

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRALUENT 75 mg/ml SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tek kullanımlık kullanıma hazır kalem 1 ml'de 75 mg alirokumab içermektedir.

Alirokumab, rekombinant DNA teknolojisiyle Çin Hamster Overi hücrelerinde üretilen bir insan IgG1 monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Sukroz 100 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz ila soluk sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Diyet ve tolere edilebilen maksimal statin tedavisine rağmen ek LDL düşüşü hedeflenen erişkin heterozigot ailesel hiperlipidemi olan ya da klinik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (kalp krizi (M.İ.) ya da inme) olanlarda endikedir.

PRALUENT'in kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisi belirlenmemiştir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

PRALUENT ile tedaviye başlamadan önce, hiperlipidemi veya karma dislipidemisinin (nefrotik sendrom, hipotiroidizm gibi) sekonder nedenleri hariç tutulmalıdır.

PRALUENT için normal başlangıç dozu, her iki haftada bir subkutan yolla uygulanan 75 mg'dır. Daha fazla LDL-K düşüşü (>%60) gereken hastalarda, her iki haftada bir subkutan yolla uygulanan 150 mg ya da her 4 haftada bir (aylık) subkutan yolla uygulanan 300 mg dozu ile başlanabilir.

PRALUENT dozu, başlangıç LDL-K seviyesi, tedavi hedefi ve tedaviye cevap gibi hasta özellikleri doğrultusunda kişiselleştirilebilir. Lipid düzeyleri, tedavinin başlangıcından veya titrasyondan 4-8 hafta sonra değerlendirilebilir ve buna göre doz ayarlaması (yukarı titrasyon veya aşağı titrasyon) yapılabilir. Her 2 haftada bir 75 mg ya da her 4 haftada bir (aylık) 300 mg doz ile tedavi edilen hastalarda ek LDL-K azalması gerektiğinde, doz maksimum doz olan her 2 haftada bir 150 mg olacak şekilde ayarlanabilir.

Bir doz atlanırsa, hasta enjeksiyonu en kısa zamanda uygulamalı ve orijinal tedavi şemasına göre tedaviye devam etmelidir.

Uygulama şekli:

Subkutan uygulanır.

PRALUENT subkutan yolla uyluk, karın ya da üst kola enjekte edilmektedir.

Her enjeksiyonda enjeksiyon bölgesinin değiştirilmesi önerilmektedir.

PRALUENT, aktif deri hastalığı olan ya da güneş yanığı, kızarıklık, inflamasyon ya da deri enfeksiyonları gibi yaralanmalar olan bölgelere enjekte edilmemelidir.

PRALUENT, diğer enjeksiyonluk ilaçlarla birlikte aynı enjeksiyon bölgesine enjekte edilmemelidir.

Hekim tarafından uygun subkutan enjeksiyon teknikleri öğretildikten sonra, PRALUENT hastanın kendisi ya da başka bir kişi (hasta bakıcı) tarafından uygulanabilir.

300 mg dozun uygulanması için iki ayrı enjeksiyon yerine ardışık olarak 150 mg uygulanır.

Kullanmadan önce alınması gereken önlemler

PRALUENT'in kullanmadan önce oda sıcaklığına gelmesi beklenmelidir. PRALUENT oda sıcaklığına ulaştıktan sonra en kısa zamanda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Her bir kullanıma hazır kalem tek kullanımlıktır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

PRALUENT'in çocuklarda ve 18 yaş altındaki adolesanlardaki güvenilirlik ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Diğer:

Vücut ağırlığı:

Hastanın ağırlığına göre doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Alerjik reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda prurit gibi genel alerjik reaksiyonlar ve aşırı duyarlılık, nummular egzama, ürtiker ve aşırı duyarlılık vaskülit gibi seyrek görülen ama bazen ciddi olabilen alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer ciddi alerjik reaksiyon belirtileri veya semptomları görülürse, PRALUENT tedavisi durdurulmalı ve uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği

Klinik çalışmalarda şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR < 30mL/dk/1.73m²) olan hasta sayısı kısıtlıydı (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda PRALUENT dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda PRALUENT dikkatli kullanılmalıdır.

PRALUENT’in bileşimindeki bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgi

PRALUENT her ml’inde 100 mg sukroz içermektedir. Uygulama yolu sebebiyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Alirokumabın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Alirokumab biyolojik tıbbi ürün olduğundan, alirokumabın diğer tıbbi ürünler üzerinde farmakokinetik etkisinin olması ve sitokrom P450 enzimlerinin üzerinde etkisinin olması beklenmemektedir.

Diğer tıbbi ürünlerin alirokumab üzerindeki etkisi

Statinlerin ve diğer lipid modifiye edici tedavilerin, alirokumabın hedeflediği protein olan PCSK9’un üretimini arttırdığı bilinmektedir. Bu durum, hedef aracılı klerensin artışına ve alirokumabın sistemik maruziyetinin azalmasına neden olmaktadır. Alirokumab monoterapisi ile kıyaslandığında; statinler, ezetimib ve fenofibrat ile birlikte kullanıldığında alirokumabın maruziyeti sırasıyla yaklaşık %40, %15 ve %35 daha düşüktür. Ancak, alirokumab iki haftada bir uygulandığında, doz uygulaması aralıklarında LDL-K düşüşü korunmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Alirokumab ile oral kontrasepsiyon arasında hiçbir etkileşim tespit edilmemiştir.

Gebelik dönemi

PRALUENT'in gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır. Alirokumab, rekombinant IgG1 antikorudur, bu sebeple plasenta bariyerini geçmesi beklenmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvan çalışmaları, gebeliğin idamesi veya embriyo-fetal gelişim açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir; insan dozundan fazla dozlarda maymunlarda olmamakla birlikte sıçanlarda maternal toksisite kaydedilmiş ve maymunların yavrularında antijen direncine daha zayıf bir sekonder immun cevap gözlenmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PRALUENT'in gebelik sırasında kullanılması, kadının klinik durumu alirokumab ile tedaviyi gerektirmediği sürece önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Alirokumabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan immünoglobülin G (IgG), insan sütüne, özellikle kolostruma geçtiği için, emziren kadınlarda PRALUENT kullanımı bu sürede önerilmemektedir. Emzirmenin geri kalan süresi için maruziyetin az olması beklenmektedir. Emziren bebeklerdeki alirokumab etkileri bilinmediğinden dolayı emzirmeyi bırakmak ya da bu süreçte PRALUENT tedavisini bırakmak arasında karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında, fertilitenin temsili göstergeleri üzerine advers etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda fertilite üzerindeki advers etki verisi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PRALUENT'in araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur ya da önemsizdir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın advers reaksiyonlar lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, üst solunum yolu belirti ve semptomları ve prürittir. PRALUENT ile tedavi edilen hastaların tedaviyi bırakmasına neden olan en yaygın advers reaksiyonlar lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır.

Faz 3 programında kullanılan iki doz arasında (75 mg ve 150 mg) güvenlik profili açısından fark görülmemiştir.

Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi

Bu advers reaksiyonlar sistem-organ sınıflamasına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Havuzlanmış kontrollü çalışmalarda alirokumab ile tedavi edilen hastalarda aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Tablo 1 – Havuzlanmış kontrollü çalışmalarda alirokumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Yaygın	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık, aşırı duyarlılık vaskülit
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Üst solunum yolu belirti ve semptomları*	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Prürit	Ürtiker, nummular egzama
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları**	

*esas olarak boğaz ağrısı, burun akıntısı, hapşırma dahil

** Eritem/kızarma, kaşıntı, şişme, ağrı/ hassasiyet dahil.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Alirokumab ile tedavi edilen hastaların %6.1'ine karşılık kontrol grubunun (plasebo enjeksiyonu alan) %4.1'inde eritem/kızarma, kaşıntı, şişme, ağrı/hassasiyet dahil lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiştir. Çoğu enjeksiyon bölgesi reaksiyonları geçicidir ve hafif şiddetlidir. Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları nedeniyle ilacın bırakılma oranı iki grup arasında karşılaştırılabilir (alirokumab grubunda %0.2, kontrol grubunda %0.3).

Genel alerjik reaksiyonlar

Genel alerjik reaksiyonlar, alirokumab grubunda (hastaların %8.1'i), kontrol grubuna göre (hastaların %7.0'si) daha sık bildirilmiştir; bunun nedeni temelde prurit insidansındaki farktır.

Gözlemlenen prurit vakaları tipik olarak hafif şiddetli ve geçicidir. Ayrıca, kontrollü klinik çalışmalarda, aşırı duyarlılık, nummular egzama, ürtiker ve aşırı duyarlılık vaskülit gibi seyrek görülen ama bazen ciddi olabilen alerjik reaksiyonlar da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlar:

Yaşlılar:

75 yaşından büyük hastalarda güvenlilik sorunu gözlenmemiş olsa da, bu yaş grubundaki veriler sınırlıdır. Kontrollü çalışmalarda, PRALUENT'le tedavi edilen 1158 hasta (%34.7) 65 yaş ve üzerindedir ve PRALUENT'le tedavi edilen 241 hasta (%7.2) 75 yaş ve üzerindedir. Yaş artışıyla birlikte güvenlilik ve etkililikte gözlenen anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

4 hafta ara ile doz uygulama çalışması

4 hafta aralıkla (aylık) uygulanan doz rejimi ile tedavi edilen hastalarda güvenlilik profili 2 haftalık doz rejimi kullanan klinik çalışma programında tanımlanan güvenlik profili ile benzer bulunmuştur; yalnızca 4 hafta ile uygulanan rejimde lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları daha yüksek oranda olmuştur. Lokal enjeksiyon yeri reaksiyonlarının toplam sıklığı 4 haftada bir 300 mg tedavi grubunda %16.6 ve plasebo grubunda %7.9'dur. 4 hafta ara ile alirokumab 300 mg tedavi grubundaki hastalara enjeksiyon sıklığı açısından kör tedavi olabilmesi için ikinci bir plasebo enjeksiyonu uygulanmıştır. Bu plasebo enjeksiyonlarına bağlı enjeksiyon yeri reaksiyonları (EYR) çıkarıldığında, EYR sıklığı %11.8 olmuştur. Enjeksiyon yeri reaksiyonu nedeniyle tedavinin kesilmesi 4 hafta aralık ile 300 mg tedavi grubunda %0.7 ve plasebo grubunda %0 olmuştur.

<25 mg/dL LDL-K değerleri (< 0.65 mmol/L)

Doz aralığı 2 hafta olan havuzlanmış kontrollü çalışmalarda, iki ardışık <15 mg/dL (< 0.39 mmol/L) değer gösteren 288 hasta (%8.6) dahil, PRALUENT'le tedavi edilen 3340 hastanın 796'sı (%23.8) iki ardışık <25 mg/dL (< 0.65 mmol/L) LDL-K değeri göstermiştir. Bunlar çoğunlukla, başlangıç LDL-K değerinden veya tedaviye verilen yanıtta bağımsız olarak, hastalar iki haftada bir 150 mg PRALUENT dozuna başlatılıp idame ettirildiğinde gerçekleşmiştir.

Doz aralığı 4 hafta olan çalışmada, 4 hafta ara ile 300 mg/2 hafta ara ile 150 mg ile tedavi edilen 458 hastanın 113'ü (%24.7) ardışık iki <25 mg/dL (<0.65 mmol/L) LDL-K değeri ve 458 hastanın 45'i (%9.8) ardışık iki <15 mg/dL (<0.39 mmol/L) LDL-K değerine sahip olmuştur.

Bu LDL-K değerleriyle ilişkili bir advers reaksiyon tespit edilmemiştir.

İmmünojenisite/Anti-ilac antikorları (ADA)

Faz 3 çalışmalarında, 2 hafta ara ile 75 mg ve/veya 150 mg alirokumabla tedavi edilen hastaların %4.8'inde tedaviye başladıktan sonra, ADA yanıtı ortaya çıkarken, kontrol grubunda (plasebo ya da ezetimib) bu oran %0.6 olmuştur.. Bu hastaların büyük bölümü geçici düşük titre ADA yanıtları göstermiş, nötralizan aktivite görülmemiştir. ADA negatif olan hastalarla kıyaslandığında, ADA pozitif durumunda olan hastalarda alirokumab maruziyeti, etkililiği ya da güvenliliğinde fark görülmemiştir; yalnızca, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu oranı daha yüksektir. Hastaların yalnızca %1.2'sinde nötralizan antikor (NAb) görülmüştür; bunların tümü alirokumab grubundadır. Bu hastaların büyük bölümünde

yalnızca bir pozitif nötralizan numunesi mevcuttur. Yalnızca 10 hastada (%0.3) iki ya da daha fazla NAb pozitif numune vardır. Veriler, NAb varlığı ve LDL-K düşürücünün etkililiği ve güvenliliği arasında bir korelasyon izlenimi uyandırmamaktadır.

Doz aralığı 4 hafta olan çalışmada, 4 hafta ara ile 300 mg/2 hafta ara ile 150 mg alirokumab ile tedavi edilen hastaların % 4.7'inde ADA yanıtı saptanırken bu oran plasebo grubunda %2.6 olmuştur. Bu çalışmada alirokumab ile tedavi edilen ve ADA gelişen hastalarda enjeksiyon yeri reaksiyonu insidansı ADA gelişmeyen hastalara göre daha düşük olmuştur (%8.6 vs %16.2). 4 hafta ara ile 300 mg /2 hafta ara ile 150 mg alirokumab ile tedavi edilen hastaların %0.4'ünde en azından bir kez etkililik azalması olmaksızın nötralizan antikor (NAb) gelişmiştir; kontrol grubundaki hiçbir hastada NAb gözlenmemiştir.

İmmünojenisite verileri yüksek oranda ADA tayinin duyarlılık ve spesifikliğine bağlıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kontrollü klinik çalışmalarda, önerilen iki hafta bir doz programından daha sık doz alınmasıyla ilgili güvenlilik sorunu tespit edilmemiştir. PRALUENT doz aşımı için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gerektiği gibi destekleyici tedbirler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer lipid düzenleyiciler ATC kodu: C10AX14.

Etki Mekanizması

Alirokumab, proprotein konvertaz subtilizin keksin tip 9'a (PCSK9) yüksek afinite ve özgünlükle bağlanan, tamamen insan IgG1 monoklonal antikordur. PCSK9, hepatositlerin yüzeyindeki düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerine (LDLR) bağlanarak, karaciğer içinde LDLR degradasyonunu arttırmaktadır. LDLR, dolaşımdaki LDL'yi temizleyen primer reseptördür; bu nedenle, PCSK9'un neden olduğu LDLR seviyelerindeki düşüş, LDL-K'nın kandaki seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır. Alirokumab, PCSK9'un LDLR'ye bağlanmasını inhibe ederek, LDL'yi temizlemek için mevcut olan LDLR sayısını arttırmakta ve LDL-K düzeylerini düşürmektedir.

LDLR ayrıca trigliserit zengini VLDL remnant lipoproteinlerine ve orta yoğunluklu lipoproteine (IDL) de bağlanmaktadır. Bu nedenle, apolipoprotein B (Apo B), yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolestrol (non-HDL-K) ve trigliseritlerdeki (TG) düşüş ile de gösterildiği gibi, alirokumab tedavisi, bu remnant lipoproteinlerde düşüşe neden olabilir. Alirokumab ayrıca apolipoproteine (a)'ya bağlanan bir LDL formu olan lipoprotein (a) [Lp(a)]'da da düşüşe neden olmaktadır. Ancak, LDLR'nin Lp(a) için afinitesinin düşük olduğu görülmüştür; bu nedenle, alirokumabın Lp(a)'yı düşürücü etki mekanizması tam olarak

anlaşılammamıştır.

İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen genetik çalışmalarda, fonksiyon kaybedici ya da fonksiyon kazandırıcı mutasyonlu PCSK9 varyantları tespit edilmiştir. Tek alel PCSK9 fonksiyon kaybedici mutasyonlu bireyler daha düşük LDL-K düzeylerine sahip olup, bu durum koroner kalp hastalığının (KKH) anlamlı biçimde daha düşük insidansı ile ilişkilidir. İki alelde PCSK9 fonksiyon kaybedici mutasyonları taşıyan ve LDL-K düzeyleri çok düşük olan birkaç bireyde, HDL-K ve TG düzeylerinin normal aralıkta olduğu bildirilmiştir. Bunun aksine, LDL-K düzeyleri artmış olan ve ailesel hiperkolesterolemi klinik tanısı konan hastalarda PCSK9 fonksiyon kazandırıcı mutasyonları tespit edilmiştir.

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, 14 haftalık bir çalışmada, PCSK9 geninde fonksiyon kazandırıcı mutasyonlar nedeniyle heterozigot ailesel hiperkolesterolemili (heFH) 13 hasta, ya iki haftada bir 150 mg alirokumab ya da plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Ortalama başlangıç LDL-K değeri, 151.5 mg/dL (3.90 mmol/L)'dir. 2. haftada, LDL-K'de başlangıç değerinden ortalama düşüş, alirokumab hastalarında %62.5 olup plasebo hastalarında %8.8'dir. 8. haftada, LDL-K'de başlangıç değerinden ortalama düşüş, alirokumabla tedavi edilen tüm hastalarda %72.4'tür.

Farmakodinamik etkiler

İn vitro tayinlerde, alirokumab, PCSK9 varlığında veya yokluğunda Fc aracılı efektör fonksiyon aktivitesini (antikora bağlı, hücre aracılı toksisite ve kompleman bağımlı sitotoksisite) indüklememiştir ve PCSK9'a bağlandığında alirokumab için kompleman proteinleri bağlama kabiliyeti olan çözünür immün kompleksler gözlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Faz 3 Klinik Çalışma Programının Özeti- Her iki haftada bir (Q2W) 75 mg ve/veya 150 mg doz rejimi

Alirokumabın etkililiği, alirokumaba randomize edilmiş 3188 hastalı, hiperkolesterolemi (heterozigot ailesel ve ailesel olmayan) ya da karma dislipidemisi olan 5296 randomize hasta içeren on adet Faz 3 çalışmasında (beş plasebo kontrollü, beş ezetimib kontrollü çalışma) incelenmiştir. Faz 3 çalışmalarında, hastaların %31'inde tip 2 diabetes mellitus ve hastaların %64'ünde koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü vardır. On çalışmanın üçü, özel olarak heterozigot ailesel hiperkolesterolemi (heFH) hastaları üzerinde yürütülmüştür. Faz 3 programındaki hastaların büyük bölümü, arka planda diğer lipid modifiye edici tedavilerle birlikte ya da tek başına maksimum tolere edilen statin dozlarındaki lipid modifiye edici tedaviler almıştı ve yüksek ya da çok yüksek kardiyovasküler (CV) riski taşımaktaydı. Belgelenmiş statin intoleransı olan hastalar üzerinde bir çalışmayı da içeren, eş zamanlı statin tedavisi almayan hastalar üzerinde iki çalışma gerçekleştirilmiştir.

Yalnızca iki haftada bir 150 mg dozuyla, toplam 2416 hasta içeren iki çalışma (LONG TERM ve HIGH FH) yürütülmüştür. İki haftada bir 75 mg dozuyla sekiz çalışma yürütülmüş ve 8. haftadaki kardiyovasküler risk düzeylerine göre önceden belirlenen LDL-K'ye ulaşamayan hastalarda 12. haftada iki haftada bir 150 mg dozuna kriter bazlı yukarı titrasyon yapılmıştır.

Tüm Faz 3 çalışmalarının primer etkililik sonlanım noktası, 24. haftada plaseboya ya da ezetimibe kıyasla başlangıç LDL-K değerinden ortalama yüzde düşüştür. Tüm çalışmalar primer sonlanım noktalarına ulaşmıştır. Genel olarak, alirokumab uygulaması, hastaların

eşzamanlı olarak statin tedavisi alması ya da almaması durumunda, toplam kolesterol (Total-K), yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterol (non-HDL-K), apolipoprotein B (Apo B) ve lipoprotein (a) [Lp(a)] değerlerinde plasebo/ezetimibe kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olan daha yüksek yüzdelerde düşüş sağlamıştır. Alirokumab ayrıca plaseboya kıyasla trigliseritleri (TG) düşürmüş ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve apolipoprotein A-1 (Apo A-1)'i artırmıştır. Detaylı bilgi için Tablo-2'ye bakınız. LDL-K düşüşü, yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi (BMI), ırk, başlangıç LDL-K düzeyleri, heFH ve non-heFH hastaları, karma dislipidemi hastaları ve diyabet hastalarında görülmüştür. 75 yaş üzerindeki hastalarda benzer etkililik gözlenirse de, bu yaş grubunda veriler sınırlıdır. Eş zamanlı kullanılan statinlerden ve dozlardan bağımsız olarak LDL-K düşüşü tutarlıdır. Alirokumab grubunda plaseboya ya da ezetimibe kıyasla 12. haftada ve 24. haftada anlamlı düzeyde daha yüksek oranda hasta <70 mg/dL LDL-K (<1.81 mmol/L) değeri elde edilmiştir. Kriter bazlı, yukarı titrasyon rejimi kullanılan çalışmalarda, hastaların büyük bölümü iki haftada bir 75 mg dozuyla önceden belirlenen hedef LDL-K düzeyine (kardiyovasküler risk düzeylerine göre) ulaşmıştır ve hastaların büyük bölümü iki haftada bir 75 mg dozunda tedaviye devam etmiştir. İlk dozdan sonraki 15 gün içinde alirokumabın lipid düşürücü etkisi gözlenmiş, yaklaşık 4. haftada maksimum etkiye ulaşmıştır. Uzun süreli tedavi ile, etkililik çalışma süresince korunmuştur (LONG TERM çalışmasında 2 yıla kadar). Alirokumabın bırakılmasından sonra, LDL-K geri tepmesi görülmemiştir ve LDL-K düzeyleri yavaş yavaş başlangıç düzeylerine geri dönmüştür.

Hastaların iki haftada bir 75mg doz rejimi ile başladığı 8 çalışmada 12 . haftada olası yukarı titrasyondan önce yapılan önceden belirlenmiş analizlerde, LDL-K 'da %44.5-%49.2 arasında ortalama azalma elde edilmiştir. Hastaların iki haftada bir 150mg dozu ile başladığı ve devam ettirildiği 2 çalışmada 12. Haftada LDL-K'da ortalama %62.6 düşüş elde edilmiştir. Yukarı titrasyona izin veren havuzlanmış Faz 3 çalışmalarının analizinde, yukarı titrasyon yapılan hasta alt grubu arasında, 12. haftada iki haftada bir 75 mg alirokumabdan iki haftada bir 150 mg alirokumaba artış, arka planda statin alan hastalarda LDL-K'de ilave %14 ortalama düşüş ile sonuçlanmıştır. Arka planda statin almayan hastalarda, alirokumabın yukarı titrasyonu, LDL-K'de ilave %3 ortalama düşüş ile sonuçlanmış olup; etkinin büyük bölümü, yukarı titrasyondan sonra en az ilave %10 LDL-K düşüşüne ulaşan hastaların yaklaşık %25'inde görülmüştür. İki haftada bir 150 mg dozuna yukarı titrasyonu yapılan hastaların ortalama başlangıç LDL-K değeri daha yüksektir.

Kardiyovasküler olayların incelenmesi

Primer sonlanım noktası, karara bağlanmış majör kardiyovasküler olaylar (MACE: KKH ölümü, miyokard enfarktüsü, iskemik inme, ya da hastaneye yatış gerektiren unstabil anjina gibi) olan bir kardiyovasküler sonuç çalışması devam etmektedir.

Havuzlanmış Faz 3 çalışmalarının önceden belirtilen analizinde, tedavide ortaya çıkan ve kararla teyit edilen kardiyovasküler olaylar arasında koroner kalp hastalığı (KKH) ölümü, miyokard enfarktüsü, iskemik inme, hastaneye yatış gerektiren unstabil anjina, konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ve revaskülarizasyon bulunmakta olup alirokumab grubundaki 110 hastada (%3.5) ve kontrol (plasebo ya da aktif kontrol) grubundaki 53 hastada (%3.0) bildirilmiştir; HR = 1.08 (%95 GA, 0.78'e 1.50). Alirokumab grubundaki 3182 hastanın 52'sinde (%1.6), kontrol grubundaki (plasebo veya aktif kontrol) 1792 hastanın 33'ünde (%1.8) kararla teyit edilmiş MACE bildirilmiştir; HR= 0.81 (95% GA, 0.52 'ye 1.25).

LONG-TERM çalışmasının önceden belirtilen final analizinde, alirokumab grubundaki 1550 hastanın 72'sinde (%4.6) ve plasebo grubundaki 788 hastanın 40'ında (%5.1) tedavide ortaya çıkan ve kararla teyit edilen kardiyovasküler olay bildirilmiştir; alirokumab grubundaki 1550

hastanın 27'sinde (%1.7) ve plasebo grubundaki 788 hastanın 26'sında (%3.3) kararlarla teyit edilen MACE bildirilmiştir. Post-hoc hesaplanan tehlike oranları tüm kardiyovasküler olaylar için HR = 0.91 (%95 GA, 0.62'ye 1.34), MACE için HR = 0.52 (%95 GA, 0.31'e 0.90).

Tüm nedenlere bağlı mortalite

Faz 3 çalışmalarında tüm nedenlere bağlı mortalite, alirokumab grubunda %0.6 (3182 hastanın 20'si), kontrol grubunda %0.9'dur (1792 hastanın 17'si). Bu hastaların çoğundaki primer ölüm nedeni kardiyovasküler olaylardır.

Statinle kombinasyon tedavisi

Primer hiperkolesterolemi ya da karma dislipidemi hastalarında plasebo kontrollü faz 3 çalışmaları (arka planda statin ile)

LONG-TERM çalışması

Bu çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, 18 aylık çalışma, kardiyovasküler riski yüksek ya da çok yüksek olan ve diğer lipid modifiye edici tedavi varlığında ya da yokluğunda tolere edilen maksimum statin dozunu kullanan primer hiperkolesterolemisi olan 2310 hastayı içermektedir. Hastalara mevcut lipid modifiye edici tedavilerine ek olarak ya iki haftada bir 150 mg alirokumab ya da plasebo verilmiştir. LONG TERM çalışmasında, %17.7 heFH hastası, %34.6 tip 2 diabetes mellitus hastası ve %68.6 koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü olan hasta bulunmaktadır. 24. haftada, başlangıca göre LDL-K yüzde değişiminin plasebodan ortalama tedavi farkı -%61.9'dur (%95 GA: -%64.3, -%59.4; p değeri: <0.0001). Detaylı sonuçlar için, Tablo 2'ye bakınız. 12. haftada, plasebo grubundaki hastaların %7.2'sine kıyasla alirokumab grubundaki hastaların %82.1'i <70 mg/dL (<1.81 mmol/L) LDL-K değerine ulaşmıştır. Tüm lipidler/lipoproteinler için 24. haftada plaseboya karşı fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

COMBO I çalışması

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, 52 haftalık çalışma, çok yüksek kardiyovasküler risk olarak kategorize edilmiş olan ve diğer lipid modifiye edici tedavi varlığında ya da yokluğunda tolere edilen maksimum statin dozunda önceden belirlenen LDL-K hedefine ulaşmamış olan 311 hastayı içermektedir. Hastalara mevcut lipid modifiye edici tedavilerinin yanı sıra ya iki hafta bir 75 mg alirokumab ya da plasebo verilmiştir. 12. haftada LDL-K değeri ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L) olan hastalarda iki hafta bir 150 mg alirokumab dozuna yukarı titrasyon gerçekleştirilmiştir. 24. haftada, başlangıca göre LDL-K yüzde değişiminin plasebodan ortalama tedavi farkı -%45.9'dur (%95 GA: -%52.5, -%39.3; p değeri: <0.0001). Detaylı sonuçlar için Tablo2'ye bakınız. 12. haftada (yukarı titrasyondan önce), plasebo grubundaki hastaların %11.3'üne kıyasla alirokumab grubundaki hastaların %76.0'sı <70 mg/dL (<1.81 mmol/L) LDL-K değerine ulaşmıştır. 12 haftadan uzun süre tedavi edilen 32 (%16.8) hasta için doz iki hafta bir 150 mg'a çıkarılmıştır. 12. haftada yukarı titrasyon yapılan hasta alt grubunda, 24. haftada LDL-K değerinde ilave %22.8 ortalama düşüş elde edilmiştir. TG ve Apo A-1 dışındaki tüm lipid/lipoproteinler için 24. haftada plaseboya karşı fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi (heFH) hastalarında plasebo kontrollü faz 3 çalışmaları (arka planda statin ile)

FH I ve FH II çalışmaları

İki çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör, 18 aylık çalışma, diğer lipid modifiye edici tedavi varlığında ya da yokluğunda tolere edilen maksimum dozda statin alan 732 heFH hastasını içermektedir. Hastalara mevcut lipid modifiye edici tedavilerinin yanı sıra ya iki haftada bir 75 mg alirokumab ya da plasebo verilmiştir. LDL-K değeri ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L) olan hastalarda 12. haftada iki haftada bir 150 mg alirokumaba yukarı titrasyon gerçekleştirilmiştir. 24. haftada, başlangıca göre LDL-K yüzde değişiminin plasebodan ortalama tedavi farkı -%55.8'dir (%95 GA: -%60.0, -%51.6; p değeri: <0.0001). Detaylı sonuçlar için Tablo 2'ye bakınız. 12. haftada (yukarı titrasyondan önce), hastaların %50.2'si <70 mg/dL (<1.81 mmol/L) LDL-K değerine ulaşmışken, plasebo grubundaki hastaların %0.6'sı ulaşmıştır. 12. haftada yukarı titrasyon yapılan hasta alt grubunda, 24. haftada LDL-K değerinde ilave %15.7 ortalama düşüş elde edilmiştir. Tüm lipidler/lipoproteinler için 24. haftada plaseboya karşı fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

HIGH FH çalışması

Üçüncü bir çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, 18 aylık çalışma, diğer lipid modifiye edici tedavilerin varlığında ya da yokluğunda tolere edilen maksimum dozda statin alan ve başlangıç LDL-K değeri ≥ 160 mg/dL (≥ 4.14 mmol/L) olan 106 heFH hastasını içermektedir. Hastalara, mevcut lipid modifiye edici tedavilerine ilave olarak ya iki haftada bir 150 mg alirokumab ya da plasebo verilmiştir. 24. haftada, başlangıca göre LDL-K yüzde değişiminin plasebodan ortalama tedavi farkı -%39.1'dir (%95 GA: -%51.1, -%27.1; p değeri: <0.001). Detaylı sonuçlar için Tablo 2'ye bakınız. Diğer lipidler/lipoproteinler için ortalama değişimler FH I ve FH II çalışmalarına benzerdir ancak TG, HDL-K ve Apo A-1 için istatistiksel açıdan anlamlı bir düzeye ulaşmamıştır.

Primer hiperkolesterolemi ya da karma dislipidemi hastalarında ezetimib kontrollü Faz 3 çalışması (arka planda statin ile)

COMBO II çalışması

Çok merkezli, çift kör, ezetimib kontrollü, 2 yıllık çalışma, çok yüksek kardiyovasküler riskle kategorize edilmiş olan ve tolere edilen maksimum statin dozunda önceden belirlenen LDL-K hedefine ulaşmamış olan 707 hastayı içermektedir. Hastalara mevcut statin tedavilerinin yanı sıra ya iki haftada bir 75 mg alirokumab ya da günde bir kere 10 mg ezetimib verilmiştir. LDL-K değeri ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L) olan hastalarda 12. haftada iki haftada bir 150 mg alirokumab dozuna yukarı titrasyon gerçekleştirilmiştir. 24. haftada, başlangıca göre LDL-K yüzde değişiminin ezetimibden ortalama tedavi farkı -%29.8'dir (%95 GA: -%34.4, -%25.3; p değeri: <0.0001). Detaylı sonuçlar için Tablo 2'ye bakınız. 12. haftada (yukarı titrasyondan önce), hastaların %77.2'si <70 mg/dL (<1.81 mmol/L) LDL-K değerine ulaşmışken, ezetimib grubundaki hastaların %46.2'si ulaşmıştır. 12. haftada yukarı titrasyon yapılan hastaların alt grubunda, 24. haftada LDL-K değerinde ilave %10.5 ortalama düşüş elde edilmiştir.. TG ve Apo A-1 dışındaki tüm lipid/lipoproteinler için 24. haftada ezetimibe karşı fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Monoterapi ya da statin olmayan lipid modifiye edici tedaviye ek tedavi

Primer hiperkolesterolemi hastalarında (arka planda statin olmaksızın) ezetimib kontrollü Faz 3 çalışmaları

ALTERNATIVE çalışması

Çok merkezli, çift kör, ezetimib kontrollü, 24 haftalık çalışmada, iskelet-kasla ilişkili semptomlar nedeniyle statin intoleransı olduğu belgelenmiş olan 248 hasta incelenmiştir. Hastalara ya iki haftada bir 75 mg alirokumab ya da günde bir kere 10 mg ezetimib ya da günde bir kere 20 mg atorvastatin (yeniden maruziyet kolu olarak) verilmiştir. Kardiyovasküler risk düzeylerine göre LDL-K değeri ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L) ya da ≥ 100 mg/dL (≥ 2.59 mmol/L) olan hastalarda 12. haftada, iki haftada bir 150 mg alirokumab dozuna yukarı titrasyon gerçekleştirilmiştir. 24. haftada, başlangıca göre LDL-K yüzde değişiminin ezetimibden ortalama tedavi farkı -%30.4'tür (%95 GA: -%36.6, -%24.2; p değeri: <0.0001). Detaylı sonuçlar için Tablo 2'ye bakınız. 12. haftada (yukarı titrasyondan önce), hastaların %34.9'u <70 mg/dL LDL-K değerine ulaşmışken, ezetimib grubundaki hastaların %0'ı ulaşmıştır. 12. haftada yukarı titrasyon yapılan hastaların alt grubunda, 24. haftada LDL-K değerinde ilave %3.6 ortalama düşüş görülmüştür. LDL-K, Total-K, Non-HDL-K, Apo B ve Lp(a) için 24. haftada ezetimibe karşı fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Bu çalışmada, en az iki statini (en düşük onaylanmış dozların en azından birini) tolere edemeyen hastalar incelenmiştir. Bu hastalarda, kas-iskelet advers olayları, alirokumab grubunda (%32.5) atorvastatin grubuna göre (%46.0) daha düşük oranda gerçekleşmiş (HR=0.61 [%95 GA, 0.38 ila 0.99]) ve atorvastatin grubuna göre (%22.2) alirokumab grubunda daha düşük oranda hasta (%15.9) kas-iskelet advers olayları nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. Tolere edilen maksimum statin dozu alan hastalar üzerinde (n=3752) gerçekleştirilen beş plasebo kontrollü çalışmada, kas-iskelet advers olayları nedeniyle çalışmanın bırakılma oranları, alirokumab grubunda %0.4 ve plasebo grubunda %0.5'tir.

MONO çalışması

Çok merkezli, çift kör, ezetimib kontrollü, 24 haftalık çalışma, orta dereceli kardiyovasküler riski olan, statin ya da diğer lipid modifiye edici tedaviler almayan ve başlangıç LDL-K değeri 100 mg/dL (2.59 mmol/L) ila 190 mg/dL (4.91 mmol/L) arasında olan 103 hasta içermektedir. Hastalara ya iki haftada bir 75 mg alirokumab ya da günde bir kere 10 mg ezetimib verilmiştir. LDL-K değeri ≥ 70 mg/dL (≥ 1.81 mmol/L) olan hastalarda 12. haftada, iki haftada bir 150 mg alirokumab dozuna yukarı titrasyon gerçekleştirilmiştir. 24. haftada, başlangıca göre LDL-K yüzde değişiminin ezetimibden ortalama tedavi farkı -%31.6'dır (%95 GA: -%40.2, -%23.0; p değeri: <0.0001). Detaylı sonuçlar Tablo 2'de verilmektedir. 12. haftada (yukarı titrasyondan önce), hastaların %57.7'si <70 mg/dL (<1.81 mmol/L) LDL-K değerine ulaşmışken, ezetimib grubundaki hastaların %0'ı ulaşmıştır. 12. haftadan fazla tedavi edilen 14 hastada (%30.4) doz iki haftada bir 150 mg'a çıkarılmıştır. 12. haftada yukarı titrasyon yapılan hastaların alt grubunda, 24. haftada LDL-K değerinde ilave %1.4 ortalama düşüş görülmüştür. LDL-K, Total-K, Non-HDL-K ve Apo B için 24. haftada ezetimibe karşı fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 2: Plasebo Kontrollü ve Ezetimib Kontrollü Çalışmalarda LDL-K ve Diğer Lipidler/Lipoproteinlerde Başlangıca Göre Ortalama Yüzde Değişim -75 mg ve/veya 150 mg Q2W doz rejimi

Arkaplan Statinle Birlikte Plasebo Kontrollü Çalışmalarda Başlangıca Göre Ortalama Yüzde Değişim								
	LONG TERM (N=2310)		FHI ve FHII (N=732)		High FH (N=106)		COMBO I (N=311)	
	Plasebo	Alirokumab	Plasebo	Alirokumab	Plasebo	Alirokumab	Plasebo	Alirokumab
Hasta sayısı	780	1530	244	488	35	71	106	205

Ortalama Başlangıç LDL-K mg/dL olarak (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. Hafta								
LDL-K (ITT) ^a	1.5	-63.3	5.4	-43.6	-6.6	-46.9	1.1	-46.3
LDL-K (tedavideki) ^b	1.4	-64.2	5.3	-44.0	-6.6	-46.9	1.7	-47.6
24. Hafta								
LDL-K (ITT) ^a	0.8	-61.0 ^c	7.1	-48.8 ^d	-6.6	-45.7 ^e	-2.3	-48.2 ^f
LDL-K (tedavideki) ^b	0.7	-62.8	6.8	-49.3	-6.6	-45.5	-0.8	-50.7
Non-HDL-K	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
Total-K	-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-K	-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
Ezetimib Kontrollü Çalışmalarda Başlangıca Göre Ortalama Yüzde Değişim								
	Arka Planda Statin ile			Arka Planda Statin Olmadan				
	COMBO II (N=707)		ALTERNATIVE		MONO (N=103)			
	Ezetimib	Alirokumab	Ezetimib	Alirokumab	Ezetimib	Alirokumab		
Hasta sayısı	240	467	122	126	51	52		
Ortalama Başlangıç LDL-K mg/dL olarak (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. Hafta								
LDL-K (ITT) ^a	-21.8	-51.2	-15.6	-47.0	-19.6	-48.1		
LDL-K (tedavideki) ^b	-22.7	-52.4	-18.0	-51.2	-20.4	-53.2		
24. Hafta								
LDL-K (ITT) ^a	-20.7	-50.6 ^g	-14.6	-45.0 ^h	-15.6	-47.2 ⁱ		
LDL-K (tedavideki) ^b	-21.8	-52.4	-17.1	-52.2	-17.2	-54.1		
Non-HDL-K	-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		
Total-K	-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-K	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, tedavi amaçlanan popülasyon, analize göre; çalışma tedavisine uygunluğa bakılmaksızın çalışma süresince tüm lipid verilerini içerir.

^b Tedavideki analiz, hastaların gerçekten tedavi aldığı zaman periyodu ile sınırlı analiz.

24. haftadaki %LDL-K düşüşü:

^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)

ortalama mutlak değişime karşılık gelir.

Doz aralığı her 4 haftada bir (Q4W) olan doz rejimi

CHOICE I çalışması

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, 48 haftalık bir çalışma ek olarak bir lipid modifiye edici tedavi olsun/olmasın maksimum tolere edilebilen dozda statin kullanan 540 (alirokumab 300 mg Q4W grubunda 308, alirokumab 75 mg Q2W grubunda 76 ve plasebo grubunda 156) ve statin kullanmayan 252 (alirokumab 300 mg Q4W grubunda 144, alirokumab 75 mg Q2W grubunda 37 ve plasebo grubunda 71) hastayı içermiştir. Hastalar mevcut lipid modifiye edici tedavilerine (statin, statinsiz tedavi ya da yalnızca diyet) ek olarak ya alirokumab 300 mg Q4W, ya alirokumab 75 mg Q2W ya da plasebo kullanmıştır. 4 hafta ara ile 300 mg aylık alirokumab tedavi grubundaki hastalara enjeksiyon sıklığı açısından kör tedavi olabilmeleri için ikinci bir plasebo enjeksiyonu uygulanmıştır. Toplamda hastaların %71.6'sı kardiyovasküler riski yüksek ya da çok yüksek ve LDL-K hedeflerine ulaşmamış hastalardır. 150 mg Q2W alirokumab gruplarında kardiyovasküler risklerine göre LDL-K ≥ 70 mg/dL ya da ≥ 100 mg/dL olan hastalarda ya da başlangıca göre LDL-K düzeyinde en az %30 azalma olmayan hastalarda 12 haftada doz ayarlaması yapılmıştır.

Statin kullanmakta olan hasta kohortunda başlangıç ortalama LDL-K değeri 112.7 mg/dL olarak ölçülmüştür. 12 haftada başlangıca göre ortalama LDL-K değeri değişim oranı (ITT analizi) alirokumab 300 mg Q4W grubunda %-55.3 ve plasebo grubunda %+1.1 olmuştur. 12 haftada (doz ayarlaması öncesinde) alirokumab 300 mg Q4W grubundaki hastaların %77.3'ü LDL-K <70 mg/dL hedefine ulaşırken bu oran plasebo grubunda %9.3 olmuştur. 24 haftada başlangıca göre ortalama LDL-K değeri değişim oranı (ITT analizi) alirokumab 300 mg Q4W/150 mg Q2W grubunda %-58.8 olup bu oran plasebo grubunda %-0.1 olmuştur. 24 haftada başlangıca göre LDL-K değişim oranı açısından alirokumab 300 mg Q4W/150 mg Q2W ile plasebo arasındaki ortalama tedavi farkı %-58.7 (%97.5 GA: %-65.0, %-52.4; p < 0.0001) bulunmuştur. 12 haftadan uzun tedavi edilen alirokumab 300 mg Q4W kolundaki 290 hastanın 56'sında (%19.3) doz 150 mg Q2W olarak ayarlanmıştır. 12 haftada dozu 150 mg Q2W olarak ayarlanan hasta grubu arasında 24 haftada LDL-K değerinde ek olarak %25.4 oranında düşüş saptanmıştır.

Eşzamanlı statin ile tedavi edilmeyen hasta kohortunda başlangıç ortalama LDL-K değeri 142.1 mg/dL olarak ölçülmüştür. 12 haftada başlangıca göre ortalama LDL-K değeri değişim oranı (ITT analizi) alirokumab 300 mg Q4W grubunda %-58.4 ve plasebo grubunda %+0.3 olmuştur. 12 haftada (doz ayarlaması öncesinde) alirokumab 300 mg Q4W grubundaki hastaların %65.2'si LDL-K <70 mg/dL hedefine ulaşırken bu oran plasebo grubunda %2.8 olmuştur. 24 haftada başlangıca göre ortalama LDL-K değeri değişim oranı (ITT analizi) alirokumab 300 mg Q4W/150 mg Q2W grubunda %-52.7 olup bu oran plasebo grubunda %-0.3 olmuştur. 24 haftada başlangıca göre LDL-K değişim oranı açısından alirokumab 300 mg Q4W/150 mg Q2W ile plasebo arasındaki ortalama tedavi farkı %-52.4 (%97.5 GA: %-59.8, %-45.0; p < 0.0001) bulunmuştur. 12 haftadan uzun tedavi edilen alirokumab 300 mg Q4W kolundaki 129 hastanın 19'ünde (%14.7) doz 150 mg Q2W olarak ayarlanmıştır. 12 haftada dozu 150 mg Q2W olarak ayarlanan hasta grubu arasında 24 haftada LDL-K değerinde ek olarak %7.3 oranında düşüş saptanmıştır.

Her iki kohortta da statin kullanan hasta alt grubunda Apo A-1 dışında tüm lipid parametrelerinde 24 haftada plaseboya göre fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

50 mg ile 300 mg subkutan alirokumab uygulamasından sonra, maksimum serum konsantrasyonu için medyan süreleri (t_{maks}) 3-7 gündür. Karın, üst kol ya da uyluğa subkutan yolla uygulanan 75 mg tek doz alirokumabın farmakokinetiği benzerdir. Alirokumabın subkutan yolla uygulanmasından sonraki mutlak biyoyararlanımı, popülasyon farmakokinetik analizine göre yaklaşık %85'tir. 4 hafta ara ile 300 mg aylık uygulamadaki maruziyet 2 hafta ara ile 150 mg uygulaması ile benzer bulunmuştur. C_{maks} ve C_{vadi} arasındaki dalgalanmalar 4 hafta ara ile uygulanan rejimde daha fazla olmuştur. Kararlı duruma, yaklaşık maksimum 2 kat birikim oranıyla birlikte, 2 ila 3 dozdan sonra ulaşılmaktadır.

Dağılım:

İntravenöz uygulamanın ardından, dağılım hacmi yaklaşık 0.04 ila 0.05 L/kg'dır; bu değer, alirokumabın primer olarak dolaşım sisteminde dağıldığını göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Alirokumab bir protein olduğu için, spesifik metabolizma çalışması yapılmamıştır. Alirokumabın küçük peptitlere ve tekil aminoasitlere degrade olması (parçalanması) beklenmektedir.

Eliminasyon:

Alirokumab için iki eliminasyon fazı gözlenmiştir. Düşük konsantrasyonlarda, eliminasyon baskın olarak hedefe (PCSK9) doyurulabilir bağlanma yoluyla gerçekleşirken, yüksek konsantrasyonlarda, alirokumab eliminasyonu büyük oranda doyurulabilir olmayan bir proteolitik yolda gerçekleşmektedir.

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, kararlı durumda alirokumabın görünen medyan yarı ömrü, monoterapi olarak subkutan yolla iki haftada bir 75 mg ya da iki haftada bir 150 mg alirokumab dozu alan hastalarda 17 ila 20 gündür. Bir statinle birlikte uygulandığında, alirokumabın görünen medyan yarı ömrü 12 gündür.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doz orantısallığından biraz daha büyük artış görülmüştür; dozda 75 mg'dan 150 mg'a Q2W (iki haftada bir) 2 kat artış olduğunda, toplam alirokumab konsantrasyonları 2.1 ila 2.7 kat artmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, yaş, kararlı durumda alirokumab maruziyetinde küçük bir farkla ilişkilendirilmiştir; etkililik veya güvenilirlik üzerinde etkisi yoktur.

Cinsiyet

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, cinsiyetin alirokumab farmakokinetiği üzerinde etkisi yoktur.

Irk

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, ırkın alirokumab farmakokinetiği üzerinde etkisi yoktur. Tek doz 100 mg ila 300 mg subkutan alirokumab uygulamasından sonra, Japon ve beyaz ırka mensup sağlıklı denekler arasında maruziyet açısından anlamlı bir fark yoktur.

Vücut ağırlığı

Vücut ağırlığı, nihai popülasyon farmakokinetik modelindeki önemli bir eşdeğişkendir ve alirokumab farmakokinetiğini etkilemektedir. Kararlı durumda iki haftada bir hem 75 hem de 150 mg doz rejiminde alirokumab maruziyeti (EAA_{0-14d}), 100 kg'dan ağır olan hastalarda, 50 kg ila 100 kg olan hastalara göre %29 ve %36 oranında düşmüştür. Bu durum, LDL-K düşüşünde klinik açıdan anlamlı bir fark yaratmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Bir Faz 1 çalışmasında, 75 mg tek doz subkutan uygulamadan sonra, hafif ila orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan deneklerdeki alirokumab farmakokinetik profilleri, karaciğer fonksiyonu normal olan deneklerle benzerdir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği

Monoklonal antikorların böbrek yolaklarından elimine edilip edilmediği bilinmediğinden, böbrek fonksiyonunun alirokumabın farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

Popülasyon farmakokinetik analizleri, kararlı durumda iki haftada bir hem 75 hem de 150 mg doz rejiminde alirokumab maruziyeti (EAA_{0-14d}), normal böbrek fonksiyonu olan hastalara kıyasla, hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %22-35 ve %49-50 artmıştır. Alirokumab maruziyetini etkileyen iki eşdeğişken olan vücut ağırlığı ve yaşın dağılımı böbrek fonksiyon kategorileri arasında farklıdır ve gözlenen farmakokinetik farklılıkları büyük ihtimalle açıklamaktadır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili limitli veri bulunmaktadır; bu hastalarda alirokumab maruziyeti normal böbrek fonksiyonu olan hastalara oranla yaklaşık 2 kat daha fazla olmuştur.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

Alirokumabın LDL-K düşürücü farmakodinamik etkisi dolaylıdır ve PCSK9'a bağlanma aracılığıyla gerçekleşmektedir. Hedef doygunluğa ulaşılan kadar, serbest PCSK9 ve LDL-K'de konsantrasyona bağlı düşüş görülmektedir. PCSK9 bağlanmasında doygunluğa ulaştıktan sonra, alirokumab konsantrasyonu artışları LDL-K düşüşünü artırmamaktadır; ancak, LDL-K düşürücü etkinin süresinin uzadığı görülmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi değerlendirmelerine göre, klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Sıçanlar ve maymunlar üzerinde gerçekleştirilen üreme toksisitesi çalışmaları, diğer IgG antikorları gibi alirokumabın da plasenta bariyerini geçtiğini göstermiştir.

Maymunlarda fertilitenin temsili göstergelerinde (örn. östrus döngüsellliği, testis hacmi, ejakülat hacmi, sperm motilitesi veya ejakülat başına toplam sperm sayısı) advers etki görülmemiştir ve sıçanlar ve maymunlar üzerinde yapılan hiçbir toksikoloji çalışmasında üreme dokularında alirokumabla ilişkili anatomik patoloji ya da histopatoloji bulgusu yoktur.

Sıçanlar ya da maymunlarda fetal büyüme ya da gelişimde advers etki görülmemiştir. Gebe maymunlarda iki haftada bir 150 mg dozundaki insan maruziyetinin 81 katı sistemik maruziyetlerde maternal toksisite görülmemiştir. Ancak, gebe sıçanlarda iki haftada bir 150 mg dozundaki insan maruziyetinden yaklaşık 5.3 kat daha fazla olarak hesaplanan sistemik maruziyetlerde maternal toksisite görülmüştür (5 haftalık toksikoloji çalışmaları sırasında gebe olmayan sıçanlarda ölçülen maruziyete göre).

Gebelik boyunca her hafta yüksek alirokumab dozları alan maymunların yavrularında, kontrol hayvanlarının yavrularına göre antijen yüklemesine daha zayıf sekonder bağışıklık yanıtı görülmüştür. Yavrularda alirokumabla ilişkili bağışıklık işlev bozukluğu kanıtı görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-Histidin

L-Histidin Monohidroklorür Monohidrat

Sukroz

Polisorbat 20

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışması olmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında 2°C - 8°C'de saklayınız. Dondurmayınız.

25°C'nin altındaki sıcaklıklardaki buzdolabı dışında bekleme süresi 24 saati aşmamalıdır. Kalemleri ışıktan korumak için karton kutusu içinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Paslanmaz çelik sabit iğneli, stiren butadien kauçuk yumuşak iğne kılıflı ve etilen tetrafloroetilen kaplı bromobutil kauçuk piston tıpalı, silikonize Tip 1 renksiz cam enjektör içinde 1 mL çözelti.

Enjektör bileşenleri mavi kapaklı ve açık yeşil aktivasyon düğmeli tek kullanımlık kullanıma hazır kaleme monte edilir.

1, 2 ya da 6 kullanıma hazır kalem

Tüm ambalaj büyüklükleri pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Çözelti berrak, renksiz ila uçuk sarı renkli olmalıdır. Çözeltinin rengi bozuksa ya da görünür partiküller içeriyorsa, çözelti kullanılmamalıdır.

Kullanımdan sonra, kullanıma hazır kalemi delinmeye dirençli bir kaba koyunuz ve yerel yönetmeliklere göre imha ediniz. Kabı geri dönüştürmeyiniz. Kabı daima çocukların ulaşamayacağı yerlerde saklayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No: 193 Levent
34394 Şişli-İstanbul
Tel: 0 212 339 10 00
Faks: 0 212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

2016/812

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

24.11.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ