-C (lečena populacija) ^b	-22,7	-52,4	-18,0	-51,2	-20,4	-53,2		
24. nedelja								
LDL-C (ITT) ^a	-20,7	-50,6 ^g	-14,6	-45,0 ^h	-15,6	-47,2 ⁱ		
LDL-C (lečena populacija) ^b	-21,8	-52,4	-17,1	-52,2	-17,2	-54,1		
ne-HDL-C	-19,2	-42,1	-14,6	-40,2	-15,1	-40,6		
Apo B	-18,3	-40,7	-11,2	-36,3	-11,0	-36,7		
Ukupni holesterol	-14,6	-29,3	-10,9	-31,8	-10,9	-29,6		
Lp(a)	-6,1	-27,8	-7,3	-25,9	-12,3	-16,7		
TG	-12,8	-13,0	-3,6	-9,3	-10,8	-11,9		
HDL-C	0,5	8,6	6,8	7,7	1,6	6,0		
Apo A-1	-1,3	5,0	2,9	4,8	-0,6	4,7		

^a ITT analiza – populacija kojoj je namenjena terapija (engl. *intent-to-treat*, ITT); uključuje sve podatke o lipidima prikupljene tokom čitavog ispitivanja, nezavisno od pridržavanja ispitivane terapije.

^b Analiza lečene populacije – analiza ograničena na vremensko razdoblje u kojem su pacijenti zaista primali terapiju. Procenat smanjenja vrednosti LDL-C u 24. nedelji odgovara srednjoj apsolutnoj promeni od:

^c-74,2 mg/dL (-1,92 mmol/L); ^d-71,1 mg/dL (-1,84 mmol/L); ^e-90,8 mg/dL (-2,35 mmol/L); ^f-50,3 mg/dL (-1,30 mmol/L); ^g-55,4 mg/dL (-1,44 mmol/L); ^h-84,2 mg/dL (-2,18 mmol/L); ⁱ-66,9 mg/dL (-1,73 mmol/L)

Režim doziranja na svake četiri nedelje

Ispitivanje CHOICE I

Multicentrično, dvostruko slepo 48-nedeljno ispitivanje, uključivalo je 540 pacijenata na terapiji maksimalnom podnošljivom dozom statina, sa ili bez terapije hipolipemicima (308 pacijenata u grupi sa 300 mg aliokumaba jednom na svake 4 nedelje, 76 u grupi sa 75 mg aliokumaba jednom na svake 2 nedelje i 156 u grupi koja je primala placebo) i 252 pacijenta koji nisu bili na terapiji statinima (144 pacijenta u grupi sa 300 mg aliokumaba jednom na svake 4 nedelje, 37 pacijenata u grupi sa 75 mg aliokumaba jednom na svake 2 nedelje, i 71 pacijent u grupi koja je primala placebo). Pacijenti su primali ili aliokumab 300 mg jednom na svake 4 nedelje, aliokumab 75 mg jednom na svake 2 nedelje, ili placebo kao dodatak na njihovu već postojeću terapiju hipolipemicima (statini, drugi lekovi koj ne pripadaju statinima ili samo dijeta). Pacijenti koji su bili u grupi koja je primala 300 mg aliokumaba jednom na svake 4 nedelje, dobijali su alternativno placebo injekcije u cilju održavanja ispitivanja *slepm* u pogledu učestalosti primene injekcija. Sveukupno, 71,6% pacijenata je svrstano u kategoriju visokog ili veoma visokog KV rizika i nisu dostigli ciljane vrednosti LDL. Do prilagođavanja doze u grupi na terapiji aliokumabom na 150 mg jednom na svake 2 nedelje došlo je u 12. nedelji kod pacijenata čija je vrednost LDL-C bila ≥ 70 mg/dL ili ≥ 100 mg/dL, u zavisnosti od nivoa njihovog KV rizika, ili kod pacijenata koji nisu imali smanjenje nivoa LDL-C od najmanje 30% u odnosu na početne vrednosti.

U kohorti pacijenata koji su kao osnovnu terapiju uzimali statine, početna srednja vrednost LDL-C iznosila je 112,7 mg/dL. U 12. nedelji, srednja vrednost procenta promene od početne vrednosti, sa 300 mg aliokumaba jednom na svake 4 nedelje za LDL-C (ITT analiza) bila je -55,3% u poređenju sa +1,1% za placebo. U 12. nedelji (pre prilagođavanja doze), 77,3% pacijenata lečenih sa 300 mg aliokumaba jednom na svake 4 nedelje je dostiglo vrednost LDL-C < 70 mg/dL u poređenju sa 9,3% u grupi koja je primala placebo. U 24. nedelji, srednja vrednost procenta promene od početne vrednosti LDL-C sa 300 mg aliokumaba jednom na svake 4 nedelje/150 mg jednom na svake 2 nedelje (ITT analiza) bila je -58,8% u poređenju sa -0,1% za grupu koja je primala placebo. U 24. nedelji, srednja terapijska razlika između primene 300 mg aliokumaba jednom na svake 4 nedelje/150 mg aliokumaba jednom na svake 2 nedelje i placeba u procentu promene LDL-C od početne vrednosti bila je -58,7% (97,5% CI: -65,0%, -52,4%; p-vrednost: $< 0,0001$). Kod pacijenata lečenih duže od 12 nedelja, doza je prilagođena na 150 mg jednom na svake 2 nedelje kod 56 (19,3%) od 290 pacijenata u grupi na režimu doziranja 300 mg aliokumaba jednom na svake 4 nedelje. U podgrupi pacijenata kojima je u 12. nedelji doza prilagođena na 150 mg jednom na svake 2 nedelje, postignuto je dodatno smanjenje vrednosti LDL-C od 25,4% u 24. nedelji.

U kohorti pacijenata koji nisu istovremeno lečeni statinima, srednja početna vrednost LDL-C bila je 142,1 mg/dL. U 12. nedelji srednja vrednost procenta promene LDL-C od početne vrednosti sa 300 mg aliokumaba jednom na svake 4 nedelje bila je -58,4% u poređenju sa +0,3% za placebo. U 12. nedelji (pre prilagođavanja doze) 65,2% pacijenata lečenih sa 300 mg aliokumaba jednom na svake 4 nedelje je dostiglo vrednost LDL < 70 mg/dL u poređenju sa 2,8% grupi koja je primala placebo. U 24. nedelji, srednja vrednost procenta promene od početne vrednosti LDL-C sa 300 mg aliokumaba jednom na svake 4 nedelje/150 mg jednom na svake 2 nedelje (ITT analiza) bila je -52,4% (97,5% CI: -59,8%, -45,0%; p-vrednost: $< 0,0001$). Kod pacijenata lečenih duže od 12 nedelja, doza je prilagođena na 150 mg jednom na svake 2 nedelje kod 19 (14,7%) od 129 pacijenata u grupi na režimu doziranja 300 mg aliokumaba jednom na svake 4 nedelje. U podgrupi pacijenata kojima je u 12. nedelji doza prilagođena na 150 mg jednom na svake 2 nedelje, postignuto je dodatno srednje smanjenje vrednosti LDL-C od 7,3% u 24 nedelji.

U obe kohorte, razlika u 24. nedelji u odnosu na placebo je bila statistički značajna za sve lipidne parametre osim za Apo-A1 u podgrupi koja je dobijala statine.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Praluent u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju povišenih vrednosti holesterola (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Praluent u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju mešovite dislipidemije (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon supkutane primene 50 mg do 300 mg aliokumaba, medijane vremena do postizanja maksimalne koncentracije u serumu ($t_{\max}$) iznosile su 3-7 dana. Farmakokinetika aliokumaba bila je slična nakon primene jednokratne supkutane doze od 75 mg u abdomen, nadlakticu ili butinu. Prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi, apsolutna bioraspoloživost aliokumaba nakon supkutane primene iznosila je približno 85%. Mesečna izloženost kod terapije sa 300 mg jednom na svake 4 nedelje bila je slična onoj pri terapiji od 150 mg jednom na svake 2 nedelje. Fluktuacije između $C_{\max}$ i C_{trough} bile su veće u režimu primene jednom na svake 4 nedelje. Stanje ravnoteže postignuto je nakon 2 do 3 doze, uz približno dvostruki odnos kumulacije.

Distribucija

Volumen distribucije nakon intravenske primene iznosio je približno 0,04 do 0,05 L/kg, što ukazuje na to da se aliokumab prvenstveno raspodeljuje u cirkulatorni sistem.

Biotransformacija

Budući da je aliokumab protein, nisu sprovedena posebna ispitivanja metabolizma. Očekuje se da će se aliokumab razgraditi u male peptide i pojedinačne aminokiseline.

Eliminacija

Primećene su dve faze eliminacije aliokumaba. Pri niskim koncentracijama eliminacija se odvija prvenstveno putem saturabilnog vezivanja za ciljani protein (PCSK9), dok se pri većim koncentracijama eliminacija aliokumaba primarno odvija nesaturabilnim proteolitičkim putem.

Prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi, medijana prividnog poluvremena eliminacije aliokumaba u stanju ravnoteže iznosila je 17 do 20 dana kod pacijenata koji su primali monoterapiju aliokumabom supkutanim dozama od 75 mg jednom na svake 2 nedelje ili 150 mg jednom na svake 2 nedelje. Kada se primenjivao istovremeno sa statinom, medijana prividnog poluvremena eliminacije aliokumaba iznosila je 12 dana.

Linearnost/nelinearnost

Pri udvostručenju doze sa 75 mg na 150 mg jednom na svake 2 nedelje primećeno je povećanje neznatno veće od onog proporcionalnog dozi, uz povećanje ukupnih koncentracija aliokumaba za 2,1 do 2,7 puta.

Posebne populacije

Starije osobe

Prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi, starost je povezana sa malom razlikom u izloženosti aliokumabu u stanju ravnoteže, koja ne utiče ni na efikasnost ni na bezbednost.

Pol

Prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi, pol ne utiče na farmakokinetiku aliokumaba.

Rasa

Prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi, rasa ne utiče na farmakokinetiku aliokumaba. Nakon primene jednokratne supkutane doze aliokumaba od 100 do 300 mg nije bilo značajne razlike u izloženosti leku između zdravih ispitanika japanskog porekla i ispitanika bele rase.

Telesna masa

U konačnom populacionom farmakokinetičkom modelu telesna masa je identifikovana kao jedna od značajnih kovarijabli koje utiču na farmakokinetiku aliokumaba. Kod pacijenata telesne mase veće od 100 kg, izloženost aliokumabu (PIK_{0-14d}) u stanju ravnoteže smanjila se za 29% kod primene doze od 75 mg jednom na svake 2 nedelje i za 36% kod primene doze od 150 mg jednom na svake 2 nedelje u odnosu na pacijente telesne mase između 50 kg i 100 kg. To nije dovelo do klinički značajne razlike u snižavanju vrednosti LDL-C.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primene jednokratne supkutane doze od 75 mg u jednom ispitivanju faze 1, farmakokinetički profili aliokumaba kod ispitanika sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre bili su slični onom kod ispitanika sa normalnom funkcijom jetre. Nema dostupnih podataka o primeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se monoklonska antitela ne izlučuju putem bubrega, ne očekuje se da će bubrežna funkcija uticati na farmakokinetiku aliokumaba. Populacione farmakokinetičke analize pokazale su da se izloženost aliokumabu (PIK_{0-14d}) u stanju ravnoteže kod primene doze od 75 i 150 mg jednom na svake 2 nedelje povećala za 22-35% kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrežne funkcije odnosno za 49-50% kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na pacijente sa normalnom bubrežnom funkcijom. Raspodela telesne mase i starost, dve kovarijable koje utiču na izloženost aliokumabu, razlikovale su se između različitih kategorija bubrežne funkcije i stoga su najverovatnije objašnjenje za primećene farmakokinetičke razlike. Dostupni su ograničeni podaci o primeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije; kod tih pacijenta je izloženost aliokumabu bila približno dvostruko veća nego kod ispitanika sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos(i)

Farmakodinamski efekat aliokumaba na sniženje vrednosti LDL-C je indirektan, i odvija se putem vezivanja za PCSK9. Primetno je smanjenje udela nevezanog PCSK9 i LDL- C zavisno od koncentracije do postizanja ciljane zasićenosti. Nakon zasićenja vezivanja za PCSK9, dalja povećanja koncentracije aliokumaba ne dovode do daljih sniženja vrednosti LDL-C, ali je primetno duže trajanje efekta sniženja vrednosti LDL-C

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu ispitivanja bezbednosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti sprovedena na pacovima i majmunima ukazala su na to da aliokumab, baš kao i druga IgG antitela, prolazi kroz placentarnu barijeru.

Nisu primećena neželjena dejstva na surogat markere plodnosti (npr. estrusnu cikličnost, volumen testisa, volumen ejakulata, pokretljivost spermatozoida ili ukupan broj spermatozoida po ejakulatu) kod majmuna. Osim toga, ni u jednom toksikološkom ispitivanju sprovedenom na pacovima ili majmunima nisu primećene nikakve patološko-anatomske ni histopatološke promene reproduktivnih tkiva povezane sa aliokumabom.

Nije bilo neželjenih dejstava na rast i razvoj ploda ni kod pacova ni kod majmuna. Nije primećena toksičnost za majku kod gravidnih ženki majmuna pri sistemskim izloženostima koje su bile 81 puta veće od one koja se postiže kod ljudi nakon primene doze od 150 mg jednom na svake 2 nedelje. Međutim, toksičnost za majku primećena je kod gravidnih ženki pacova pri sistemskim izloženostima za koje je procenjeno da su približno 5,3 puta veće od one koja se postiže kod ljudi nakon primene doze od 150 mg jednom na svake 2 nedelje (utvrđeno na osnovu izloženosti izmerene kod negravidnih ženki pacova tokom 5-nedeljnog toksikološkog ispitivanja).

Mladunčad ženki majmuna koje su primale visoke doze aliokumaba svake nedelje tokom graviditeta imala su slabiji sekundarni imunološki odgovor na izlaganje antigenu nego mladunčad kontrolnih životinja. Kod mladunčadi nisu pronađeni drugi dokazi disfunkcije imunološkog sistema povezane sa aliokumabom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

histidin;
saharoza;
polisorbat 20;
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati. Napunjen injekcioni pen čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Lek Praluent se može čuvati van frižidera (na temperaturi do 25°C) zaštićen od svetlosti u jednokratnom periodu koji nije duži od 30 dana. Nakon vađenja iz frižidera, lek se mora upotrebiti u roku od 30 dana ili baciti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

1 mL rastvora za injekciju se nalazi u silikonizovanom staklenom špricu (od providnog stakla tipa I) nominalne zapremine 1 mL sa gumenim delom klipa šprica od brombutil gume obložene etilen-tetrafluoroetilenom (FluroTec), fiksiranom iglom od nerđajućeg čelika (27G) i mekim štitnikom igle od stiren-butadien gume, koji se nalazi u plastičnom poklopcu igle plave boje koji nije u kontaktu sa lekom.

Napunjen injekcioni pen od 75 mg:

Komponente napunjenog injekcionog šprica su sastavni deo napunjenog injekcionog pena za jednokratnu upotrebu sa plavim poklopcem i svetlozelenim dugmetom za aktivaciju.

Napunjeni injekcioni pen od 150 mg:

Komponente napunjenog injekcionog šprica su sastavni deo napunjenog injekcionog pena za jednokratnu upotrebu sa plavim poklopcem i tamnosivim dugmetom za aktivaciju.

Veličina pakovanja:

2 napunjena injekciona pena.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rastvor mora da bude bistar i bezbojan do svetložut. Ako je rastvor promenio boju ili sadrži vidljive čestice, ne sme se upotrebiti.

Nakon primene, napunjeni injekcioni pen za jednokratnu upotrebu odložiti u neprobojan kontejner i uništiti u skladu sa lokalnim propisima. Kontejner se ne sme reciklirati. Kontejner se uvek mora čuvati izvan pogleda i domašaja dece. Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal se mora uništiti u skladu sa lokalnim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD
Španskih boraca 3/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Praluent, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu, 75 mg

Broj dozvole: 515-01-02117-16-002

Praluent, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu, 150 mg

Broj dozvole: 515-01-02118-16-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Praluent, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu, 75mg

Datum prve dozvole: 19.04.2017.

Praluent, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu, 150 mg

Datum prve dozvole: 19.04.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2017.