

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Praluent 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
 Praluent 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
 Praluent 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Praluent 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Praluent 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Praluent 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg Alirocumab in 1 ml Lösung.

Praluent 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Eine Fertigspritze zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg Alirocumab in 1 ml Lösung.

Praluent 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung.

Praluent 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Eine Fertigspritze zur einmaligen Anwendung enthält 150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung.

Praluent 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Alirocumab in 2 ml Lösung.

Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

pH: 5,7 – 6,3

Osmolalität:

Praluent 75 mg Injektionslösung
 293 – 439 mOsm/kg

Praluent 150 mg Injektionslösung
 383 – 434 mOsm/kg

Praluent 300 mg Injektionslösung
 383 – 434 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nichtfamiliäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer

maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder

- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren:

- in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne andere lipidsenkende Therapieprinzipien oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Vor Beginn einer Behandlung mit Alirocumab müssen sekundäre Ursachen der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreose) ausgeschlossen werden.

Die empfohlene Anfangsdosis für Alirocumab beträgt 75 mg subkutan einmal alle zwei Wochen. Patienten, bei denen eine stärkere LDL-C-Senkung erforderlich ist (> 60 %), können mit einer subkutanen Injektion von 150 mg alle zwei Wochen oder 300 mg alle vier Wochen (monatlich) beginnen.

Die Dosierung von Alirocumab kann basierend auf den Patientencharakteristika, wie LDL-C-Ausgangswerte, Therapieziel und Ansprechen auf die Therapie, individuell angepasst werden. Die Lipidspiegel können vier bis acht Wochen nach Therapiebeginn oder erfolgter Titration untersucht und die Dosis kann entsprechend angepasst werden (auf- oder heruntertitriert). Wenn bei Patienten, die einmal alle zwei Wochen mit 75 mg oder einmal alle vier Wochen (monatlich) mit 300 mg behandelt werden, eine zusätzliche LDL-C-Senkung erforderlich ist, kann die Dosierung auf die Maximaldosierung von einmal 150 mg alle zwei Wochen umgestellt werden.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte sich der Patient die Injektion so bald wie möglich verabreichen und danach die Behandlung nach dem ursprünglichen Schema fortsetzen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
 Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten für Patienten mit schwerer Ein-

schränkung der Leberfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
 Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur eingeschränkte Daten für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vor (siehe Abschnitt 5.2).

Körpergewicht

Es ist keine Dosisanpassung je nach Körpergewicht des Patienten erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alirocumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Empfehlung für eine Dosierung gegeben werden. Alirocumab wurde nicht bei pädiatrischen Patienten unter 8 Jahren untersucht.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Alirocumab wird subkutan in Oberschenkel, Bauch oder Oberarm injiziert.

Jeder Fertigpen oder jede Fertigspritze ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Bei Gabe der 300-mg-Dosis sollten entweder eine 300-mg-Injektion oder zwei aufeinanderfolgende Injektionen von 150 mg an zwei unterschiedlichen Einstichstellen verabreicht werden.

Es wird empfohlen, die Einstichstelle bei jeder Injektion zu wechseln.

Alirocumab sollte nicht in Bereiche mit einer aktiven Hauterkrankung oder Verletzung, wie zum Beispiel Sonnenbrand, Hautausschläge, Entzündungen oder Hautinfektionen, injiziert werden.

Alirocumab darf nicht zusammen mit anderen injizierbaren Arzneimitteln an derselben Injektionsstelle angewendet werden.

Nach entsprechender Einweisung in die richtige subkutane Injektionstechnik durch das medizinische Fachpersonal kann Alirocumab vom Patienten selbst oder von einer Pflegeperson injiziert werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung oder Verabreichung des Arzneimittels

Die Lösung sollte zum Zeitpunkt der Anwendung Raumtemperatur erreicht haben (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten Name und Chargennummer des verabreichten Produkts eindeutig festgehalten werden.

Allergische Reaktionen

Allgemeine allergische Reaktionen, einschließlich Pruritus, sowie seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen, wie Überempfindlichkeit, nummuläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis, wurden in klinischen Studien berichtet. Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn klinische Zeichen oder Symptome schwerwiegender allergischer Reaktionen auftreten, muss die Behandlung mit Alirocumab abgesetzt und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

An den klinischen Studien war nur eine sehr begrenzte Anzahl von Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (definiert als eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) beteiligt (siehe Abschnitt 5.2). Alirocumab sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Alirocumab sollte bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Alirocumab auf andere Arzneimittel

Da es sich bei Alirocumab um ein biologisches Arzneimittel handelt, werden keine pharmakokinetischen Effekte von Alirocumab auf andere Arzneimittel und keine Wirkung auf das Cytochrom-P450-Enzymsystem erwartet.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Alirocumab

Von Statinen und anderen lipidmodifizierenden Therapien ist bekannt, dass sie die Expression von PCSK9, dem Zielprotein von Alirocumab, erhöhen. Dies führt zu einer erhöhten zielvermittelten Clearance und zu einer verringerten systemischen Exposition von Alirocumab. Verglichen mit einer Alirocumab-Monotherapie ist die Exposition gegenüber Alirocumab bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen, Ezetimib und Fenofibrat jeweils um 40 %, 15 % bzw. 35 % niedriger. Die LDL-C-Senkung bleibt jedoch während des Dosierungsintervalls erhalten, wenn Alirocumab alle zwei Wochen angewendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Praluent bei Schwangeren vor. Alirocumab ist ein rekombinanter IgG1-Antikörper und überwindet daher vermutlich die Plazentaschranke (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien ergaben hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft oder der embryofetalen Entwicklung keine

Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen. Bei Dosen, die über der Dosierung beim Menschen lagen, wurde bei Ratten eine maternale Toxizität festgestellt, bei Affen jedoch nicht, und bei den Affen-Nachkommen wurde eine schwächere sekundäre Immunreaktion nach Antigenprovokation beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Praluent während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Mutter erfordert eine Behandlung mit Alirocumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alirocumab in die Muttermilch übergeht. Humanes Immunglobulin G (IgG) geht in die Muttermilch über, insbesondere in das Colostrum; während dieser Phase wird die Anwendung von Praluent bei stillenden Frauen nicht empfohlen. Für die weitere Stillzeit ist die Aufnahme voraussichtlich gering. Da die Auswirkungen von Alirocumab auf das gestillte Kind unbekannt sind, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Praluent zu unterbrechen ist.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine negativen Auswirkungen auf Surrogatmarker der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Daten zu einer schädlichen Wirkung auf die Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Praluent hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, in der empfohlenen Dosierung, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (6,1 %), klinische Zeichen und Symptome im Bereich der oberen Atemwege (2,0 %) und Pruritus (1,1 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch bei mit Ali-

rocumab behandelten Patienten führten, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Das Sicherheitsprofil von ODYSSEY OUTCOMES entsprach dem Gesamtsicherheitsprofil, wie für die kontrollierten Phase-III-Studien beschrieben.

Zwischen den beiden in dem Phase-III-Programm verwendeten Dosierungen (75 mg und 150 mg) wurde kein Unterschied hinsichtlich des Sicherheitsprofils beobachtet.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in kontrollierten Studien und/oder nach Markteinführung bei mit Alirocumab behandelten Patienten berichtet (siehe Tabelle 1).

Die Häufigkeit aller in klinischen Studien identifizierten Nebenwirkungen wurde auf Basis ihrer Inzidenz in den klinischen Phase-III-Studien berechnet.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse aufgeführt. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß der folgenden Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die seit der Markteinführung berichtet wurden, kann nicht ermittelt werden, da sie auf Spontanmeldungen basiert. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen wird folglich mit „nicht bekannt“ angegeben.

Siehe Tabelle 1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Erythem/Rötung, Juckreiz, Schwellung und Schmerzen/Druckschmerz, wurden bei 6,1 % der mit Alirocumab behandelten Patienten gegenüber 4,1 % in der Kontrollgruppe (denen Placebo injiziert wurde) berichtet. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren vorübergehend und von leichter Intensität. Die Abbruchrate

Tabelle 1 – Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, Hypersensitivitätsvaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	klinische Zeichen und Symptome im Bereich der oberen Atemwege*		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Urtikaria, nummuläres Ekzem	Angioödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle**		grippeartige Erkrankung

* Einschließlich überwiegend Schmerzen im Oropharynx, Rhinorrhö, Niesen.

** Einschließlich Erythem/Rötung, Juckreiz, Schwellung, Schmerzen/Druckschmerz.

aufgrund von lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle war bei beiden Gruppen vergleichbar (0,2% in der Alirocumab-Gruppe versus 0,3% in der Kontrollgruppe). In der kardiovaskulären Endpunktstudie (ODYSSEY OUTCOMES) sind Reaktionen an der Injektionsstelle bei mit Alirocumab behandelten Patienten ebenfalls häufiger aufgetreten als bei mit Placebo behandelten Patienten (3,8% Alirocumab versus 2,1% Placebo).

Allgemeine allergische Reaktionen

Allgemeine allergische Reaktionen wurden häufiger in der Alirocumab-Gruppe (8,1% der Patienten) als in der Kontrollgruppe (7,0% der Patienten) berichtet, hauptsächlich infolge einer unterschiedlichen Inzidenz für Pruritus. Die beobachteten Fälle von Pruritus waren in der Regel leicht und vorübergehend. Darüber hinaus wurden in kontrollierten klinischen Studien seltene und manchmal schwerwiegende allergische Reaktionen wie Überempfindlichkeit, nummuläres Ekzem, Urtikaria und Hypersensitivitätsvaskulitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4). In der kardiovaskulären Endpunktstudie (ODYSSEY OUTCOMES) waren allgemeine allergische Reaktionen bei mit Alirocumab behandelten Patienten und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar (7,9% Alirocumab, 7,8% Placebo). Beim Auftreten von Pruritus wurde kein Unterschied beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Obwohl bei Patienten im Alter von über 75 Jahren keine Sicherheitsbedenken aufgetreten sind, liegen für diese Altersgruppe nur eingeschränkte Daten vor. In den kontrollierten Phase-III-Studien zu primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie waren 1.158 (34,7%) der mit Alirocumab behandelten Patienten ≥ 65 Jahre alt und 241 (7,2%) der mit Alirocumab behandelten Patienten ≥ 75 Jahre. In der kontrollierten kardiovaskulären Endpunktstudie waren 2.505 (26,5%) der mit Alirocumab behandelten Patienten ≥ 65 Jahre alt und 493 (5,2%) der mit Alirocumab behandelten Patienten ≥ 75 Jahre. Mit zunehmendem Alter wurden keine signifikanten Unterschiede bei Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung mit Alirocumab bei pädiatrischen Patienten ist auf 18 Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) beschränkt. Im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen wurden keine neuen Sicherheitsdaten beobachtet.

Studie mit Dosierung alle vier Wochen

Das Sicherheitsprofil von Patienten, die mit einem Dosierungsschema von 300 mg alle vier Wochen (monatlich) behandelt wurden, war mit dem für das klinische Studienprogramm mit einem zweiwöchigen Dosierungsschema beschriebenen Sicherheitsprofil vergleichbar, mit Ausnahme eines häufigeren Auftretens von Reaktionen an der Einstichstelle. Insgesamt wurden lokale Reaktionen an der Einstichstelle mit einer Häufigkeit von 16,6% in der Behandlungsgruppe 300 mg einmal alle vier Wochen und 7,9% in der Placebo-Gruppe berichtet. Patienten in der

Behandlungsgruppe 300 mg Alirocumab alle vier Wochen erhielten alternierend Placebo-Injektionen, um die Verblindung im Hinblick auf die Häufigkeit der Injektionen aufrechtzuerhalten. Bei Ausschluss der Reaktionen an der Einstichstelle, die nach Verabreichung der Placebo-Injektionen auftraten, betrug die Häufigkeit dieser Reaktionen 11,8%. Die Abbruchrate aufgrund von Reaktionen an der Einstichstelle betrug 0,7% in der Behandlungsgruppe einmal 300 mg alle vier Wochen und 0% in der Placebo-Gruppe.

LDL-C-Werte < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l)

In allen klinischen Studien konnte die lipidsenkende Hintergrundtherapie durch das Studiendesign nicht angepasst werden. Der prozentuale Anteil an Patienten, die LDL-C-Werte < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l) erreichten, hing sowohl vom LDL-C-Ausgangswert als auch von der Alirocumab-Dosierung.

In kontrollierten Studien mit einer Anfangsdosis von 75 mg alle zwei Wochen und einer Dosiserhöhung auf 150 mg alle zwei Wochen, falls der LDL-C-Spiegel des Patienten nicht unter < 70 mg/dl oder < 100 mg/dl (1,81 mmol/l oder 2,59 mmol/l) lag, hatten 29,3% der mit Alirocumab behandelten Patienten mit einem LDL-C-Ausgangswert < 100 mg/dl und 5,0% der Patienten mit einem LDL-C-Ausgangswert ≥ 100 mg/dl zwei aufeinanderfolgende LDL-C-Werte < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l). In der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie, in der die Anfangsdosis 75 mg alle zwei Wochen betrug und die Dosis auf 150 mg alle zwei Wochen erhöht wurde, falls der LDL-C-Spiegel des Patienten nicht unter < 50 mg/dl (< 1,29 mmol/l) lag, hatten 54,8% der Patienten mit einem LDL-C-Ausgangswert < 100 mg/dl und 24,2% der mit Alirocumab behandelten Patienten mit einem LDL-C-Ausgangswert ≥ 100 mg/dl zwei aufeinanderfolgende LDL-C-Werte < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l).

Obwohl in den Studien mit Alirocumab keine negativen Auswirkungen von sehr niedrigen LDL-C-Werten identifiziert wurden, sind die Langzeiteffekte von sehr niedrigen LDL-C-Spiegeln unbekannt. In publizierten genetischen Studien sowie klinischen Studien und Beobachtungsstudien mit lipidsenkenden Therapien war mit niedrigen LDL-C-Spiegeln ein erhöhtes Risiko für ein Neuaufreten von Diabetes assoziiert.

Immunogenität/Anti-Drug-Antikörper (ADA)

In der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie wurden bei 5,5% der mit Alirocumab 75 mg und/oder 150 mg alle zwei Wochen behandelten Patienten nach Beginn der Behandlung Anti-Drug-Antikörper nachgewiesen, verglichen mit 1,6% der mit Placebo behandelten Patienten; die meisten Reaktionen traten vorübergehend auf. Bei 0,7% der mit Alirocumab behandelten Patienten und bei 0,4% der mit Placebo behandelten Patienten wurde eine anhaltende Bildung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) beobachtet. Neutralisierende Antikörper (NAb) wurden bei 0,5% der mit Alirocumab behandelten Patienten und bei < 0,1% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

ADA, einschließlich NAb, hatten einen niedrigen Titer und schienen keinen klinisch-re-

levanten Einfluss auf die Wirksamkeit oder Sicherheit von Alirocumab zu haben, mit Ausnahme einer höheren Rate an Reaktionen an der Injektionsstelle bei Patienten mit behandlungsbedingten ADA im Vergleich zu Patienten, die keine ADA entwickelten (7,5% versus 3,6%). Die Langzeitfolgen einer in Gegenwart von ADA fortgesetzten Alirocumab-Behandlung sind nicht bekannt.

In zehn placebo- und aktiv kontrollierten Studien bei mit Alirocumab 75 mg und/oder 150 mg einmal alle zwei Wochen behandelten Patienten sowie in einer separaten klinischen Studie bei Patienten, die mit 75 mg alle zwei Wochen oder 300 mg alle vier Wochen behandelt wurden (einschließlich einiger Patienten mit einer Dosisanpassung auf 150 mg alle zwei Wochen), war die Häufigkeit des Auftretens von ADA und NAb mit den Ergebnissen aus der oben beschriebenen ODYSSEY-OUTCOMES-Studie vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
 Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
 D-63225 Langen
 Tel.: +49 (0)6103 77 0
 Fax: +49 (0)6103 77 1234
 Website: www.pei.de

Österreich
 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 A-1200 Wien
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezielle Behandlung bei einer Überdosierung von Alirocumab. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und entsprechende unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: lipid-modifizierende Substanzen, andere lipid-modifizierende Substanzen, ATC-Code: C10AX14.

Wirkmechanismus

Alirocumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an Proproteinconvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9) bindet. PCSK9 bindet an die LDL-Rezeptoren (*low density lipoprotein receptor*, LDLR) auf der Oberfläche von Hepatozyten, um den LDLR-Abbau in der Leber zu fördern. LDLR ist der

primäre Rezeptor, der zirkulierendes LDL beseitigt. Dadurch führt die Senkung der LDLR-Spiegel durch PCSK9 zu höheren LDL-C-Blutspiegeln. Indem es die Bindung von PCSK9 an LDLR hemmt, erhöht Alirocumab die Anzahl der zur Beseitigung von LDL verfügbaren LDLR und führt dadurch zu einer Senkung der LDL-C-Spiegel.

Der LDL-Rezeptor bindet auch triglyceridreiche VLDL (*very low density lipoprotein*)-Remnant-Lipoproteine und IDL (*intermediate density lipoprotein*). Daher kann eine Behandlung mit Alirocumab zur Senkung dieser Remnant-Lipoproteine führen, wie durch Senkung von Apolipoprotein B (Apo B), non-HDL-C (*non high density lipoprotein cholesterol*) und Triglyceriden (TG) belegt. Alirocumab führt auch zur Reduzierung von Lipoprotein (a) [Lp(a)], eine Form von LDL, das an Apolipoprotein (a) gebunden ist. Es wurde gezeigt, dass der LDL-Rezeptor eine niedrige Affinität zu Lp(a) hat, daher ist der genaue Mechanismus der Lp(a)-Senkung durch Alirocumab nicht vollständig aufgeklärt.

In genetischen Studien am Menschen wurden PCSK9-Varianten mit Loss-of-Function-Mutationen oder Gain-of-Function-Mutationen identifiziert. Personen mit einer Loss-of-Function-Mutation von PCSK9 auf einem Allel haben niedrigere LDL-C-Spiegel, dies korreliert mit einer signifikant geringeren Inzidenz für koronare Herzkrankheit. Es wurde von einigen Personen berichtet, die Loss-of-Function-Mutationen von PCSK9 auf beiden Allelen aufweisen und extrem niedrige LDL-C-Spiegel haben, wobei HDL-C und TG im normalen Bereich liegen. Dagegen wurden Gain-of-Function-Mutationen auf dem PCSK9-Gen bei Patienten mit erhöhtem LDL-C-Spiegel und einer klinische Diagnose von familiärer Hypercholesterinämie identifiziert.

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 14 Wochen wurden 13 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) aufgrund von Gain-of-Function-Mutationen im PCSK9-Gen randomisiert und erhielten entweder 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen oder Placebo. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert lag bei 151,5 mg/dl (3,90 mmol/l). In Woche 2 betrug die mittlere LDL-C-Senkung gegenüber dem Ausgangswert 62,5 % bei den mit Alirocumab behandelten Patienten im Vergleich zu 8,8 % bei den Placebo-Patienten. In Woche 8 betrug die mittlere LDL-C-Senkung gegenüber dem Ausgangswert bei allen mit Alirocumab behandelten Patienten 72,4 %.

Pharmakodynamische Wirkungen

In *In-vitro*-Assays induzierte Alirocumab in Anwesenheit oder Abwesenheit von PCSK9 keine Aktivität der Fc-vermittelten Effektorfunktionen (antikörperabhängige zellvermittelte Toxizität und komplementabhängige Zytotoxizität), und für an PCSK9 gebundenes Alirocumab wurden keine löslichen Immunkomplexe beobachtet, die fähig sind, an Komplementproteine zu binden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie

Zusammenfassung des klinischen Phase-III-Studienprogramms – Dosierungsschema 75 mg und/oder 150 mg alle zwei Wochen
 Die Wirksamkeit von Alirocumab wurde in zehn Phase-III-Studien (fünf placebokontrollierten und fünf Ezetimib-kontrollierten Studien) mit 5.296 randomisierten Patienten mit Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nichtfamiliäre) oder gemischter Dyslipidämie untersucht, wobei 3.188 Patienten auf Alirocumab randomisiert wurden. In den Phase-III-Studien hatten 31 % der Patienten Diabetes mellitus Typ 2 und 64 % der Patienten eine koronare Herzkrankheit in der Anamnese. Drei der zehn Studien wurden ausschließlich bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) durchgeführt. Die Mehrzahl der Patienten in dem Phase-III-Programm nahm eine lipidmodifizierende Hintergrundtherapie ein, die aus einer maximal verträglichen Dosis von Statinen mit oder ohne andere lipidmodifizierende Therapien bestand, und wiesen ein hohes bzw. sehr hohes kardiovaskuläres Risiko auf. Zwei Studien wurden bei Patienten durchgeführt, die nicht gleichzeitig mit einem Statin behandelt wurden, darunter eine Studie bei Patienten mit dokumentierter Statin-Unverträglichkeit.

Zwei Studien (LONG TERM und HIGH FH), an denen insgesamt 2.416 Patienten teilnahmen, wurden ausschließlich mit einer Dosis von 150 mg alle 2 Wochen durchgeführt. Acht Studien wurden mit einer Dosis von 75 mg alle 2 Wochen und einer kriterienbasierten Auftitration in Woche 12 auf 150 mg alle 2 Wochen bei Patienten durchgeführt, die ihre, basierend auf dem Schweregrad ihres kardiovaskulären Risikos, vordefinierten LDL-C-Zielwerte in Woche 8 nicht erreichten.

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt in allen Phase-III-Studien war die mittlere prozentuale LDL-C-Senkung gegenüber dem Ausgangswert nach 24 Wochen im Vergleich zu Placebo oder Ezetimib. Alle Studien erreichten ihren primären Endpunkt. Im Allgemeinen führte die Applikation von Alirocumab auch zu einer statistisch signifikant höheren prozentualen Senkung von Gesamtcholesterin (Total-C), non-HDL-C (*non-high-density lipoprotein cholesterol*), Apolipoprotein B (Apo B) und Lipoprotein (a) [Lp(a)] im Vergleich zu Placebo/Ezetimib, unabhängig davon, ob Patienten gleichzeitig mit einem Statin behandelt wurden oder nicht. Verglichen mit Placebo senkte Alirocumab auch Triglyceride (TG) und erhöhte HDL-C und Apolipoprotein A-1 (Apo A-1). Detaillierte Ergebnisse siehe Tabelle 2 auf Seite 6 und 7. Eine Senkung von LDL-C wurde über Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), ethnische Zugehörigkeit und LDL-C-Ausgangswert hinweg bei Patienten mit und ohne HeFH, Patienten mit gemischter Dyslipidämie und Diabetikern beobachtet. Obwohl eine vergleichbare Wirksamkeit bei Patienten über 75 Jahre festgestellt wurde, liegen für diese Altersgruppe nur eingeschränkte Daten vor. Die LDL-C-Senkung war konsistent, unabhängig von gleichzeitig angewendeten Statinen und Dosierungen. In Woche 12 und

Woche 24 erreichte im Vergleich zu Placebo oder Ezetimib ein signifikant höherer Anteil der Patienten in der Alirocumab-Gruppe einen LDL-C-Wert von < 70 mg/dl (< 1,81 mmol/l). In Studien mit dem kriterienbasierten Auftitrationsregime erreichte der Großteil der Patienten den vordefinierten LDL-C-Zielwert (basierend auf dem Schweregrad ihres kardiovaskulären Risikos) mit einer Dosis von 75 mg alle 2 Wochen und die Mehrzahl der Patienten verblieb während der Behandlung auf der Dosis von 75 mg alle 2 Wochen. Die lipidsenkende Wirkung von Alirocumab wurde innerhalb von 15 Tagen nach der ersten Dosis beobachtet und erreichte die maximale Wirkung nach etwa 4 Wochen. Bei Langzeitbehandlung wurde die Wirksamkeit über die Dauer der Studien (bis zu 2 Jahre) aufrechterhalten. Nach Absetzen von Alirocumab wurde für LDL-C kein Rebound-Effekt beobachtet, und die LDL-C-Spiegel kehrten allmählich auf die Ausgangswerte zurück.

In vorab spezifizierten Analysen wurde vor einer möglichen Auftitration in Woche 12, bei den 8 Studien, in denen die Patienten zunächst die Dosierung von 75 mg alle zwei Wochen erhielten, eine mittlere LDL-C-Senkung zwischen 44,5 % und 49,2 % erzielt. Bei den 2 Studien, in denen die Patienten mit 150 mg alle zwei Wochen begannen und diese Dosis beibehalten haben, betrug die mittlere LDL-C-Senkung in Woche 12 62,6 %. In Analysen von gepoolten Phase-III-Studien, bei denen eine Auftitration erlaubt war, führte in der Subgruppe der auftitrierten Patienten eine Erhöhung von 75 mg alle 2 Wochen auf 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen in Woche 12 zu einer zusätzlichen mittleren LDL-C-Senkung von 14 % bei Patienten mit Statin-Hintergrundtherapie. Bei Patienten ohne Statin-Hintergrundtherapie ergab die Auftitration von Alirocumab eine zusätzliche mittlere LDL-C-Senkung von 3 %, wobei der Großteil des Effekts bei ca. 25 % der Patienten beobachtet wurde, die mindestens eine zusätzliche LDL-C-Senkung von 10 % nach Auftitration erreichten. Patienten, die auf 150 mg alle 2 Wochen auftitriert wurden, hatten einen höheren durchschnittlichen LDL-C-Ausgangswert.

Bewertung der kardiovaskulären Ereignisse
 In vorab spezifizierten Analysen von gepoolten Phase-III-Studien wurden therapiebedingte, im Rahmen einer Bewertung bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse, bestehend aus Tod durch koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, instabile Angina mit erforderlicher Hospitalisierung, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und Revaskularisierung, bei 110 (3,5 %) Patienten in der Alirocumab-Gruppe und 53 (3,0 %) der Patienten in der Kontrollgruppe (Placebo oder aktive Kontrolle) berichtet; HR = 1,08 (95 % KI, 0,78 bis 1,50). Im Rahmen einer Bewertung bestätigte schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse („MACE-Plus“, d. h. Tod durch KHK, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall und instabile Angina mit erforderlicher Hospitalisierung) wurden bei 52 von 3.182 (1,6 %) Patienten in der Alirocumab-Gruppe und 33 von 1.792 (1,8 %) der Patienten in der Kontrollgruppe

(Placebo oder aktive Kontrolle) berichtet; HR = 0,81 (95 % KI, 0,52 bis 1,25).

In vorab spezifizierten finalen Analysen der Studie LONG TERM traten therapiebedingte, im Rahmen einer Bewertung bestätigte kardiovaskuläre Ereignisse bei 72 von 1.550 (4,6 %) Patienten in der Alirocumab-Gruppe und bei 40 von 788 (5,1 %) Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Im Rahmen einer Bewertung bestätigte schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-Plus) wurden bei 27 von 1.550 (1,7 %) Patienten in der Alirocumab-Gruppe und 26 von 788 (3,3 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet. *Post hoc* kalkulierte Hazard Ratios betragen für alle kardiovaskulären Ereignisse HR = 0,91 (95 % KI, 0,62 bis 1,34); für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-Plus) HR = 0,52 (95 % KI, 0,31 bis 0,90).

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität in den Phase-III-Studien betrug 0,6 % (20 von 3.182 Patienten) in der Alirocumab-Gruppe und 0,9 % (17 von 1.792 Patienten) in der Kontrollgruppe. Die primäre Todesursache bei den meisten dieser Patienten waren kardiovaskuläre Ereignisse.

Kombinationstherapie mit einem Statin

Placebokontrollierte Phase-III-Studien (mit Statin-Hintergrundtherapie) bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

Studie LONG TERM

Diese multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte 18-Monats-Studie umfasste 2.310 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und hohem bzw. sehr hohem kardiovaskulärem Risiko auf einer maximal verträglichen Statin-Dosis mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapie. Die Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer bestehenden lipidmodifizierenden Therapie entweder Alirocumab in einer Dosierung von 150 mg alle 2 Wochen oder Placebo. Die Studie LONG TERM umfasste 17,7 % HeFH-Patienten, 34,6 % mit Diabetes mellitus Typ 2 und 68,6 % mit koronarer Herzkrankheit in der Anamnese. In Woche 24 betrug die mittlere Differenz zu einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich der prozentualen Veränderung gegenüber dem LDL-C-Ausgangswert $-61,9\%$ (95 % KI: $-64,3\%$, $-59,4\%$; p-Wert: $< 0,0001$). Detaillierte Ergebnisse siehe Tabelle 2 auf Seite 6. In Woche 12 erreichten 82,1 % der Patienten in der Alirocumab-Gruppe einen LDL-C-Wert < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) im Vergleich zu 7,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied gegenüber Placebo war in Woche 24 für alle Lipide/Lipoproteine statistisch signifikant.

Studie COMBO I

Die multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte 52-Wochen-Studie umfasste 311 Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, die trotz einer maximal verträglichen Statin-Dosis, mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapie, ihren vorgegebenen LDL-C-Zielwert nicht erreichten. Die Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer bestehenden lipidmodifizierenden Therapie entweder 75 mg Alirocumab alle 2 Wochen

oder Placebo. Eine Auftitration der Dosis auf 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen erfolgte in Woche 12 bei Patienten mit einem LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). In Woche 24 betrug die mittlere Differenz zu einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich der prozentualen Veränderung gegenüber dem LDL-C-Ausgangswert $-45,9\%$ (95 % KI: $-52,5\%$, $-39,3\%$; p-Wert: $< 0,0001$). Für detaillierte Ergebnisse siehe Tabelle 2 auf Seite 6. In Woche 12 (vor Auftitration) erreichten 76,0 % der Patienten in der Alirocumab-Gruppe einen LDL-C-Wert von < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) im Vergleich zu 11,3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Bei 32 (16,8 %) Patienten, die über 12 Wochen hinaus behandelt wurden, erfolgte eine Auftitration der Dosis auf 150 mg alle 2 Wochen. In der Subgruppe der in Woche 12 auftitrierten Patienten wurde eine zusätzliche mittlere LDL-C-Senkung um 22,8 % in Woche 24 erreicht. Der Unterschied gegenüber Placebo war in Woche 24 für alle Lipide/Lipoproteine außer TG und Apo A-1 statistisch signifikant.

Placebokontrollierte Phase-III-Studien (mit Statin-Hintergrundtherapie) bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH)

Studien FH I und FH II

Diese beiden multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten 18-Monats-Studien umfassten 732 Patienten mit HeFH auf einer maximal verträglichen Statin-Dosis, mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapie. Die Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer bestehenden lipidmodifizierenden Therapie entweder 75 mg Alirocumab alle 2 Wochen oder Placebo. Eine Auftitration der Dosis auf 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen erfolgte in Woche 12 bei Patienten mit einem LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). In Woche 24 betrug die mittlere Differenz zu einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich der prozentualen Veränderung gegenüber dem LDL-C-Ausgangswert $-55,8\%$ (95 % KI: $-60,0\%$, $-51,6\%$; p-Wert: $< 0,0001$). Detaillierte Ergebnisse siehe Tabelle 2 auf Seite 6. In Woche 12 (vor Auftitration) erreichten 50,2 % der Patienten in der Alirocumab-Gruppe einen LDL-C-Wert von < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) im Vergleich zu 0,6 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. In der Subgruppe der in Woche 12 auftitrierten Patienten wurde eine zusätzliche mittlere LDL-C-Senkung um 15,7 % in Woche 24 erreicht. Der Unterschied gegenüber Placebo war in Woche 24 für alle Lipide/Lipoproteine statistisch signifikant.

Studie HIGH FH

Die dritte multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte 18-Monats-Studie umfasste 106 Patienten mit HeFH auf einer maximal verträglichen Statin-Dosis, mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapie und einem LDL-C-Ausgangswert ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,14$ mmol/l). Die Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer bestehenden lipidmodifizierenden Therapie entweder Alirocumab in einer Dosierung von 150 mg alle 2 Wochen oder Placebo. In Woche 24 betrug die mittlere Differenz zu einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich der prozentualen Veränderung gegenüber dem LDL-C-

Ausgangswert $-39,1\%$ (95 % KI: $-51,1\%$, $-27,1\%$; p-Wert: $< 0,0001$). Detaillierte Ergebnisse siehe Tabelle 2 auf Seite 6. Die mittleren Veränderungen für alle anderen Lipide/Lipoproteine waren ähnlich wie in den Studien FH I und FH II, erreichten jedoch für TG, HDL-C und Apo A-1 keine statistische Signifikanz.

Ezetimib-kontrollierte Phase-III-Studie (mit Statin-Hintergrundtherapie) bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

Studie COMBO II

Die multizentrische, doppelblinde, Ezetimib-kontrollierte 2-Jahres-Studie umfasste 707 Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, die trotz einer maximal verträglichen Statin-Dosis ihren vorgegebenen LDL-C-Zielwert nicht erreichten. Die Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer bestehenden Statin-Therapie entweder 75 mg Alirocumab alle 2 Wochen oder 10 mg Ezetimib einmal täglich. Eine Auftitration der Dosis auf 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen erfolgte in Woche 12 bei Patienten mit einem LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). In Woche 24 betrug die mittlere Differenz zu einer Behandlung mit Ezetimib hinsichtlich der prozentualen Veränderung gegenüber dem LDL-C-Ausgangswert $-29,8\%$ (95 % KI: $-34,4\%$, $-25,3\%$; p-Wert: $< 0,0001$). Detaillierte Ergebnisse siehe Tabelle 2 auf Seite 7. In Woche 12 (vor Auftitration) erreichten 77,2 % der Patienten in der Alirocumab-Gruppe einen LDL-C-Wert von < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) im Vergleich zu 46,2 % der Patienten in der Ezetimib-Gruppe. In der Subgruppe der in Woche 12 auftitrierten Patienten wurde eine zusätzliche mittlere LDL-C-Senkung um 10,5 % in Woche 24 erreicht. Der Unterschied gegenüber Ezetimib war in Woche 24 für alle Lipide/Lipoproteine außer TG und Apo A-1 statistisch signifikant.

Monotherapie oder zusätzlich zu einer lipidmodifizierenden Therapie ohne Statine

Ezetimib-kontrollierte Phase-III-Studien (ohne Statin-Hintergrundtherapie) bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie

Studie ALTERNATIVE

Die multizentrische, doppelblinde, Ezetimib-kontrollierte 24-Wochen-Studie umfasste 248 Patienten mit nachgewiesener Statin-Unverträglichkeit aufgrund von Skelettmuskelsymptomen. Die Patienten erhielten entweder 75 mg Alirocumab alle 2 Wochen oder 10 mg Ezetimib einmal täglich oder 20 mg Atorvastatin einmal täglich (Studienarm mit einer Reexposition). Eine Auftitration der Dosis auf 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen erfolgte in Woche 12 bei Patienten mit einem LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l) oder ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,59$ mmol/l), je nach Schweregrad des kardiovaskulären Risikos. In Woche 24 betrug die mittlere Differenz zu einer Behandlung mit Ezetimib hinsichtlich der prozentualen Veränderung gegenüber dem LDL-C-Ausgangswert $-30,4\%$ (95 % KI: $-36,6\%$, $-24,2\%$; p-Wert: $< 0,0001$). Detaillierte Ergebnisse siehe Tabelle 2 auf Seite 7. In Woche 12 (vor Auftitration) erreichten 34,9 % der Patienten in der Alirocumab-Gruppe einen LDL-C-Wert von < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) im Vergleich zu

0% der Patienten in der Ezetimib-Gruppe. Der Unterschied gegenüber Ezetimib war in Woche 24 für LDL-C, Total-C, non-HDL-C, Apo B und Lp(a) statistisch signifikant.

Diese Studie untersuchte Patienten, die mindestens zwei Statine (mindestens eines davon in der niedrigsten zugelassenen Dosis) nicht vertrugen. Bei diesen Patienten traten in der Alirocumab-Gruppe (32,5%) im Vergleich zu der Atorvastatin-Gruppe (46,0%) muskuloskeletale Nebenwirkungen mit einer geringeren Rate auf (HR = 0,61 [95% KI, 0,38–0,99]) und in der Alirocumab-Gruppe (15,9%) brach im Vergleich zu der Atorvastatin-Gruppe (22,2%) ein geringerer Prozentsatz der Patienten die Studienbehandlung aufgrund von muskuloskeletalen Nebenwirkungen ab. In den fünf placebokontrollierten Studien bei Patienten auf einer maximal verträglichen Dosis von Statinen (n = 3.752) betrug die Abbruchrate aufgrund von muskuloskeletalen Nebenwirkungen 0,4% in der Alirocumab-Gruppe und 0,5% in der Placebo-Gruppe.

Studie MONO

Die multizentrische, doppelblinde, Ezetimib-kontrollierte 24-Wochen-Studie umfasste 103 Patienten mit einem mittleren kardiovaskulären Risiko, die keine Statine oder anderen lipidmodifizierenden Therapien erhielten und einen LDL-C-Ausgangswert zwischen 100 mg/dl (2,59 mmol/l) und 190 mg/dl (4,91 mmol/l) hatten. Die Patienten erhielten entweder 75 mg Alirocumab alle 2 Wochen oder 10 mg Ezetimib einmal täglich. Eine Auftitration der Dosis auf 150 mg Alirocumab alle 2 Wochen erfolgte in Woche 12 bei Patienten mit einem LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). In Woche 24 betrug die mittlere Differenz zu einer Behandlung mit Ezetimib hinsichtlich der prozentualen Veränderung gegenüber dem LDL-C-Ausgangs-

wert $-31,6\%$ (95% KI: $-40,2\%$, $-23,0\%$; p-Wert: $< 0,0001$). Detaillierte Ergebnisse siehe Tabelle 2 auf Seite 7. In Woche 12 (vor Auftitration) erreichten 57,7% der Patienten in der Alirocumab-Gruppe einen LDL-C-Wert von < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) im Vergleich zu 0% der Patienten in der Ezetimib-Gruppe. Die Dosis wurde bei 14 Patienten (30,4%), die über 12 Wochen hinaus behandelt wurden, auf 150 mg alle 2 Wochen aufgetitert. In der Subgruppe der in Woche 12 aufgetiterten Patienten wurde eine zusätzliche mittlere LDL-C-Senkung um 1,4% in Woche 24 erreicht. Der Unterschied gegenüber Ezetimib war in Woche 24 für LDL-C, Total-C, non-HDL-C und Apo B statistisch signifikant.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6 und 7.

Dosierungsschema alle vier Wochen

Studie CHOICE I

Die multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte 48-Wochen-Studie schloss 540 Patienten mit einer maximal verträglichen Statin-Dosis mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapie ein (308 in der Gruppe Alirocumab 300 mg alle vier Wochen, 76 in der Gruppe Alirocumab 75 mg alle zwei Wochen und 156 in der Placebo-Gruppe) sowie 252 Patienten, die nicht mit einem Statin behandelt wurden (144 in der Gruppe Alirocumab 300 mg alle vier Wochen, 37 in der Gruppe Alirocumab 75 mg alle zwei Wochen und 71 in der Placebo-Gruppe). Die Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer bestehenden lipidmodifizierenden Therapie (Therapie mit oder ohne ein Statin oder nur Diät) entweder Alirocumab 300 mg alle vier Wochen oder Alirocumab 75 mg alle zwei Wochen oder Placebo. Die Patienten in der Behandlungsgruppe mit 300 mg alle vier Wochen erhielten alternierend Placebo-Injektionen, um die Verblindung in Hin-

blick auf die Häufigkeit der Injektionen aufrechtzuerhalten. Insgesamt hatten 71,6% der Patienten, die ihre LDL-C-Zielwerte nicht erreichten, ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko. In Woche 12 erfolgte in den Alirocumab-Gruppen bei Patienten mit einem LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl oder ≥ 100 mg/dl, je nach kardiovaskulärem Risiko, oder bei Patienten mit einer LDL-C-Senkung gegenüber dem Ausgangswert von weniger als 30% eine Dosisanpassung auf 150 mg alle zwei Wochen.

In der Patientenkohorte mit Statin-Hintergrundtherapie betrug der mittlere LDL-C-Ausgangswert 112,7 mg/dl. In Woche 12 betrug die durchschnittliche prozentuale Veränderung gegenüber dem LDL-C-Ausgangswert (ITT-Analyse) mit Alirocumab 300 mg alle vier Wochen $-55,3\%$ im Vergleich zu $+ 1,1\%$ mit Placebo. In Woche 12 (vor Dosisanpassung) erreichten 77,3% der mit Alirocumab 300 mg alle vier Wochen behandelten Patienten einen LDL-C-Wert < 70 mg/dl im Vergleich zu 9,3% in der Placebo-Gruppe. In Woche 24 betrug die durchschnittliche prozentuale Veränderung gegenüber dem LDL-C-Ausgangswert (ITT-Analyse) mit Alirocumab 300 mg alle vier Wochen/150 mg alle zwei Wochen $-58,8\%$ im Vergleich zu $-0,1\%$ mit Placebo. In Woche 24 betrug die mittlere Differenz zu einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich der prozentualen Veränderung gegenüber dem LDL-C-Ausgangswert mit Alirocumab 300 mg alle vier Wochen/150 mg alle zwei Wochen $-58,7\%$ (97,5% KI; $-65,0\%$, $-52,4\%$; p-Wert: $< 0,0001$). Bei 56 (19,3%) von 290 Patienten im Behandlungsarm Alirocumab 300 mg alle vier Wochen, die über 12 Wochen hinaus behandelt wurden, erfolgte eine Dosisanpassung auf 150 mg alle zwei Wochen. In der Patientenuntergruppe mit einer Dosisanpassung in Woche 12 auf

Tabelle 2 – Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber den Ausgangswerten von LDL-C und anderen Lipiden/Lipoproteinen in placebokontrollierten und Ezetimib-kontrollierten Studien – Dosierungsschema 75 mg und/oder 150 mg alle zwei Wochen

Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber den Ausgangswerten in placebokontrollierten Studien mit Hintergrund-Statine								
	LONG TERM (N = 2.310)		FH I und FH II (N = 732)		High FH (N = 106)		COMBO I (N = 311)	
	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab
Patientenzahl	780	1.530	244	488	35	71	106	205
Mittlerer LDL-C-Ausgangswert in 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)
Woche 12								
LDL-C (ITT) ^a	1,5	-63,3	5,4	-43,6	-6,6	-46,9	1,1	-46,3
LDL-C (on treatment) ^b	1,4	-64,2	5,3	-44,0	-6,6	-46,9	1,7	-47,6
Woche 24								
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 (on treatment) ^b	0,7	-62,8	6,8	-49,3	-6,6	-45,5	-0,8	-50,7
Non-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
Total-C	-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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung von Tabelle 2

Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber den Ausgangswerten in Ezetimib-kontrollierten Studien						
	Mit Hintergrund-Statin		Ohne Hintergrund-Statin			
	COMBO II (N = 707)		ALTERNATIVE (N = 248)		MONO (N = 103)	
	Ezetimib	Alirocumab	Ezetimib	Alirocumab	Ezetimib	Alirocumab
Patientenzahl	240	467	122	126	51	52
Mittlerer LDL-C-Ausgangswert in 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)
Woche 12						
LDL-C (ITT) ^a	-21,8	-51,2	-15,6	-47,0	-19,6	-48,1
LDL-C (on treatment) ^b	-22,7	-52,4	-18,0	-51,2	-20,4	-53,2
Woche 24						
LDL-C (ITT) ^a	-20,7	-50,6 ^g	-14,6	-45,0 ^h	-15,6	-47,2 ⁱ
LDL-C (on treatment) ^b	-21,8	-52,4	-17,1	-52,2	-17,2	-54,1
Non-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
Total-C	-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-Analyse – Intention-to-treat-Population, einschließlich aller Lipiddaten während der gesamten Studiendauer, ungeachtet der Adhärenz zur Studienbehandlung.

^b On-Treatment-Analyse – Analyse beschränkt auf den Zeitraum, in dem die Patienten tatsächlich behandelt wurden.

Die prozentuale LDL-C-Senkung in Woche 24 entspricht einer mittleren absoluten Veränderung von:

^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).

150 mg alle zwei Wochen wurde in Woche 24 eine zusätzliche LDL-C-Senkung von 25,4 % erreicht.

In der Patientenkohorte, die kein Statin als Begleittherapie erhielt, betrug der mittlere LDL-C-Ausgangswert 142,1 mg/dl. In Woche 12 betrug die durchschnittliche prozentuale Veränderung gegenüber dem LDL-C-Ausgangswert (ITT-Analyse) mit Alirocumab 300 mg alle vier Wochen -58,4 % im Vergleich zu + 0,3 % mit Placebo. In Woche 12 (vor Dosisanpassung) erreichten 65,2 % der mit Alirocumab 300 mg alle vier Wochen behandelten Patienten einen LDL-C-Wert < 70 mg/dl im Vergleich zu 2,8 % in der Placebo-Gruppe. In Woche 24 betrug die durchschnittliche prozentuale Veränderung gegenüber dem LDL-C-Ausgangswert (ITT-Analyse) mit Alirocumab 300 mg alle vier Wochen/150 mg alle zwei Wochen -52,7 % im Vergleich zu -0,3 % mit Placebo. In Woche 24 betrug die mittlere Differenz zu einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich der prozentualen Veränderung gegenüber dem LDL-C-Ausgangswert mit Alirocumab 300 mg alle vier Wochen/150 mg alle zwei Wochen -52,4 % (97,5 % KI; -59,8 %, -45,0 %; p-Wert: < 0,0001). Bei 19 (14,7 %) von 129 Patienten im Behandlungsarm Alirocumab 300 mg alle vier Wochen, die über 12 Wochen hinaus behandelt wurden, erfolgte eine Dosisanpassung auf 150 mg alle zwei Wochen. In der Patientenuntergruppe mit einer Dosisanpassung in Woche 12 auf 150 mg alle zwei Wochen wurde in Woche 24 eine zusätzliche mittlere LDL-C-Senkung von 7,3 % erreicht.

In beiden Kohorten war der Unterschied zu Placebo in Woche 24 für alle Lipidparameter statistisch signifikant, außer für Apo A-1 in der Patientengruppe mit Statin-Hintergrundtherapie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Studie ODYSSEY OUTCOMES

Eine multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie schloss 18.924 erwachsenen Patienten (9.462 Alirocumab, 9.462 Placebo) ein, die bis zu 5 Jahre behandelt wurden. Die Patienten hatten 4 bis 52 Wochen vor Randomisierung ein akutes Koronarsyndrom (*Acute Coronary Syndrome*, ACS) und erhielten zur Lipidsenkung eine intensive Statin-Therapie (definiert als 40 oder 80 mg Atorvastatin bzw. 20 oder 40 mg Rosuvastatin) bzw. die maximal verträgliche Dosis dieser Statine mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien. Alle Patienten wurden 1 : 1 auf Alirocumab 75 mg einmal alle zwei Wochen oder Placebo alle zwei Wochen randomisiert. War in Monat 2 aufgrund vorab spezifizierter LDL-C-Kriterien (LDL-C ≥ 50 mg/dl bzw. 1,29 mmol/l) eine zusätzliche LDL-C-Senkung erforderlich, wurde Alirocumab auf 150 mg alle zwei Wochen erhöht. Patienten mit einer auf 150 mg alle zwei Wochen erhöhten Dosierung, die zwei aufeinanderfolgende LDL-C-Werte unter 25 mg/dl (0,65 mmol/l) hatten, wurden von 150 mg alle zwei Wochen auf 75 mg alle zwei Wochen heruntertitriert. Patienten mit einer Dosierung von 75 mg alle zwei Wochen, die zwei aufeinanderfolgende LDL-C-Werte unter 15 mg/dl

(0,39 mmol/l) hatten, wurden unter Beibehaltung der Verblindung auf Placebo umgestellt. Etwa 2.615 (27,7 %) der 9.451 mit Alirocumab behandelten Patienten benötigten eine Erhöhung der Dosis auf 150 mg alle zwei Wochen. Von diesen 2.615 Patienten wurden 805 (30,8 %) auf 75 mg alle zwei Wochen heruntertitriert. Insgesamt wurden 730 (7,7 %) von 9.451 Patienten auf Placebo umgestellt. Insgesamt 99,5 % der Patienten wurden bis zum Abschluss der Studie auf Überleben nachbeobachtet. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 33 Monate.

Das ACS-Indexereignis war bei 83,2 % der Patienten ein Myokardinfarkt (34,6 % STEMI, 48,6 % NSTEMI) und bei 16,8 % der Patienten instabile Angina. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten die meisten Patienten (88,8 %) eine hochintensive Statin-Therapie mit oder ohne weitere lipidmodifizierende Therapien. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert betrug 92,4 mg/dl (2,39 mmol/l).

Alirocumab senkte signifikant das Risiko für den primären kombinierten Endpunkt der Dauer bis zum ersten Auftreten schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (*major adverse cardiovascular events*, MACE-Plus) bestehend aus Tod durch koronare Herzkrankheit (KHK), nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI), tödlicher und nichttödlicher ischämischer Schlaganfall oder instabile Angina mit erforderlicher Hospitalisierung (HR 0,85, 95 % KI: 0,78, 0,93, p-Wert = 0,0003). Alirocumab senkte ebenfalls signifikant die folgenden kombinierten Endpunkte: Risiko für ein KHK-Ereignis,

schwerwiegendes KHK-Ereignis, kardiovaskuläres Ereignis sowie den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher ischämischer Schlaganfall. Es wurde auch eine nur nominal statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bei hierarchischer Testung beobachtet (HR 0,85, 95 % KI: 0,73, 0,98). Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 dargestellt.

Siehe Tabelle 3.

Die Kaplan-Meier-Schätzungen der kumulativen Inzidenz des primären Endpunkts für die gesamte Patientenpopulation im Zeitverlauf werden in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Abbildung 1.

Kinder und Jugendliche

Eine 48-wöchige, unverblindete Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab 75 mg Q2W (bei Körpergewicht (KG) < 50 kg) oder 150 mg

Abbildung 1: Kumulative Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts über 4 Jahre in der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie

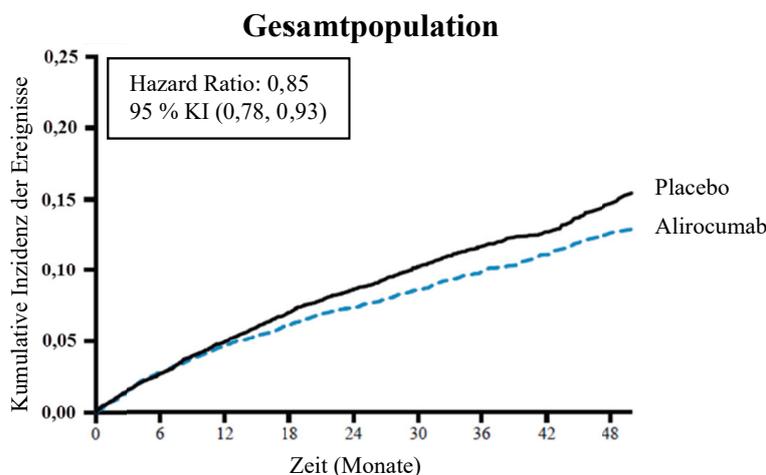
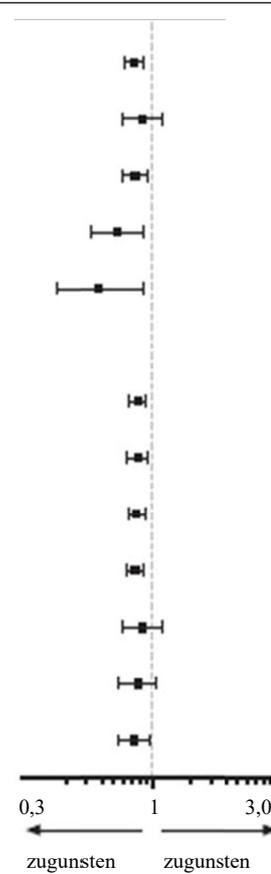


Tabelle 3: Wirksamkeit von Alirocumab in der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie (Gesamtpopulation)

Endpunkt	Anzahl der Ereignisse		Hazard Ratio (95 % KI) p-Wert
	Alirocumab N = 9.462 n (%)	Placebo N = 9.462 n (%)	
Primärer Endpunkt (MACE-Plus)^a	903 (9,5 %)	1.052 (11,1 %)	0,85 (0,78, 0,93) 0,0003
Tod durch KHK	205 (2,2 %)	222 (2,3 %)	0,92 (0,76, 1,11) 0,38
nichttödlicher MI	626 (6,6 %)	722 (7,6 %)	0,86 (0,77, 0,96) 0,006 ^f
ischämischer Schlaganfall	111 (1,2 %)	152 (1,6 %)	0,73 (0,57, 0,93) 0,01 ^f
instabile Angina ^b	37 (0,4 %)	60 (0,6 %)	0,61 (0,41, 0,92) 0,02 ^f
Sekundäre Endpunkte			
KHK-Ereignis ^c	1.199 (12,7 %)	1.349 (14,3 %)	0,88 (0,81, 0,95) 0,0013
schwerwiegendes KHK-Ereignis ^d	793 (8,4 %)	899 (9,5 %)	0,88 (0,80, 0,96) 0,0060
kardiovaskuläres Ereignis ^e	1.301 (13,7 %)	1.474 (15,6 %)	0,87 (0,81, 0,94) 0,0003
Gesamtmortalität, nichttödlicher MI, nichttödlicher ischämischer Schlaganfall	973 (10,3 %)	1.126 (11,9 %)	0,86 (0,79, 0,93) 0,0003
Tod durch KHK	205 (2,2 %)	222 (2,3 %)	0,92 (0,76, 1,11) 0,3824
kardiovaskulärer Tod	240 (2,5 %)	271 (2,9 %)	0,88 (0,74, 1,05) 0,1528
Gesamtmortalität	334 (3,5 %)	392 (4,1 %)	0,85 (0,73, 0,98) 0,0261 ^f



0,3 1 3,0

← zugunsten Alirocumab zugunsten Placebo →

^a MACE-Plus definiert als: Tod durch koronare Herzkrankheit (KHK), nichttödlicher Myokardinfarkt (MI), tödlicher und nichttödlicher ischämischer Schlaganfall oder instabile Angina mit erforderlicher Hospitalisierung

^b instabile Angina mit erforderlicher Hospitalisierung

^c KHK-Ereignis definiert als: schwerwiegendes KHK-Ereignis^d, instabile Angina mit erforderlicher Hospitalisierung, ischämiebedingtes koronares Revaskularisierungsverfahren

^d schwerwiegendes KHK-Ereignis definiert als: Tod durch KHK, nichttödlicher Myokardinfarkt (MI)

^e kardiovaskuläres Ereignis definiert als: kardiovaskulärer Tod, jedes nichttödliche KHK-Ereignis, nichttödlicher ischämischer Schlaganfall

^f nominal signifikant

Q2W (bei KG \geq 50 kg) bei 18 pädiatrischen Patienten (8 bis 17 Jahre) mit HoFH zusätzlich zur Begleittherapie zu untersuchen. Die Patienten erhielten bis zur Woche 12 Alirocumab 75 oder 150 mg Q2W ohne Dosisanpassung.

Der mittlere Ausgangswert von LDL-C betrug 9,6 mmol/l (373 mg/dl). Die mittlere prozentuale Veränderung vom LDL-C-Ausgangswert bis zur 12. Woche betrug $-4,1\%$ (95 % KI: $-23,1\%$ bis $14,9\%$) in der ITT-Population (N = 18) und war mit einer hohen Variabilität des Ansprechens in Bezug auf die Abnahme von LDL-C verbunden. Die Responder, die in den Wochen 12, 24 und 48 eine Reduktion von $\geq 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert erreichten, lagen bei 50 %, 50 % bzw. 39 % (siehe Abschnitt 4.2).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Alirocumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von erhöhtem Cholesterin gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Alirocumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von gemischter Dyslipidämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Applikation von 50 mg bis 300 mg Alirocumab betrug die mittleren Zeiten bis zur maximalen Serumkonzentration (t_{max}) 3–7 Tage. Die Pharmakokinetik von Alirocumab nach einmaliger subkutaner Applikation von 75 mg in Bauch, Oberarm oder Oberschenkel waren vergleichbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Alirocumab nach subkutaner Applikation betrug etwa 85 %, ermittelt durch eine populationspharmakokinetische Analyse. Die monatliche Exposition war bei Behandlung mit 300 mg alle vier Wochen und 150 mg alle zwei Wochen vergleichbar. Die Schwankungen zwischen C_{max} und C_{trough} waren für das vierwöchige Dosierungsschema höher. Der Steady State wurde nach zwei bis drei Dosen mit einem Akkumulationsverhältnis bis zu einem Maximum von etwa dem Zweifachen erreicht.

Verteilung

Nach intravenöser Applikation betrug das Verteilungsvolumen etwa 0,04 bis 0,05 l/kg, was darauf hinweist, dass Alirocumab hauptsächlich im Blutkreislauf verteilt wird.

Biotransformation

Spezifische Stoffwechselstudien wurden nicht durchgeführt, da Alirocumab ein Protein ist. Erwartungsgemäß wird Alirocumab in kleine Peptide und einzelne Aminosäuren abgebaut.

Elimination

Es wurden zwei Eliminationsphasen für Alirocumab beobachtet. Bei niedrigen Konzentrationen erfolgt die Elimination überwiegend durch sättigbare Bindung an das Zielmolekül

(PCSK9), während bei höheren Konzentrationen die Elimination von Alirocumab weitgehend über einen nicht sättigbaren proteolytischen Abbau erfolgt.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug die mittlere scheinbare Halbwertszeit von Alirocumab im Steady State bei Patienten, die Alirocumab als Monotherapie in subkutanen Dosen von 75 mg alle 2 Wochen oder 150 mg alle 2 Wochen erhielten, 17 bis 20 Tage. Bei Gabe in Kombination mit einem Statin betrug die mittlere scheinbare Halbwertszeit von Alirocumab 12 Tage.

Linearität/Nichtlinearität

Bei einer Verdoppelung der Dosis von 75 mg auf 150 mg alle zwei Wochen wurde ein etwas mehr als dosisproportionaler Anstieg beobachtet, mit einem 2,1- bis 2,7-fachen Anstieg der Gesamtkonzentrationen von Alirocumab.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse ging das Alter mit einem kleinen Unterschied bei der Alirocumab-Exposition im Steady State einher, ohne Einfluss auf die Wirksamkeit oder Sicherheit.

Geschlecht

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Alirocumab.

Ethnische Zugehörigkeit

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte die ethnische Zugehörigkeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Alirocumab. Nach subkutaner Applikation einer Einzeldosis von 100 mg bis 300 mg Alirocumab gab es keinen relevanten Unterschied hinsichtlich der Exposition bei japanischen und kaukasischen Probanden.

Körpergewicht

Das Körpergewicht wurde in dem finalen populationspharmakokinetischen Modell als eine der signifikanten Kovariaten identifiziert, die die Pharmakokinetik von Alirocumab beeinflussen. Die Alirocumab-Exposition (AUC_{0-14d}) war bei Patienten, die über 100 kg wogen, verglichen mit Patienten, die zwischen 50 kg und 100 kg wogen, im Steady State bei beiden Dosierungen, 75 und 150 mg alle zwei Wochen, um 29 % und 36 % verringert. Es zeigte sich jedoch kein klinisch relevanter Unterschied hinsichtlich der LDL-C-Senkung.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In einer Phase-I-Studie waren die pharmakokinetischen Profile von Alirocumab bei Probanden mit leichter und mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion nach subkutaner Injektion einer Einzeldosis von 75 mg ähnlich wie bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Es liegen keine Daten für Patienten mit einer schweren Einschränkung der Leberfunktion vor.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da monoklonale Antikörper bekanntermaßen nicht über die Nieren ausgeschieden werden, ist nicht zu erwarten, dass die Nierenfunktion die Pharmakokinetik von Alirocumab beeinflusst. Populationspharmakokinetische Ana-

lysen haben gezeigt, dass die Alirocumab-Exposition (AUC_{0-14d}) im Steady State bei beiden Dosierungen, 75 und 150 mg alle zwei Wochen, bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion um 22 %–35 % bzw. 49 %–50 % erhöht war im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Verteilung von Körpergewicht und Alter, zwei Kovariaten, die die Alirocumab-Exposition beeinflussen, war in den einzelnen Nierenfunktionskategorien unterschiedlich und ist die wahrscheinlichste Erklärung für die beobachteten pharmakokinetischen Unterschiede. Es liegen nur eingeschränkte Daten für Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion vor. Bei diesen Patienten war, im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion, die Exposition gegenüber Alirocumab ungefähr doppelt so hoch.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetische Daten zu pädiatrischen Patienten (8 bis 17 Jahre) mit HoFH ist limitiert auf 18 Patienten. Die mittleren C_{trough} -Alirocumab-Steady-State-Konzentrationen wurden bei oder vor Woche 12 in den beiden Alirocumab-Gruppen 75 mg Q2W und 150 mg Q2W erreicht. Es wurden keine Studien mit Alirocumab bei pädiatrischen Patienten unter 8 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die pharmakodynamische Wirkung von Alirocumab bei der Senkung von LDL-C ist indirekt und durch die Bindung an PCSK9 vermittelt. Eine konzentrationsabhängige Reduktion von freiem PCSK9 und LDL-C wird beobachtet, bis eine Zielsättigung erreicht ist. Nach Sättigung der PCSK9-Bindung führt eine weitere Erhöhung der Alirocumab-Konzentrationen zu keiner weiteren LDL-C-Reduktion, es wird jedoch eine verlängerte Dauer der LDL-C-senkenden Wirkung beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Auswertungen konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxizität nach wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Affen deuten darauf hin, dass Alirocumab, wie andere IgG-Antikörper, die Plazentaschranke überwindet.

Bei Affen gab es keine schädlichen Auswirkungen auf Surrogatmarker der Fertilität (zum Beispiel Östrus-Zyklizität, Hodenvolumen, Ejakulatvolumen, Spermienbeweglichkeit oder Gesamtspermienzahl pro Ejakulat) und in allen bei Ratten oder Affen durchgeführten Toxizitätsstudien keinerlei Alirocumab-bedingte anatomisch-pathologische oder histopathologische Befunde in reproduktiven Geweben.

Bei Ratten oder Affen gab es keine schädlichen Auswirkungen auf das Wachstum oder die Entwicklung der Feten. Bei trächtigen Affen, die einer systemischen Exposition ausgesetzt waren, die um das 81-Fache über der humanen Exposition mit der Dosis von

150 mg alle zwei Wochen lag, gab es keine Anzeichen für eine maternale Toxizität. Bei trächtigen Ratten wurde jedoch bei systemischen Expositionen, die ungefähr um das 5,3-Fache über der humanen Exposition mit der Dosis von 150 mg alle zwei Wochen lagen (basierend auf der Exposition, die bei nichtträchtigen Ratten während einer 5-wöchigen Toxizitätsstudie gemessen wurde), eine maternale Toxizität beobachtet.

Die Nachkommen der Affen, die während der Trächtigkeit wöchentlich hohe Dosen von Alirocumab erhielten, zeigten eine schwächere sekundäre Immunantwort nach Antigenprovokation als die Nachkommen der Kontrolltiere. Bei den Nachkommen gab es keine anderen Hinweise auf eine Alirocumab-bedingte Störung des Immunsystems.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
 Saccharose
 Polysorbat 20
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Praluent 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
 3 Jahre

Praluent 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 3 Jahre

Praluent 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
 2 Jahre

Praluent 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen
 2 Jahre

Praluent 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.
 Praluent kann vor Licht geschützt einmalig über einen Zeitraum von höchstens 30 Tagen außerhalb des Kühlschranks (unter 25 °C) aufbewahrt werden. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss das Arzneimittel innerhalb von 30 Tagen angewendet oder entsorgt werden.

Den Pen oder die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml oder 2 ml Lösung in einer silikonisierten Spritze aus farblosem Glas (Typ 1), mit einer aufgesetzten Edelstahlnadel, einem weichen Nadelschutz aus Styrol-Butadien-Kautschuk und einem Ethylen-Tetrafluorethylen-(Fluro-

Tec®-)beschichteten Kolbenstopfen aus Brombutylgummi.

75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen:

Die Spritzenkomponenten sind eingebaut in einen Fertigpen zur einmaligen Anwendung mit einer blauen Kappe und einem hellgrünen Aktivierungsknopf.

Packungsgröße:
 1, 2 oder 6 Fertigpens.

Oder

Die Spritzenkomponenten sind zu einem vorgefüllten Fertigpen mit blauer Kappe und ohne Aktivierungsknopf zusammengebaut.

Packungsgröße:
 1, 2 oder 6 Fertigpens ohne Aktivierungsknopf.

150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen:

Die Spritzenkomponenten sind eingebaut in einen Fertigpen zur einmaligen Anwendung mit einer blauen Kappe und einem dunkelgrauen Aktivierungsknopf.

Packungsgröße:
 1, 2 oder 6 Fertigpens.

Oder

Die Spritzenkomponenten sind zu einem vorgefüllten Fertigpen mit blauer Kappe und ohne Aktivierungsknopf zusammengebaut.

Packungsgröße:
 1, 2 oder 6 Fertigpens ohne Aktivierungsknopf.

300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen:

Die Spritzenkomponenten sind zu einem vorgefüllten Fertigpen mit blauer Kappe und ohne Aktivierungsknopf zusammengebaut.

Packungsgröße:
 1 oder 3 Fertigpens ohne Aktivierungsknopf.

75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze:

Die Spritze ist mit einer hellgrünen Polypropylen-Kolbenstange ausgestattet.

Packungsgröße:
 1, 2 oder 6 Fertigspritzen.

150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze:

Die Spritze ist mit einer dunkelgrauen Polypropylen-Kolbenstange ausgestattet.

Packungsgrößen:
 1, 2 oder 6 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Präsentationen und Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Fertigpen/die Fertigspritze sollte nach der Anwendung in ein durchstichsicheres Behältnis gegeben werden. Das Behältnis nicht wiederverwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

sanofi-aventis groupe
 54, rue La Boétie

75008 Paris
 Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1031/001
 EU/1/15/1031/002
 EU/1/15/1031/003
 EU/1/15/1031/004
 EU/1/15/1031/005
 EU/1/15/1031/006
 EU/1/15/1031/007
 EU/1/15/1031/008
 EU/1/15/1031/009
 EU/1/15/1031/010
 EU/1/15/1031/011
 EU/1/15/1031/012
 EU/1/15/1031/013
 EU/1/15/1031/014
 EU/1/15/1031/015
 EU/1/15/1031/016
 EU/1/15/1031/017
 EU/1/15/1031/018
 EU/1/15/1031/019
 EU/1/15/1031/020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 23. September 2015
 Datum der letzten Verlängerung: 2. Juni 2020

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020_II

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

In Deutschland und Österreich ist Praluent ausschließlich in Fertigpens erhältlich, die Fertigspritzen werden nicht in den Verkehr gebracht.

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
 D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
 Postfach 80 08 60
 D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010
 E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
 Telefon: +43 1 80 185-0