

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Praluent 75 mg solución inyectable en pluma precargada  
Praluent 150 mg solución inyectable en pluma precargada  
Praluent 75 mg solución inyectable en jeringa precargada  
Praluent 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### 75 mg/ml solución inyectable:

Cada pluma precargada de un solo uso contiene 75 mg de alirocumab en 1 ml de solución.

Cada jeringa precargada de un solo uso contiene 75 mg de alirocumab en 1 ml de solución.

### 150 mg/ml solución inyectable:

Cada pluma precargada de un solo uso contiene 150 mg de alirocumab en 1 ml de solución.

Cada jeringa precargada de un solo uso contiene 150 mg de alirocumab en 1 ml de solución.

Alirocumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Praluent está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como tratamiento complementario a la dieta:

- en combinación con una estatina o una estatina con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar sus objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina o,
- en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con intolerancia a las estatinas, o en los que se contraindique el uso de una estatina.

No se ha establecido todavía el efecto de Praluent sobre la morbilidad y sobre la mortalidad cardiovascular.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

Antes de iniciar el tratamiento con Praluent se deben excluir otras causas secundarias de hiperlipidemia o de dislipidemia mixta (p. ej., síndrome nefrótico, hipotiroidismo).

La dosis inicial habitual de Praluent es de 75 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas. Los pacientes que requieran una mayor reducción del C-LDL (>60 %) pueden empezar con 150 mg una vez cada 2 semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente), administrados vía subcutánea.

La dosis de Praluent se puede individualizar en función de las características del paciente, tales como el nivel basal de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta. Los niveles de lípidos se pueden evaluar de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento o de su ajuste, y en consecuencia la dosis se puede ajustar (aumentando o disminuyendo la dosis). Si se necesita una reducción adicional del C-LDL en pacientes tratados con 75 mg una vez cada 2 semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente), la dosis se puede ajustar hasta la dosis máxima de 150 mg una vez cada 2 semanas.

Si se omite una dosis, el paciente se debe administrar la inyección lo antes posible, y a continuación, debe reanudar el tratamiento según el esquema inicial.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Praluent en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### *Personas de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada.

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los datos en pacientes con insuficiencia renal grave son limitados (ver sección 5.2).

#### *Peso corporal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes en función del peso.

### Forma de administración

Vía subcutánea.

Praluent se administra como inyección subcutánea en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo.

Para administrar dosis de 300 mg, poner dos inyecciones consecutivas de 150 mg en dos lugares de inyección diferentes.

Se recomienda alternar el lugar de la inyección en cada inyección.

Praluent no se debe inyectar en zonas que presenten enfermedades cutáneas activas o lesiones tales como eritemas solares, exantemas, inflamación o infecciones cutáneas.

Praluent no se debe administrar de forma conjunta con otros medicamentos inyectables en el mismo lugar de inyección.

El paciente se puede autoinyectar Praluent o puede administrarlo un cuidador, después de que un profesional sanitario le instruya sobre cómo hacerlo siguiendo la técnica de inyección subcutánea adecuada.

#### *Precauciones que se deben tomar antes de manipular el medicamento*

Se debe dejar que Praluent se atempere a temperatura ambiente antes de su uso(Ver sección 6.6).

Cada pluma precargada o jeringa precargada es para un solo uso.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Reacciones alérgicas

En estudios clínicos se han notificado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, además de reacciones alérgicas raras, y en ocasiones graves, tales como hipersensibilidad, eccema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad (ver sección 4.8). En caso de que aparezcan signos o síntomas de reacciones alérgicas graves se debe interrumpir el tratamiento con Praluent y se debe iniciar un tratamiento sintomático adecuado (ver sección 4.3).

#### Insuficiencia renal

En estudios clínicos, hubo una representación limitada de pacientes con insuficiencia renal grave (definida como IFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 5.2). Praluent se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia hepática

No se han estudiado los pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección 5.2). Praluent se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos

Dado que alirocumab es un medicamento biológico, no se prevén efectos farmacocinéticos de alirocumab sobre otros medicamentos ni ningún efecto sobre las enzimas del citocromo P450.

#### Efectos de otros medicamentos sobre alirocumab

Se sabe que las estatinas y otros tratamientos hipolipemiantes aumentan la producción de PCSK9, la proteína diana de alirocumab. Esto provoca el aumento del aclaramiento mediante la intervención de la proteína diana y una reducción de la exposición sistémica al alirocumab. En comparación con alirocumab en monoterapia, la exposición a alirocumab es aproximadamente un 40 %, 15 % y 35 % inferior cuando se utiliza de manera concomitante con estatinas, ezetimiba y fenofibrato, respectivamente. Sin embargo, la reducción del C-LDL se mantiene durante el intervalo de administración cuando alirocumab se administra cada dos semanas.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de Praluent en mujeres embarazadas. Alirocumab es un anticuerpo IgG1 recombinante, por tanto, se espera que atraviese la barrera placentaria (ver sección 5.3). Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de mantenimiento del embarazo o desarrollo embrionario; se detectó toxicidad materna en ratas, pero no en monos con dosis superiores a las administradas a humanos, y se observó una menor respuesta inmunitaria secundaria a la exposición al antígeno en crías de monos (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Praluent durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con alirocumab.

### Lactancia

Se desconoce si alirocumab se excreta en la leche materna. La inmunoglobulina G (IgG) humana se excreta en la leche materna, en particular en el calostro. No se recomienda el uso de Praluent en mujeres lactantes durante este período. Para la duración de la lactancia restante, se espera que la exposición sea baja. Debido a que se desconocen los efectos de alirocumab en el lactante, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Praluent durante este periodo.

### Fertilidad

No se produjeron reacciones adversas sobre los marcadores indirectos de la fertilidad en estudios en animales (ver sección 5.3). No hay datos relativos a reacciones adversas sobre la fertilidad en humanos.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Praluent sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones locales en la zona de inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior, y prurito. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con Praluent fueron reacciones en la zona de inyección.

No se observaron diferencias en el perfil de seguridad entre las dos dosis (75 mg y 150 mg) utilizadas en el programa de fase III.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo al siguiente criterio: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se notificaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con alirocumab en estudios controlados agrupados:

**Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con alirocumab en estudios controlados agrupados**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b><i>Frecuentes</i></b>	<b><i>Raras</i></b>
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Signos y síntomas del tracto respiratorio superior*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Urticaria, eccema numular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección**	

\* incluyendo principalmente dolor orofaríngeo, rinorrea, estornudos

\*\*incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Reacciones locales en la zona de inyección*

Se notificaron reacciones locales en la zona de inyección, incluidos eritema/enrojecimiento, prurito, edema, y dolor/sensibilidad, en el 6,1 % de los pacientes tratados con alirocumab comparado con el 4,1 % de los pacientes del grupo de control (que recibían inyecciones de placebo). La mayoría de éstas fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de interrupción debida a reacciones locales en la zona de inyección fue comparable entre los dos grupos (del 0,2 % en el grupo de alirocumab comparado con el 0,3 % en el grupo de control).

### *Reacciones alérgicas generales*

Se notificaron reacciones alérgicas generales con más frecuencia en el grupo de alirocumab (8,1 % de los pacientes) que en el grupo de control (7,0 % de los pacientes), debido principalmente, a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos de prurito observados fueron, por lo general, leves y transitorios. Además, en estudios clínicos controlados se notificaron reacciones alérgicas raras y que en alguna ocasión fueron graves, como hipersensibilidad, eccema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad. (Ver sección 4.4)

## Poblaciones especiales

### *Personas de edad avanzada*

Aunque no se observaron problemas de seguridad en pacientes de más de 75 años, los datos sobre este grupo de edad son escasos. En estudios controlados, 1.158 pacientes (34,7 %) tratados con Praluent tenían 65 años o más y 241 pacientes (7,2 %) tratados con Praluent tenían 75 años o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y la eficacia con el aumento de la edad.

## Estudio de dosis de cada 4 semanas

El perfil de seguridad en pacientes tratados con 300 mg, con una pauta posológica de una vez cada 4 semanas (mensualmente), fue similar al descrito durante el programa de estudios clínicos que usaban una pauta posológica de 2 semanas, excepto por una tasa mayor de reacciones locales en el lugar de inyección. En conjunto, las reacciones locales en el lugar de inyección se notificaron con una frecuencia del 16,6% en el grupo de tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas y 7,9% en el grupo placebo. Los pacientes en el grupo de tratamiento de alirocumab 300 mg cada 4 semanas recibieron, de forma alternativa, inyecciones de placebo para mantener el ciego en lo que se refiere a la frecuencia de administración. Excluyendo las reacciones en el lugar de inyección (RLIs) que ocurrieron después de estas inyecciones de placebo, la frecuencia de las RZIs fue de 11,8%. La tasa de discontinuación debida a reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el grupo de tratamiento de 300 mg cada 4 semanas y del 0% en el grupo placebo

## Valores de C-LDL <25 mg/dl (<0,65 mmol/l)

En los estudios controlados agrupados con un intervalo de dosis cada 2 semanas, 796 de los 3.340 pacientes (23,8 %) tratados con Praluent presentaron dos valores consecutivos de C-LDL <25 mg/dl (<0,65 mmol/l), incluyendo 288 pacientes (el 8,6 %) que presentaron dos valores consecutivos <15 mg/dl (<0,39 mmol/l). Esto se produjo, en la mayoría de los casos, cuando los pacientes iniciaron y mantuvieron una dosis de 150 mg de Praluent cada dos semanas a pesar del valor inicial de C-LDL o de la respuesta al tratamiento.

En el estudio de dosis de cada 4 semanas, 113 de los 458 pacientes (24,7%) tratados con 300 mg cada 4 semanas/ 150 mg cada 2 semanas tuvieron dos valores consecutivos de C-LDL <25 mg/dl (<0,65 mmol/l) y 45 de los 458 pacientes (9,8%) tuvieron dos valores consecutivos de C-LDL <15 mg/dl (<0,39 mmol/l).

No se identificaron reacciones adversas relacionadas con estos valores de C-LDL.

### Inmunogenicidad/anticuerpos antifármaco (AAF)

En estudios de fase III, el 4,8 % de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas mostraron respuesta de AAF después del inicio del tratamiento frente al 0,6 % de los pacientes del grupo de control (placebo o ezetimiba). La mayor parte de estos pacientes mostró respuestas a los AAF transitorias y de título bajo sin actividad neutralizante. En comparación con los pacientes que presentaron respuesta negativa a los AAF, los pacientes con respuesta positiva no mostraron diferencias en cuanto a la exposición a alirocumab, ni en cuanto a su eficacia o seguridad, salvo una mayor tasa de reacciones en la zona de inyección. Solo el 1,2 % de los pacientes mostró anticuerpos neutralizantes (AcN), todos ellos en el grupo de alirocumab. La mayoría de estos pacientes solo presentaron una muestra neutralizante con resultado positivo. Solo 10 pacientes (0,3 %) presentaron dos o más muestras positivas en AcN. Los datos obtenidos no sugieren una correlación entre la presencia de AcN y la eficacia o seguridad en la reducción de C-LDL.

En el estudio de dosis de cada 4 semanas, el 4,7% de los pacientes tratados con alirocumab 300 mg una vez cada 4 semanas/150 mg cada 2 semanas mostraron respuesta AAF, en comparación con el 2,6% de los pacientes tratados con placebo. En este estudio los pacientes tratados con alirocumab que desarrollaron AAF tuvieron menor incidencia de reacciones en el lugar de inyección comparado con los pacientes que no desarrollaron AAF (8,6% vs 16,2%). El 0,4% de los pacientes tratados con alirocumab 300 mg cada 4 semanas /150 mg cada 2 semanas desarrollaron anticuerpos neutralizantes (AcN), en al menos una ocasión, sin observarse pérdida de eficacia; no se observaron AcN en pacientes tratados con control.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo AAF.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

En estudios clínicos controlados, no se identificaron problemas de seguridad con una dosis más frecuente que la pauta posológica recomendada de cada 2 semanas. No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis con Praluent. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento sintomático y recibir las medidas de apoyo que sean necesarias.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes modificadores de los lípidos; código ATC: C10AX14.

#### Mecanismo de acción

Alirocumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que se une con alta afinidad y especificidad a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). La PCSK9 se une a los receptores de lipoproteínas de baja densidad (R-LDL) en la superficie de los hepatocitos para estimular la degradación de los R-LDL en el hígado. El R-LDL es el principal receptor que elimina la LDL circulante; por tanto, la disminución en los niveles de R-LDL por medio de la PCSK9 tiene como resultado mayores niveles sanguíneos de C-LDL. Al inhibir la unión de la PCSK9 al R-LDL, alirocumab aumenta el número de receptores LDL disponibles para eliminar la LDL, reduciendo así los niveles de C-LDL.

El R-LDL también se une a las lipoproteínas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) residuales ricas en triglicéridos y a la lipoproteína de densidad intermedia (IDL). Por consiguiente, el tratamiento con alirocumab puede reducir los niveles de estas lipoproteínas residuales, como lo demuestra al reducir los niveles de apolipoproteína B (Apo B), de lipoproteínas de colesterol distintas de las de alta densidad (C-no-HDL) y de triglicéridos (TG). Alirocumab también reduce los niveles de lipoproteína (a) [Lp(a)], una forma de LDL que está unida a la apolipoproteína (a). No obstante, el R-LDL ha evidenciado tener una baja afinidad por la Lp(a); por ello, el mecanismo exacto de alirocumab para reducir los niveles de Lp(a) no se comprende totalmente.

En estudios genéticos en humanos, se han identificado variantes de la PCSK9 tanto con mutaciones de pérdida de función como con mutaciones de ganancia de función. Las personas con mutación de pérdida de función en un único alelo de la PCSK9 presentan menores niveles de C-LDL, lo cual está relacionado con una incidencia significativamente menor de cardiopatía isquémica. Se ha notificado un número reducido de personas que portan mutaciones de pérdida de función en PCSK9 en dos alelos y niveles notablemente bajos de C-LDL, con niveles de C-HDL y TG en el intervalo normal. En cambio, se han identificado mutaciones de ganancia de función en el gen PCSK9 en pacientes con niveles más altos de C-LDL y un diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 14 semanas de duración, se aleatorizó a 13 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) causada por mutaciones de ganancia de función en el gen PCSK9 para recibir alirocumab 150 mg cada dos semanas o placebo. Los niveles iniciales medios de C-LDL fueron de 151,5 mg/dl (3,90 mmol/l). En la semana 2, la reducción media de C-LDL con respecto al valor inicial fue del 62,5 % en los pacientes tratados con alirocumab comparada con el 8,8 % en los pacientes que recibieron placebo. En la semana 8, la reducción media de C-LDL con respecto al valor inicial en todos los pacientes tratados con alirocumab fue del 72,4 %.

#### Efectos farmacodinámicos

En ensayos *in vitro*, alirocumab no provocó actividad de la función efectora mediada por Fc (toxicidad celular dependiente de anticuerpos y citotoxicidad dependiente del complemento) ni en presencia ni en ausencia de la PCSK9, y no se observaron complejos inmunes insolubles capaces de unir proteínas del complemento con alirocumab cuando se unió a la PCSK9.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Resumen del programa de ensayos clínicos de fase III-pauta posológica de 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas*

La eficacia de alirocumab se investigó en diez ensayos de fase III (cinco estudios controlados con placebo y cinco controlados con ezetimiba), en los que participaron 5296 pacientes aleatorizados con hipercolesterolemia (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, de los cuales 3188 se aleatorizaron para recibir alirocumab. En los estudios de fase III, el 31 % de los pacientes padecía diabetes mellitus de tipo 2 y el 64 % de los pacientes tenía antecedentes de cardiopatía isquémica. Tres de los diez estudios se llevaron a cabo exclusivamente en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe). La mayoría de los pacientes del programa de fase III estaban recibiendo un tratamiento hipolipemiante de base consistente en la administración de la dosis máxima tolerada de estatina, con o sin otros tratamientos hipolipemiantes, y que tenían un riesgo cardiovascular (CV) alto o muy alto. Se realizaron dos estudios en pacientes no tratados de manera concomitante con una estatina, incluido un estudio en pacientes con intolerancia documentada a las estatinas.

Se realizaron dos estudios (*LONG TERM* y *HIGH FH*), en los que participaron un total de 2416 pacientes, con una única dosis de 150 mg cada dos semanas. Se realizaron ocho estudios con una dosis de 75 mg cada dos semanas, y un aumento de dosis, en función de determinados criterios, a 150 mg cada dos semanas en la semana 12 en pacientes que no habían alcanzado el nivel predefinido de C-LDL objetivo, basándose en su nivel de riesgo CV en la semana 8.

El criterio de valoración principal de la eficacia en todos los estudios de fase III fue el porcentaje medio de reducción con respecto al valor inicial en el C-LDL en la semana 24 en comparación con placebo o ezetimiba. Todos los estudios cumplieron su criterio de valoración principal. En general, la

administración de alirocumab también produjo un mayor porcentaje de reducción estadísticamente significativo en colesterol total (C-total), colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no-HDL), apolipoproteína B (Apo B) y lipoproteína (a) [Lp(a)] en comparación con placebo/ezetimiba, tanto si los pacientes recibían tratamiento concomitante con una estatina, como si no. Alirocumab también redujo el nivel de triglicéridos (TG), y aumentó el de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y apolipoproteína A-1 (Apo A-1) en comparación con placebo. Para resultados detallados ver la Tabla 2 a continuación. Se observó una reducción de C-LDL en todos los grupos de edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), raza, y en todos los niveles iniciales de C-LDL, en los pacientes con HFhe y sin HFhe, en los pacientes con dislipidemia mixta y en los pacientes diabéticos. Aunque se observó una eficacia similar en pacientes de más de 75 años, los datos sobre este grupo de edad son escasos. La reducción de C-LDL fue uniforme, independientemente del uso concomitante de estatinas y de las dosis. Una proporción significativamente mayor de pacientes logró un C-LDL de <70 mg/dl (<1,81 mmol/l) en el grupo de alirocumab en comparación con el de placebo o ezetimiba en la semana 12 y la semana 24. En estudios que utilizaron la pauta de aumento de dosis en función de determinados criterios, una mayoría de los pacientes alcanzaron el nivel predefinido de C-LDL objetivo (basándose en su nivel de riesgo CV) a la dosis de 75 mg cada dos semanas, y la mayoría de pacientes mantuvieron el tratamiento a la dosis de 75 mg cada dos semanas. Se observó el efecto hipolipemiante de alirocumab en los 15 días posteriores a la primera dosis y se alcanzó el efecto máximo a las 4 semanas, aproximadamente. Con el tratamiento a largo plazo, se mantuvo la eficacia durante la duración de todos los estudios (hasta 2 años). Tras la interrupción del tratamiento con alirocumab, no se observó efecto rebote en el C-LDL y sus niveles recuperaron gradualmente los niveles iniciales.

En análisis predefinidos antes del posible aumento de dosis en la semana 12 en los 8 estudios en los que los pacientes empezaron con la pauta posológica de 75 mg cada 2 semanas, se obtuvo una reducción media de C-LDL que varió del 44,5% al 49,2%. En análisis predefinidos antes de un posible aumento de dosis en la semana 12 en los 8 estudios en los que los pacientes empezaron con 75 mg cada 2 semanas, se alcanzaron reducciones medias en C-LDL que variaron del 44,5% al 49,2%. En los dos estudios en los que los pacientes empezaron y se mantuvieron con 150 mg cada 2 semanas, la reducción media alcanzada de C-LDL en la semana 12 fue de 62,6%. En los análisis realizados en los estudios agrupados de fase III cuyo diseño permitía el aumento de dosis, entre el subgrupo de pacientes que aumentaron la dosis, que se aumentase de 75 mg cada dos semanas a 150 mg cada dos semanas de alirocumab en la semana 12 tuvo como resultado una reducción media adicional de los niveles de C-LDL del 14 % en pacientes tratados con estatina de base. En pacientes no tratados con estatina de base, el aumento de la dosis de alirocumab tuvo como resultado una reducción media adicional de los niveles de C-LDL del 3 %, observándose su efecto con más intensidad en aproximadamente el 25 % de los pacientes que obtuvieron al menos una disminución adicional de los niveles de C-LDL del 10 % tras el aumento de dosis. Los pacientes que aumentaron la dosis a 150 mg cada dos semanas presentaron niveles iniciales medios de C-LDL más altos.

#### *Evaluación de los acontecimientos cardiovasculares (CV)*

Se está llevando a cabo actualmente un ensayo de resultados cardiovasculares cuyo criterio de valoración principal son los acontecimientos adversos cardiovasculares graves adjudicados (AACG, es decir, muerte por cardiopatía isquémica (CI), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que requiera hospitalización).

En los análisis predefinidos de los estudios agrupados de fase III, los acontecimientos CV aparecidos durante el tratamiento confirmados mediante adjudicación, consistentes en muerte por cardiopatía isquémica (CI), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que requiera hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización, se notificaron en 110 pacientes (el 3,5 %) del grupo de alirocumab y en 53 pacientes (el 3,0 %) del grupo de control (placebo o control activo) con un cociente de riesgo (hazard ratio, HR) igual a 1,08 (IC 95 %: de 0,78 a 1,50). Los AACG confirmados mediante adjudicación se notificaron en 52 de los 3182 pacientes (el 1,6 %) del grupo de alirocumab y en 33 de los 1792 pacientes (el 1,8 %) del grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95 %: de 0,52 a 1,25).



En los análisis finales predefinidos del estudio *LONG TERM*, los acontecimientos CV aparecidos durante el tratamiento confirmados mediante adjudicación se produjeron en 72 de los 1550 pacientes (el 4,6 %) del grupo de alirocumab y en 40 de los 788 pacientes (el 5,1 %) del grupo de placebo; Los AACG confirmados por adjudicación se notificaron en 27 de los 1550 pacientes (el 1,7 %) del grupo de alirocumab y en 26 de los 788 pacientes el (3,3 %) del grupo de placebo. Los cocientes de riesgo se calcularon a posteriori; para todos los acontecimientos CV, HR=0,91 (IC 95 %: de 0,62 a 1,34); para AACG, HR=0,52 (IC 95 %: de 0,31 a 0,90).

#### *Mortalidad por cualquier causa*

La mortalidad por cualquier causa en los estudios de fase III fue del 0,6 % (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y del 0,9 % (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. La causa principal de muerte en la mayoría de estos pacientes fueron los acontecimientos CV.

#### Tratamiento combinado con una estatina

*Estudios de fase III controlados con placebo (con estatina de base) en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta*

#### *Estudio LONG TERM:*

Este estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 18 meses de duración incluyó a 2310 pacientes con hipercolesterolemia primaria y riesgo CV alto o muy alto que recibían la dosis máxima tolerada de estatina, con o sin otro tratamiento hipolipemiante. Los pacientes recibieron alirocumab a una dosis de 150 mg cada dos semanas o placebo además del tratamiento hipolipemiante que ya estuviesen recibiendo. El 17,7 % de los pacientes incluidos en el estudio *LONG TERM* tenían HFhe, el 34,6 % de ellos con diabetes mellitus de tipo 2 y el 68,6 % con antecedentes de cardiopatía isquémica. En la semana 24, la diferencia media del tratamiento con respecto al placebo en cuanto al cambio porcentual en el nivel de C-LDL con respecto al valor inicial fue de -61,9 % (IC 95 %: -64,3 %, -59,4 %; valor p: <0,0001). Para resultados detallados ver Tabla 2. En la semana 12, el 82,1 % de los pacientes en el grupo de alirocumab alcanzó un C-LDL <70 mg/dl (<1,81 mmol/l) frente al 7,2 % de los pacientes en el grupo de placebo. La diferencia en comparación con el placebo fue estadísticamente significativa en la semana 24 en todos los lípidos/lipoproteínas.

#### *Estudio COMBO I*

Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración que incluyó a 311 pacientes clasificados como de muy alto riesgo CV y que no habían alcanzado los niveles predefinidos de C-LDL objetivo con la dosis máxima tolerada de estatina, con o sin otro tratamiento hipolipemiante. Los pacientes recibieron alirocumab a una dosis de 75 mg cada dos semanas o placebo además del tratamiento hipolipemiante que ya estuviesen recibiendo. El aumento de la dosis de alirocumab a 150 mg cada dos semanas se llevó a cabo en la semana 12 en pacientes con niveles de C-LDL  $\geq 70$  mg/dl ( $\geq 1,81$  mmol/l). En la semana 24, la diferencia media del tratamiento con respecto al placebo en cuanto al cambio porcentual en el nivel de C-LDL con respecto al valor inicial fue de -45,9 % (IC 95 %: -52,5 %, -39,3 %; valor p: <0,0001). Para resultados detallados ver Tabla 2. En la semana 12 (antes del aumento de dosis), el 76,0 % de los pacientes en el grupo de alirocumab alcanzó un nivel de C-LDL <70 mg/dl (<1,81 mmol/l) frente al 11,3 % en el grupo de placebo. Se aumentó la dosis a 150 mg cada dos semanas en 32 pacientes (16,8 %) tratados durante más de 12 semanas. Entre el subgrupo de pacientes que aumentaron la dosis en la semana 12, se alcanzó una reducción media adicional del 22,8 % en los niveles de C-LDL en la semana 24. La diferencia en comparación con placebo fue estadísticamente significativa en la semana 24 en todos los lípidos/lipoproteínas, excepto en TG y Apo A-1.

*Estudios de fase III controlados con placebo (con estatina de base) en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe)*

### *Estudios FH I y FH II*

Dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de 18 meses de duración que incluyeron a 732 pacientes con HFhe que recibían la dosis máxima tolerada de estatina, con o sin otro tratamiento hipolipemiante. Los pacientes recibieron alirocumab a una dosis de 75 mg cada dos semanas o placebo además del tratamiento hipolipemiante que ya estuviesen recibiendo. El aumento de la dosis de alirocumab a 150 mg cada dos semanas se llevó a cabo en la semana 12 en pacientes con niveles de C-LDL  $\geq 70$  mg/dl ( $\geq 1,81$  mmol/l). En la semana 24, la diferencia media del tratamiento con respecto al placebo en cuanto al cambio porcentual en el nivel de C-LDL con respecto al valor inicial fue de -55,8 % (IC 95 %: -60,0 %, -51,6 %; valor p:  $<0,0001$ ). Para resultados detallados ver Tabla 2. En la semana 12 (antes del aumento de dosis), el 50,2 % de los pacientes alcanzó un C-LDL de  $<70$  mg/dl ( $<1,81$  mmol/l) frente al 0,6 % en el grupo de placebo. Entre el subgrupo de pacientes que aumentaron la dosis en la semana 12, se alcanzó una reducción media adicional del 15,7 % en los niveles de C-LDL en la semana 24. La diferencia en comparación con el placebo fue estadísticamente significativa en la semana 24 en todos los lípidos/lipoproteínas.

### *Estudio HIGH FH*

Un tercer estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 18 meses de duración que incluyó a 106 pacientes con HFhe tratados con la dosis máxima tolerada de estatina, con o sin otro tratamiento hipolipemiante y con niveles iniciales de C-LDL  $\geq 160$  mg/dl ( $\geq 4,14$  mmol/l). Los pacientes recibieron alirocumab a una dosis de 150 mg cada dos semanas o placebo además del tratamiento hipolipemiante que ya estuviesen recibiendo. En la semana 24, la diferencia media del tratamiento con respecto al placebo en cuanto al cambio porcentual en el nivel de C-LDL con respecto al valor inicial fue de -39,1 % (IC 95 %: -51,1 %, -27,1 %; valor p:  $<0,0001$ ). Para resultados detallados ver Tabla 2. La media del cambio en todos los demás lípidos/lipoproteínas fue similar a la de los estudios FH I y FH II, aunque sin alcanzar significación estadística en TG, C-HDL y Apo A-1.

*Estudio de fase III controlado con ezetimiba (con estatina de base) en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta*

*Estudio COMBO II*

Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con ezetimiba, de 2 años de duración que incluyó a 707 pacientes clasificados como de muy alto riesgo CV y que no habían alcanzado los niveles predefinidos de C-LDL objetivo con la dosis máxima tolerada de estatina. Los pacientes recibieron alirocumab 75 mg cada dos semanas o ezetimiba 10 mg una vez al día además del tratamiento de estatinas que ya recibiesen. El aumento de la dosis de alirocumab a 150 mg cada dos semanas se llevó a cabo en la semana 12 en pacientes con niveles de C-LDL  $\geq 70$  mg/dl ( $\geq 1,81$  mmol/l). En la semana 24, la diferencia media del tratamiento con respecto a ezetimiba en cuanto al cambio porcentual en el nivel de C-LDL con respecto al valor inicial fue de -29,8 % (IC 95 %: -34,4 %, -25,3 %; valor p:  $< 0,0001$ ). Para resultados detallados ver Tabla 2. En la semana 12 (antes del aumento de dosis), el 77,2 % de los pacientes alcanzó un C-LDL de  $< 70$  mg/dl ( $< 1,81$  mmol/l) frente al 46,2 % en el grupo de ezetimiba. Entre el subgrupo de pacientes que aumentaron la dosis en la semana 12, se alcanzó una reducción media adicional del 10,5 % en los niveles de C-LDL en la semana 24. La diferencia en comparación con ezetimiba fue estadísticamente significativa en la semana 24 en todos los lípidos/lipoproteínas, excepto en TG y Apo A-1.

En monoterapia o como complemento al tratamiento hipolipemiante

*Ensayos de fase III controlados con ezetimiba en pacientes con hipercolesterolemia primaria (sin una estatina de base)*

*Estudio ALTERNATIVE*

Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con ezetimiba, de 24 semanas de duración que incluyó a 248 pacientes con intolerancia documentada a las estatinas debido a síntomas relacionados con el músculo esquelético. Los pacientes recibieron alirocumab 75 mg cada dos semanas, o ezetimiba 10 mg una vez al día, o atorvastatina 20 mg una vez al día (como grupo de reexposición). El aumento de la dosis de alirocumab a 150 mg cada dos semanas se llevó a cabo en la semana 12 en pacientes con niveles de C-LDL  $\geq 70$  mg/dl ( $\geq 1,81$  mmol/l) o  $\geq 100$  mg/dl ( $\geq 2,59$  mmol/l), en función de su nivel de riesgo CV. En la semana 24, la diferencia media del tratamiento con respecto a ezetimiba en cuanto al cambio porcentual en el nivel de C-LDL con respecto al valor inicial fue de -30,4 % (IC 95 %: -36,6 %, -24,2 %; valor p:  $< 0,0001$ ). Para resultados detallados ver Tabla 2. En la semana 12 (antes del aumento de dosis), el 34,9 % de los pacientes alcanzó un C-LDL de  $< 70$  mg/dl ( $< 1,81$  mmol/l) frente al 0 % en el grupo de ezetimiba. Entre el subgrupo de pacientes que aumentaron la dosis en la semana 12, se alcanzó una reducción media adicional del 3,6 % en los niveles de C-LDL en la semana 24. La diferencia en comparación con ezetimiba fue estadísticamente significativa en la semana 24 en C-LDL, C-total, C-no-HDL, Apo B y Lp(a).

Este ensayo evaluó a pacientes que no toleraban al menos dos estatinas (una como mínimo a la dosis más baja aprobada). En estos pacientes, se produjeron acontecimientos adversos musculoesqueléticos en una tasa inferior en el grupo de alirocumab (el 32,5 %) en comparación con el grupo de atorvastatina (el 46,0 %) (HR=0,61 [IC 95 %: de 0,38 a 0,99]), y un menor porcentaje de pacientes en el grupo de alirocumab (el 15,9 %) interrumpieron el tratamiento del estudio debido a acontecimientos adversos musculoesqueléticos en comparación con el grupo de atorvastatina (22,2 %). En los cinco ensayos controlados con placebo en pacientes que recibían la dosis máxima tolerada de estatina (n=3752), la tasa de interrupción debida a acontecimientos adversos musculoesqueléticos fue del 0,4 % en el grupo de alirocumab y del 0,5 % en el grupo de placebo.

### Estudio MONO

Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con ezetimiba, de 24 semanas de duración que incluyó a 103 pacientes con un riesgo CV moderado, que no estaban recibiendo estatinas ni otros tratamientos hipolipemiantes y que presentaban unos niveles iniciales de C-LDL de entre 100 mg/dl (2,59 mmol/l) y 190 mg/dl (4,91 mmol/l). Los pacientes recibieron alirocumab 75 mg cada dos semanas o ezetimiba 10 mg una vez al día. El aumento de la dosis de alirocumab a 150 mg cada dos semanas se llevó a cabo en la semana 12 en pacientes con niveles de C-LDL  $\geq 70$  mg/dl ( $\geq 1,81$  mmol/l). En la semana 24, la diferencia media del tratamiento con respecto a ezetimiba en cuanto al cambio porcentual en el nivel de C-LDL con respecto al valor inicial fue de -31,6 % (IC 95 %: -40,2 %, -23,0 %; valor p: <0,0001). Para resultados detallados ver Tabla 2. En la semana 12 (antes del aumento de dosis), el 57,7 % de los pacientes alcanzó un C-LDL de <70 mg/dl (<1,81 mmol/l) frente al 0 % en el grupo de ezetimiba. Se aumentó la dosis a 150 mg cada dos semanas en 14 pacientes (30,4 %) tratados durante más de 12 semanas. Entre el subgrupo de pacientes que aumentaron la dosis en la semana 12, se alcanzó una reducción media adicional del 1,4 % en los niveles de C-LDL en la semana 24. La diferencia en comparación con ezetimiba fue estadísticamente significativa en la semana 24 en C-LDL, C-total, C-no-HDL y Apo B.

**Tabla 2: Cambio porcentual medio con respecto al valor inicial en C-LDL y otros lípidos/lipoproteínas en estudios controlados con placebo y controlados con ezetimiba - Pauta Posológica de 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas**

Cambio porcentual medio con respecto al valor inicial en estudios controlados con placebo en pacientes tratados con estatina de base								
	LONG TERM (N=2 310)		FH I y FH II (N=732)		High FH (N=106)		COMBO I (N=311)	
	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab
Número de pacientes	780	1530	244	488	35	71	106	205
Niveles iniciales medios de C-LDL en 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)
<b>Semana 12</b>								
C-LDL (ITT) <sup>a</sup>	1,5	-63,3	5,4	-43,6	-6,6	-46,9	1,1	-46,3
C-LDL (en tratamiento) <sup>b</sup>	1,4	-64,2	5,3	-44,0	-6,6	-46,9	1,7	-47,6
<b>Semana 24</b>								
C-LDL (ITT) <sup>a</sup>	0,8	-61,0 <sup>c</sup>	7,1	-48,8 <sup>d</sup>	-6,6	-45,7 <sup>e</sup>	-2,3	-48,2 <sup>f</sup>
C-LDL (en tratamiento) <sup>b</sup>	0,7	-62,8	6,8	-49,3	-6,6	-45,5	-0,8	-50,7
C-no-HDL	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
C-total	-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
C-HDL	-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

<b>Cambio porcentual medio con respecto al valor inicial en estudios controlados con ezetimiba</b>						
	<b>Con estatina de base</b>		<b>Sin estatina de base</b>			
	<b>COMBO II (N=707)</b>		<b>ALTERNATIVE (N=248)</b>		<b>MONO (N=103)</b>	
	<b>Ezetimiba</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Ezetimiba</b>	<b>Alirocumab</b>	<b>Ezetimiba</b>	<b>Alirocumab</b>
Número de pacientes	240	467	122	126	51	52
Niveles iniciales medios de C-LDL en 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)
<b>Semana 12</b>						
C-LDL (ITT) <sup>a</sup>	-21,8	-51,2	-15,6	-47,0	-19,6	-48,1
C-LDL (en tratamiento) <sup>b</sup>	-22,7	-52,4	-18,0	-51,2	-20,4	-53,2
<b>Semana 24</b>						
C-LDL (ITT) <sup>a</sup>	-20,7	-50,6 <sup>g</sup>	-14,6	-45,0 <sup>h</sup>	-15,6	-47,2 <sup>i</sup>
C-LDL (en tratamiento) <sup>b</sup>	-21,8	-52,4	-17,1	-52,2	-17,2	-54,1
C-no-HDL	-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
C-total	-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
C-HDL	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

<sup>a</sup> Análisis ITT: la población por intención de tratar incluye todos los datos relativos a los lípidos durante toda la duración del estudio, independientemente del seguimiento del tratamiento del estudio.

<sup>b</sup> Análisis durante el tratamiento: análisis restringido al periodo de tiempo en que los pacientes recibieron realmente el tratamiento.

El porcentaje (%) de reducción de los niveles de C-LDL en la semana 24 corresponde a la media del cambio absoluto de:

<sup>c</sup>-74,2 mg/dl (-1,92 mmol/l); <sup>d</sup>-71,1 mg/dl (-1,84 mmol/l); <sup>e</sup>-90,8 mg/dl (-2,35 mmol/l); <sup>f</sup>-50,3 mg/dl (-1,30 mmol/l); <sup>g</sup>-55,4 mg/dl (-1,44 mmol/l); <sup>h</sup>-84,2 mg/dl (-2,18 mmol/l);

<sup>i</sup>-66,9 mg/dl (-1,73 mmol/l); .

#### Pauta posológica de cada 4 semanas

##### *Estudio CHOICE I*

Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 48 semanas de duración que incluyó a 540 pacientes con una dosis máxima tolerada de una estatina, con o sin otro tratamiento hipolipemiente (308 en el grupo de alirocumab 300 mg cada 4 semanas, 76 en el grupo de alirocumab 75 mg cada 2 semanas y 156 en el grupo placebo), y 252 pacientes no tratados con una estatina (144 en el grupo de alirocumab 300 mg cada 4 semanas, 37 en el grupo de alirocumab 75 mg cada 2 semanas y 71 en el grupo placebo). Los pacientes recibieron alirocumab 300 mg cada 4 semanas, alirocumab 75 mg cada 2 semanas o placebo junto con su tratamiento hipolipemiente (estatina, otro tratamiento que no sea una estatina o dieta sola). Los pacientes en el grupo de alirocumab 300 mg cada 4 semanas, recibieron de forma alterna inyecciones de placebo, para mantener el ciego en cuanto a la frecuencia de administración. De forma global, el 71,6% de los pacientes se categorizaron como de riesgo CV alto o muy alto y por encima de su nivel recomendado de C-LDL. El ajuste de la dosis en los grupos de alirocumab a 150 mg cada 2 semanas ocurrieron en la semana 12 en pacientes con C-LDL  $\geq$  70 mg/dl o  $\geq$  100 mg/dl, dependiendo del nivel de riesgo CV o en aquellos pacientes que no tuvieron una reducción del C-LDL de al menos un 30%.

En la cohorte de pacientes en tratamiento con una estatina, el nivel inicial medio de C-LDL fue del 112,7 mg/dl. En la semana 12, el porcentaje medio de cambio del C-LDL desde el nivel inicial con alirocumab 300 mg cada 4 semanas (análisis ITT) fue -55,3% comparado con +1,1% para placebo. En

la semana 12 (antes del ajuste de dosis), el 77,3% de los pacientes tratados con alirocumab 300 mg cada 4 semanas alcanzó un C-LDL de < 70 mg/dl comparado con el +9,3% del grupo placebo. En la semana 24 el porcentaje medio de cambio del C-LDL desde el nivel inicial con alirocumab 300 mg cada 4 semanas /150 mg cada 2 semanas (análisis ITT) fue -58,8% comparado con +0,1% en placebo. En la semana 24, la diferencia media de tratamiento para alirocumab 300 mg cada 4 semanas/ 150 mg cada 2 semanas desde placebo en el cambio porcentual del C-LDL desde los valores iniciales fue del -58,7% (97,5% CI: -65,0%, -52,4%; p= <0,0001). En los pacientes tratados durante más de 12 semanas, el ajuste de dosis a 150 mg cada 2 semanas se realizó en 56 (19,3%) de 290 pacientes en el brazo de alirocumab 300 mg cada 4 semanas. Dentro del subgrupo de pacientes con ajuste de dosis a 150 mg cada 2 semanas en la semana 12, se consiguió una reducción adicional media del C-LDL del 25,4% en la semana 24.

En la cohorte de pacientes no tratados concomitantemente con una estatina, el nivel inicial medio de C-LDL fue de 142,1 mg/dl. En la semana 12, el porcentaje medio de cambio del C-LDL desde el nivel inicial con alirocumab 300 mg cada 4 semanas (análisis ITT) fue del -58,4% comparado con +0,3% para placebo. En la semana 12 (antes del ajuste de dosis), el 65,2% de los pacientes tratados con alirocumab 300 mg cada 4 semanas alcanzó un C-LDL de < 70 mg/dl comparado con el 2,8% del grupo placebo. En la semana 24, el porcentaje medio de cambio porcentual del C-LDL desde el valor inicial con alirocumab 300 mg cada 4 semanas/150 mg cada 2 semanas versus placebo fue del 52,4% (97,5% CI: -59,8%, -45,0%; p= < 0,0001). En pacientes tratados durante más de 12 semanas, la dosis se ajustó a 150 mg cada 2 semanas en 19 (14,7%) de 129 pacientes en el brazo de alirocumab 300 mg cada 4 semanas. Dentro del subgrupo de pacientes con ajuste de dosis a 150 mg cada 2 semanas en la semana 12, se consiguió una reducción adicional media del C-LDL del 7,3% en la semana 24.

En ambas cohortes, la diferencia frente a placebo fue estadísticamente significativa en la semana 24 para todos los parámetros lipídicos, excepto para Apo A-1 en subgrupo de pacientes que estaban en tratamiento con una estatina.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Praluent en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del colesterol elevado (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Praluent en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la dislipidemia mixta (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Tras la administración subcutánea de 50 mg a 300 mg de alirocumab, las medianas de los tiempos hasta la concentración sérica máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) fueron de 3 a 7 días.

La farmacocinética de alirocumab después de una única administración subcutánea de 75 mg en el abdomen, en la parte superior del brazo o en el muslo, fue similar.

La biodisponibilidad absoluta de alirocumab después de la administración subcutánea fue de alrededor del 85 % según se determinó mediante el análisis farmacocinético de la población. La exposición mensual con el tratamiento de 300 mg cada 4 semanas fue similar al de 150 mg cada dos semanas.

Las fluctuaciones entre  $C_{max}$  y  $C_{through}$  fueron mayores para la pauta posológica de cada 4 semanas. Se alcanzó el estado de equilibrio tras 2 o 3 dosis, con una tasa de acumulación hasta un máximo de aproximadamente el doble.

#### Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución fue de unos 0,04 o 0,05 l/kg, lo que indica que alirocumab se distribuye sobre todo en el sistema circulatorio.

### Biotransformación

No se realizaron estudios específicos de metabolismo con alirocumab ya que es una proteína. Es de esperar que alirocumab se degrade a péptidos pequeños y aminoácidos individuales.

### Eliminación

Se observaron dos fases de eliminación de alirocumab. A concentraciones bajas, la eliminación se produce predominantemente a través la unión saturable a la proteína objetivo (PCSK9), mientras que, a concentraciones altas, la eliminación de alirocumab se produce en gran parte a través de una vía proteolítica insaturable.

Basándose en un análisis farmacocinético de la población, la mediana de la semivida aparente de alirocumab en estado de equilibrio fue de 17 a 20 días en pacientes que recibieron alirocumab en monoterapia a dosis subcutáneas de 75 mg cada dos semanas o de 150 mg cada dos semanas. Cuando se coadministró con una estatina, la mediana de la semivida aparente de alirocumab fue de 12 días.

### Linealidad/No linealidad

Se observó un aumento ligeramente mayor al que sería proporcional a la dosis, con un aumento de entre 2,1 y 2,7 veces en las concentraciones totales de alirocumab con un aumento del doble de la dosis, de 75 mg a 150 mg cada dos semanas.

### Poblaciones especiales

#### *Personas de edad avanzada*

Basándose en un análisis farmacocinético de la población, se observó que la edad estaba asociada a una pequeña diferencia en los niveles plasmáticos de alirocumab en estado estacionario, sin que esta influyese en la eficacia o la seguridad.

#### *Sexo*

Basándose en un análisis farmacocinético de la población, el sexo no influye en la farmacocinética de alirocumab.

#### *Raza*

Basándose en un análisis farmacocinético de la población, la raza no influye en la farmacocinética de alirocumab.

Tras la administración subcutánea de una dosis única de entre 100 mg y 300 mg de alirocumab, no se observaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos entre los pacientes japoneses y caucásicos.

#### *Peso corporal*

El peso corporal se identificó como una covariable significativa en el modelo farmacocinético (FC) de la población final que afectaba a la farmacocinética de alirocumab. Los niveles de alirocumab ( $ABC_{0-14d}$ ) en estado de equilibrio con ambas pautas posológicas, 75 y 150 mg cada dos semanas, disminuyeron en un 29 % y 36 % en pacientes que pesaban más de 100 kg en comparación con los pacientes que pesaban entre 50 y 100 kg. Lo cual no se tradujo en una diferencia clínicamente significativa en la disminución del C-LDL.

#### *Insuficiencia hepática*

En un estudio de fase I, tras la administración de una única dosis subcutánea de 75 mg, los perfiles farmacocinéticos de alirocumab en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron similares en comparación con los de los pacientes con función hepática normal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### *Insuficiencia renal*

Al no conocerse que los anticuerpos monoclonales se eliminen por vías renales, no es de esperar que la función renal afecte a la farmacocinética de alirocumab. Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que los niveles de alirocumab ( $ABC_{0-14d}$ ) en estado estacionario con ambas pautas posológicas, 75 y 150 mg cada dos semanas, se incrementaron en un 22 %-35 % y en un 49 %-50 % en pacientes con alteración renal leve y moderada, respectivamente, en comparación con pacientes con función renal normal. La distribución del peso corporal y la edad, dos covariables que afectan a los niveles la exposición de alirocumab, fue diferente entre las distintas categorías de función renal, lo que explica con más probabilidad las diferencias farmacocinéticas observadas. Se dispone de datos limitados en pacientes con alteración renal grave; en estos pacientes los niveles de alirocumab fueron aproximadamente 2 veces mayores comparados con sujetos con función renal normal.

### Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

El efecto farmacodinámico de alirocumab en la disminución del C-LDL es indirecto y mediado a través de la unión a PCSK9. Se observa una reducción en función de la concentración en el nivel de PCSK9 libre y de C-LDL hasta que se logra la saturación objetivo. Tras la saturación de la unión de la PCSK9, mayores aumentos en las concentraciones de alirocumab no provocan una mayor reducción del C-LDL, aunque sí se observa una duración ampliada del efecto hipolipemiante sobre la C-LDL.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según las evaluaciones de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas.

Los estudios de toxicología reproductiva en ratas y macacos indicaron que alirocumab, como otros anticuerpos IgG, atraviesa la barrera placentaria.

No se produjeron reacciones adversas sobre los marcadores indirectos de la fertilidad (p. ej. ciclicidad estral, volumen testicular, volumen eyaculatorio, motilidad del esperma o recuento total de espermatozoides por eyaculación) en macacos, ni tampoco se produjeron hallazgos anatomopatológicos o histopatológicos relacionados con alirocumab en los tejidos reproductivos en ningún estudio de toxicología en ratas o monos.

No se produjeron reacciones adversas sobre el crecimiento o el desarrollo fetal en ratas y monos. No fue evidente la toxicidad materna en monas preñadas a exposiciones sistémicas que fueron 81 veces superiores a los niveles en humanos con la dosis de 150 mg cada dos semanas. Sin embargo, se observó toxicidad materna en ratas preñadas a exposiciones sistémicas que se calculó que eran aproximadamente 5,3 veces superiores a los niveles en humanos con la dosis de 150 mg cada dos semanas (basándose en la exposición medida en ratas no preñadas durante un estudio de toxicología de 5 semanas).

Las crías de los macacos que recibieron dosis altas de alirocumab una vez a la semana durante toda la gestación presentaron una respuesta inmunitaria secundaria más débil a la exposición al antígeno que las crías de los animales del grupo de control. En las crías no hubo otras evidencias de disfunción inmunitaria relacionada con alirocumab (ni tampoco evidencias de infección).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Histidina

Sacarosa

Polisorbato 20

Agua para preparaciones inyectables



## 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

## 6.3 Periodo de validez

2 años

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Praluent se puede conservar fuera de nevera (por debajo de 25°C), protegido de la luz durante un único periodo de tiempo que no sobrepase los 30 días. Después de sacarlo de la nevera, el medicamento se debe utilizar en 30 días o desecharse.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 ml de solución en una jeringa siliconada de vidrio transparente tipo 1, con aguja insertada de acero inoxidable, protector de aguja de goma blanda de estireno-butadieno y tapón de émbolo de goma de bromobutilo recubierta de etileno-tetrafluoroetileno.

### Pluma precargada de 75 mg:

- los componentes de la jeringa están montados en una pluma precargada de un solo uso con capuchón de color azul y botón pulsador de activación de color verde claro.

### Pluma precargada de 150 mg:

- los componentes de la jeringa están montados en una pluma precargada de un solo uso con capuchón de color azul y botón pulsador de activación de color gris oscuro.

### Jeringa precargada de 75 mg:

- la jeringa está equipada con un émbolo de polipropileno de color verde claro.

### Jeringa precargada de 150 mg:

- la jeringa está equipada con un émbolo de polipropileno de color gris oscuro.

### Tamaño del envase:

1, 2 o 6 plumas precargadas.

1, 2 o 6 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunas presentaciones y tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución debe ser transparente, de incolora a amarillo pálido. No se debe utilizar si la solución presenta cambios de color o contiene partículas visibles.

Después de su uso, deseche la pluma precargada/jeringa precargada en un contenedor para objetos punzantes de acuerdo con la normativa local. No reciclar el contenedor. Mantener siempre el contenedor fuera de la vista y del alcance de los niños. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Titular de la autorización de comercialización:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F – 75008 París

France

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 23 de Septiembre 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.