

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Praluent 75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Praluent 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Praluent 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Praluent 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Praluent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Praluent 75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de unică folosință conține alirocumab 75 mg în 1 ml soluție.

Praluent 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută de unică folosință conține alirocumab 75 mg în 1 ml soluție.

Praluent 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de unică folosință conține alirocumab 150 mg în 1 ml soluție.

Praluent 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută de unică folosință conține alirocumab 150 mg în 1 ml soluție.

Praluent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de unică folosință conține alirocumab 300 mg în 2 ml soluție.

Alirocumabul este un anticorp monoclonal uman de tip IgG1, produs în celule ovariene de hamster chinezesc, prin tehnologia ADN recombinat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede, incoloră până la galben pal.

pH: 5,7 - 6,3

Osmolalitate:

Praluent 75 mg soluție injectabilă

293 - 439 mOsm/kg

Praluent 150 mg soluție injectabilă

383 - 434 mOsm/kg

Praluent 300 mg soluție injectabilă

383 - 434 mOsm/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă

Praluent este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la regimul alimentar:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiente la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doza maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiente la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

Boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită

Praluent este indicat la adulți cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită pentru reducerea riscului cardiovascular prin scăderea valorilor LDL-colesterolului (LDL-C), ca tratament adjuvant la măsurile de corectare a altor factori de risc:

- în asociere cu statină administrată în doza maximă tolerată, împreună cu sau fără alte terapii hipolipemiente sau,
- singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemiente la pacienții care nu tolerează statinele sau la care este contraindicată administrarea de statine.

Pentru rezultatele din studiu referitoare la efectele asupra valorilor LDL-C, evenimentelor cardiovasculare și grupele de pacienți studiate, vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Înainte de inițierea administrării de alirocumab, trebuie excluse cauzele de hiperlipidemie secundară sau dislipidemie mixtă secundară (de exemplu sindrom nefrotic, hipotiroidie).

Doza inițială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienții care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL-colesterolului (>60%), tratamentul poate fi inițiat cu o doză de 150 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar).

Doza de alirocumab poate fi stabilită individual, în funcție de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul inițial, obiectivul terapeutic și răspunsul la tratament. Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la inițierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienți tratați cu doza de 75 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni sau cu doza de 300 mg administrată o dată la interval de 4 săptămâni (lunar), doza poate fi ajustată până la doza maximă de 150 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni.

Dacă omite o doză, pacientul trebuie să își administreze injecția cât mai curând posibil și, ulterior, să reia tratamentul conform schemei inițiale.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă, sunt disponibile date limitate (vezi pct. 5.2).

Greutate corporală

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea pacientului.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Praluent la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Alirocumabul nu a fost studiat la copii cu vârsta sub 8 ani.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Alirocumabul se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a brațului.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut sau seringă preumplută este destinată unei singure utilizări.

Pentru a administra doza de 300 mg, trebuie administrată o injecție a 300 mg sau, consecutiv, două injecții a câte 150 mg, în două locuri diferite de administrare.

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecției la fiecare administrare.

Alirocumabul nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate, inflamații sau infecții cutanate.

Alirocumabul nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în același loc de administrare a injecției.

Este posibil fie ca pacientul să își administreze singur alirocumab, fie ca alirocumabul să îi fie administrat de către persoana care îl îngrijește, după ce un profesionist din domeniul sănătății le-a oferit îndrumări cu privire la tehnica adecvată de administrare a injecției subcutanate.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Înainte de utilizare, soluția trebuie lăsată să se încălzească de la sine până la temperatura camerei (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții alergice

În cadrul studiilor clinice, au fost raportate reacții alergice generale, inclusiv prurit, precum și reacții alergice rare și uneori grave, cum sunt hipersensibilitate, eczemă numulară, urticarie și vasculită de hipersensibilitate. După punerea pe piață, a fost raportată apariția angioedemului (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne sau simptome de reacții alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumab și inițiat un tratament simptomatic adecvat (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice, pacienții cu insuficiență renală severă (definită pe baza valorilor Ratei estimate a filtrării glomerulare <30 ml/minut și $1,73$ m²) au avut o reprezentare limitată (vezi pct. 5.2). Alirocumabul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) (vezi pct. 5.2). Alirocumabul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale alirocumabului asupra altor medicamente

Deoarece alirocumabul este un medicament biologic, nu se anticipează ca acesta să influențeze farmacocinetica altor medicamente și nici enzimele citocromului P450.

Efecte ale altor medicamente asupra alirocumabului

Se cunoaște că statinele și alte terapii care modifică profilul lipidic cresc producerea de PCSK9 (proprotein-convertază subtilizină/kexină de tip 9), proteina vizată de acțiunea alirocumabului. Aceasta determină creșterea clearance-ului mediat de proteina vizată și scăderea expunerii sistemice la alirocumab. Comparativ cu alirocumabul administrat în monoterapie, expunerea la alirocumab este cu aproximativ 40%, 15% și 35% mai mică în cazul utilizării asociate cu statine, ezetimib și, respectiv, fenofibrat. Cu toate acestea, scăderea valorii LDL-colesterolului persistă în intervalul dintre două doze administrate succesiv, în cazul utilizării alirocumabului la interval de două săptămâni.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Praluent la femeile gravide. Alirocumabul este un anticorp recombinant de tip IgG1, fapt pentru care este de așteptat să traverseze bariera placentară (vezi pct. 5.3).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte cu privire la menținerea sarcinii sau la dezvoltarea embrio-fetală; s-a observat toxicitate maternă la șobolan, dar nu și la maimuță, în cazul unor doze mai mari decât cea administrată la om, iar la puii de maimuță s-a observat un răspuns imunologic secundar mai slab la sensibilizarea antigenică (vezi pct. 5.3).

Nu este recomandată utilizarea Praluent în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu alirocumab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă alirocumabul se excretă în laptele uman. Imunoglobulina umană de tip G (IgG) se excretă în laptele uman, în special în colostru; în timpul acestei perioade, nu este recomandată utilizarea Praluent la femeile care alăptează. Pentru restul perioadei de alăptare, este de așteptat ca expunerea să fie mică.

Deoarece nu se cunosc efectele alirocumabului asupra sugarului alăptat la sân, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Praluent în această perioadă.

Fertilitatea

În studiile la animale, nu au existat efecte adverse asupra markerilor surrogat ai fertilității (vezi pct. 5.3). Nu există date cu privire la reacții adverse asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Praluent nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse, pentru dozele recomandate, sunt reacțiile la nivelul locului de administrare a injecției (6,1%), semnele și simptomele la nivelul tractului respirator superior (2,0%) și pruritul (1,1%). Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea tratamentului la pacienții tratați cu alirocumab au fost reacțiile apărute la nivelul locului de administrare a injecției.

Profilul de siguranță din ODYSSEY OUTCOMES a fost concordant cu profilul de siguranță global, descris în studiile clinice de fază 3.

Nu au fost observate diferențe între profilele de siguranță ale celor două doze (75 mg și 150 mg) utilizate în programul de studii clinice de fază 3.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate la pacienții tratați cu alirocumab, conform datelor agregate din studiile clinice controlate și/sau utilizarea după punerea pe piață (vezi Tabelul 1).

Frecvențele pentru toate reacțiile adverse identificate din studiile clinice au fost calculate pe baza incidenței acestora în datele cumulate din studiile clinice de fază 3. Reacțiile adverse sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Frecvența reacțiilor adverse raportate în cursul utilizării după punerea pe piață nu poate fi determinată, întrucât acestea sunt derivate din raportările spontane. Ca urmare, frecvența acestor reacții adverse este caracterizată ca „frecvență necunoscută”.

Tabelul 1 - Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate, vasculită de hipersensibilitate	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Semne și simptome la nivelul tractului respirator superior*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Urticarie, eczemă numulară	Angioedem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la nivelul locului de administrare a injecției**		Boală pseudogripală

* includ, mai ales, durere orofaringiană, rinoree, strănut

** inclusiv eritem/roșeață, prurit, edem, durere/sensibilitate

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții la nivelul locului de administrare a injecției

Reacții la nivelul locului de administrare a injecției, inclusiv eritem/roșeață, prurit, edem și durere/sensibilitate au fost raportate la 6,1% dintre pacienții tratați cu alirocumab, față de 4,1% în grupul martor (căroră li se administrau injecții cu efect placebo). Majoritatea reacțiilor apărute la nivelul locului de administrare a injecției au fost tranzitorii și de intensitate ușoară. Frecvența cazurilor de întrerupere a tratamentului ca urmare a reacțiilor apărute la nivelul locului de administrare a injecției a fost comparabilă între cele două grupuri (0,2% în grupul tratat cu alirocumab, față de 0,3% în grupul martor). În studiul cu criterii de evaluare cardiovasculare (ODYSSEY OUTCOMES), reacțiile la nivelul locului de injectare au apărut, de asemenea, mai frecvent la pacienții tratați cu alirocumab, decât la pacienții căroră li s-a administrat placebo (3,8% pentru alirocumab, față de 2,1% pentru placebo).

Reacții alergice generale

În grupul tratat cu alirocumab au fost raportate mai frecvent reacții alergice generale (8,1% dintre pacienți), decât în grupul martor (7,0% dintre pacienți), în principal din cauza unei diferențe în incidența pruritului. Cazurile de prurit observate au fost, de obicei, ușoare și tranzitorii. În plus, în cadrul studiilor clinice controlate, au fost raportate reacții alergice rare și uneori grave, cum sunt hipersensibilitate, eczemă numulară, urticarie și vasculită de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4). În studiul cu criterii de evaluare cardiovasculare (ODYSSEY OUTCOMES), apariția reacțiilor alergice generale a fost similară la pacienții tratați cu alirocumab și la pacienții căroră li s-a administrat placebo (7,9% pentru alirocumab, 7,8% pentru placebo). Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește incidența pruritului.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Cu toate că nu au fost observate probleme de siguranță la pacienții cu vârsta peste 75 ani, datele sunt limitate la această grupă de vârstă.

În cadrul studiilor controlate, de fază 3, pentru hipercolesterolemia primară și dislipidemia mixtă, 1158 pacienți (34,7%) tratați cu alirocumab au avut vârsta ≥ 65 ani, iar 241 pacienți (7,2%) tratați cu alirocumab au avut vârsta ≥ 75 ani. În studiul clinic cu criterii de evaluare cardiovasculare, 2505 pacienți (26,5%) tratați cu alirocumab au avut vârsta ≥ 65 ani și 493 pacienți (5,2%) tratați cu alirocumab au avut vârsta ≥ 75 ani. Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la vârste mai înaintate.

Copii și adolescenți

Experiența utilizării alirocumabului la copii și adolescenți este limitată la 18 pacienți cu vârstă cuprinsă între 8 ani și 17 ani, cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH). Nu au fost observate rezultate noi privind siguranța, comparativ cu profilul de siguranță cunoscut la adult.

Studiu privind administrarea la interval de 4 săptămâni

Profilul de siguranță în cazul pacienților la care s-a administrat schema de tratament cu 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar) a fost similar cu profilul de siguranță descris pentru programul de studii clinice în care s-a utilizat schema cu administrare la interval de 2 săptămâni, cu excepția unei frecvențe mai mari a reacțiilor adverse apărute la nivelul locului de administrare a injecției. În ansamblu, reacțiile adverse apărute la nivelul locului de administrare a injecției au fost raportate cu o frecvență de 16,6% în grupul de tratament cu doza de 300 mg administrată o dată la interval de 4 săptămâni și de 7,9% în grupul cu placebo. Pacienților din grupul de tratament cu alirocumab în doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni li s-au administrat alternativ injecții cu efect placebo, pentru a menține mascarea frecvenței de administrare a injecției. După excluderea reacțiilor adverse care au apărut la nivelul locului de administrare (RLI) a acestor injecții cu efect placebo, frecvența RLI a fost de 11,8%. Frecvența cazurilor de întrerupere a tratamentului ca urmare a reacțiilor adverse apărute la nivelul locului de administrare a injecției a fost de 0,7% în grupul de tratament cu doza de 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni și de 0% în grupul cu administrare de placebo.

Valori ale LDL-colesterolului <25 mg/dl (<0,65 mmol/l)

În cadrul tuturor studiilor clinice, tratamentele hipolipemiante preexistente nu au putut fi ajustate, conform protocolului studiului. Procentul de pacienți care au atins valori ale LDL-C <25 mg/dl (<0,65 mmol/l) a depins atât de valoarea LDL-C de la momentul inițial, cât și de doza de alirocumab.

În datele cumulate din studii clinice controlate în care s-a utilizat o doză inițială de 75 mg administrată la interval de 2 săptămâni și în cadrul cărora doza a fost crescută la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, în cazul pacienților la care valoarea LDL-C nu era <70 mg/dl sau < 100 mg/dl (1,81 mmol/l sau 2,59 mmol/l), 29,3% din pacienții cu valori ale LDL-C la momentul inițial < 100 mg/dl și 5% din pacienții cu valori ale LDL-C la momentul inițial \geq 100 mg/dl, tratați cu alirocumab, au avut două valori consecutive ale LDL-C <25 mg/dl (<0,65 mmol/l). În cadrul studiului ODYSSEY OUTCOMES, în care doza inițială de alirocumab a fost de 75 mg administrată la interval de 2 săptămâni, iar doza a fost crescută la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, în cazul în care valorile LDL-C nu au fost <50 mg/dl (1,29 mmol/l), 54,8% din pacienții cu valori ale LDL-C la momentul inițial < 100 mg/dl și 24,2% din pacienții cu valori ale LDL-C la momentul inițial \geq 100 mg/dl, tratați cu alirocumab, au avut două valori consecutive ale LDL-C <25 mg/dl (<0,65 mmol/l).

Cu toate că în studiile clinice cu alirocumab nu au fost identificate consecințe adverse ale unor valori foarte mici ale LDL-C, nu se cunosc efectele pe termen lung ale valorilor foarte mici, constante, ale LDL-C.

Imunogenitate/Anticorpi anti-medicament (AAM)

În cadrul studiului ODYSSEY OUTCOMES, 5,5% din pacienții tratați cu alirocumab în doză de 75 mg și/sau 150 mg la interval de 2 săptămâni au prezentat anticorpi anti-medicament (AAM), detectați după inițierea tratamentului, comparativ cu 1,6% din pacienții la care s-a administrat placebo, cele mai multe dintre aceste răspunsuri fiind tranzitorii. La 0,7% din pacienții tratați cu alirocumab și la 0,4% din pacienții la care s-a administrat placebo, au fost observate răspunsuri persistente prin formarea de AAM. La 0,5% din pacienții tratați cu alirocumab și la <0,1% din pacienții la care s-a administrat placebo, au fost observate răspunsuri prin formarea anticorpilor neutralizanți (AcN).

Răspunsurile prin formare de anticorpi anti-medicament, inclusiv AcN, au implicat un titru scăzut și nu au părut să aibă un impact clinic semnificativ asupra eficacității sau siguranței alirocumabului, cu

excepția unei frecvențe mai mari a reacțiilor la nivelul locului de injectare la pacienții cu AAM determinați de tratament, comparativ cu pacienții cu AAM negativi (7,5% față de 3,6%). Nu se cunosc consecințele pe termen lung ale continuării tratamentului cu alirocumab în prezența AAM.

În datele cumulate din zece studii clinice placebo-controlate și cu control activ, efectuate la pacienți tratați cu alirocumab în doză de 75 mg și/sau 150 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, precum și într-un studiu clinic separat, efectuat la pacienți tratați cu alirocumab în doză de 75 mg administrată la interval de 2 săptămâni sau în doză de 300 mg administrată la interval de 4 săptămâni (inclusiv câțiva pacienți la care doza a fost ajustată la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni), incidența detectării AAM și AcN a fost similară rezultatelor din studiul ODYSSEY OUTCOMES, descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific pentru supradozajul cu alirocumab. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsuri de susținere, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care modifică profilul lipidic, alte medicamente care modifică profilul lipidic, codul ATC: C10AX14

Mecanism de acțiune

Alirocumabul este un anticorp monoclonal de tip IgG1 uman complet, care se fixează cu afinitate și specificitate ridicată pe proprotein-convertaza subtilizină/kexină de tip 9 (PCSK9). PCSK9 se fixează pe receptorii lipoproteinelor cu densitate mică (R-LDL) de la suprafața hepatocitelor, pentru a favoriza degradarea R-LDL la nivel hepatic. R-LDL este receptorul principal pentru eliminarea LDL circulante; prin urmare, scăderea nivelurilor R-LDL sub acțiunea PCSK9 determină creșterea valorilor plasmatică ale LDL-colesterolului. Prin inhibarea fixării PCSK9 pe R-LDL, alirocumabul crește numărul de R-LDL disponibili pentru eliminarea LDL, scăzând astfel valorile LDL-colesterolului.

De asemenea, R-LDL fixează lipoproteinele reziduale cu densitate foarte mică (VLDL) bogate în trigliceride și lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL). Prin urmare, este posibil ca tratamentul cu alirocumab să determine scăderea valorilor acestor lipoproteine reziduale, așa cum s-a evidențiat prin scăderea valorilor apolipoproteinei B (Apo B), colesterolului fixat pe lipoproteine care nu au densitate mare (non-HDL-colesterol) și trigliceridelor (TG). Totodată, alirocumabul determină scăderea valorilor lipoproteinei (a) [Lp(a)], o formă de LDL fixată pe apolipoproteina (a). Cu toate acestea, s-a demonstrat că receptorii R-LDL au o afinitate scăzută pentru Lp(a) și, prin urmare, nu este complet înțeles mecanismul prin care alirocumabul scade valorile Lp(a).

În studii genetice efectuate la om, au fost identificate variante ale PCSK9, care prezintă fie mutații cu pierdere de funcție, fie mutații cu câștig de funcție. Persoanele la care o singură alelă a genei PCSK9 a suferit o mutație cu pierdere de funcție, prezintă valori mai mici ale LDL-colesterolului, fapt corelat cu o incidență semnificativ mai mică a cardiopatiei ischemice. Au fost raportate câteva cazuri de purtători ai unor mutații cu pierdere de funcție la nivelul a două alele ale genei PCSK9, care prezentau valori semnificativ scăzute ale LDL-colesterolului, cu valori ale HDL-colesterolului și TG în intervalul de

valori normale. În schimb, la pacienți cu valori crescute ale LDL-colesterolului și cu diagnostic clinic de hipercolesterolemie familială, au fost identificate mutații cu câștig de funcție la nivelul genei care codifică PCSK9.

Într-un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei perioade de 14 săptămâni, 13 pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe) determinată de mutații cu câștig de funcție la nivelul genei care codifică PCSK9 au fost randomizați pentru a li se administra fie alirocumab în doză de 150 mg, o dată la interval de 2 săptămâni, fie placebo. Valoarea medie a LDL-colesterolului la momentul inițial a fost 151,5 mg/dl (3,90 mmol/l). În săptămâna a 2-a, scăderea medie a valorii LDL-colesterolului față de momentul inițial a fost de 62,5% la pacienții tratați cu alirocumab, comparativ cu 8,8% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. În săptămâna a 8-a, scăderea medie a valorii LDL-colesterolului față de momentul inițial a fost de 72,4% la toți pacienții tratați cu alirocumab.

Efecte farmacodinamice

La testele efectuate *in vitro*, alirocumabul nu a indus activarea funcției efectorii mediată de regiunea Fc (toxicitate mediată celular, dependentă de anticorpi și citotoxicitate dependentă de complement) nici în prezența PCSK9, nici în absența acesteia, iar în cazul fixării alirocumabului pe PCSK9 nu au fost observate complexe imune solubile, capabile să fixeze proteinele complementului.

Eficacitate și siguranță clinică în hipercolesterolemia primară și dislipidemia mixtă

Rezumatul programului de studii clinice de fază 3 – schema de tratament cu 75 mg și/sau 150 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

Eficacitatea alirocumabului a fost investigată în zece studii de fază 3 (cinci studii controlate cu placebo și cinci studii controlate cu ezetimib), care au inclus 5296 pacienți randomizați, cu hipercolesterolemie (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, dintre care 3188 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra alirocumab. În cadrul studiilor de fază 3, 31% dintre pacienți aveau diabet zaharat de tip 2 și 64% dintre pacienți aveau antecedente de cardiopatie ischemică. Trei dintre cele zece studii au fost efectuate exclusiv la pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe). Majoritatea pacienților din cadrul programului de studii clinice de fază 3 aveau terapie de fond modificatoare a profilului lipidic, constând din administrarea unei statine în doză maximă tolerată, asociată sau neasociată cu alte terapii de modificare a profilului lipidic, și prezentau un risc cardiovascular (CV) crescut sau foarte crescut. Două studii au fost efectuate la pacienți care nu erau tratați concomitent cu o statină, inclusiv un studiu efectuat la pacienți cu intoleranță documentată la statine.

În două studii (*LONG TERM* și *HIGH FH*), care au inclus un număr total de 2416 pacienți, s-a utilizat numai doza de 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni. În opt studii s-a utilizat o doză de 75 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, cu creștere progresivă a dozei pe baza criteriilor definite în protocol, în săptămâna a 12-a, până la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, la pacienții care nu au obținut în săptămâna a 8-a valorile țintă ale LDL-colesterolului, predefinite pe baza gradului de risc CV.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității în cadrul tuturor studiilor de fază 3 a fost scăderea medie procentuală a valorii LDL-colesterolului în săptămâna a 24-a, față de valoarea la momentul inițial, comparativ cu placebo sau ezetimib. Toate studiile au întrunit criteriul final principal de evaluare. În general, administrarea alirocumab a determinat totodată o scădere procentuală semnificativ statistic mai mare a valorilor colesterolului total, colesterolului fixat pe lipoproteine care nu au densitate mare (non-HDL-colesterol), apolipoproteinei B (Apo B) și lipoproteinei (a) [Lp(a)], comparativ cu placebo/ezetimib, indiferent dacă pacienții au fost sau nu tratați concomitent cu o statină. De asemenea, alirocumabul a scăzut valorile trigliceridelor (TG) și a crescut valorile colesterolului fixat pe lipoproteine cu densitate mare (HDL-colesterol) și ale apolipoproteinei A-1 (Apo A-1), comparativ cu placebo. Pentru rezultate detaliate, vezi Tabelul 2 de mai jos. Scăderea valorilor LDL-colesterolului a fost observată indiferent de vârstă, sex, indice de masă corporală

(IMC), rasă, valorile LDL-colesterolului la momentul inițial, la pacienții cu HFhe și non-HFhe, la pacienții cu dislipidemie mixtă și la pacienții cu diabet zaharat. Cu toate că la pacienții cu vârsta peste 75 ani a fost observată o eficacitate similară, datele sunt limitate la această grupă de vârstă. Scăderea valorilor LDL-colesterolului a fost constantă, indiferent de statinele utilizate în asociere și de dozele acestora. În săptămânile a 12-a și a 24-a, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au obținut valori ale LDL-colesterolului <70 mg/dl (<1,81 mmol/l) în grupul tratat cu alirocumab, comparativ cu placebo sau ezetimib. În studiile care au utilizat schema de tratament cu creștere progresivă a dozei pe baza criteriilor definite în protocol, majoritatea pacienților au obținut valoarea țintă, predefinită (pe baza gradului de risc cardiovascular al acestora) a LDL-colesterolului cu doza de 75 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, iar la majoritatea pacienților a fost menținut tratamentul cu doza de 75 mg, administrată la interval de 2 săptămâni. Efectul hipolipidemic al alirocumabului s-a manifestat în decurs de 15 zile de la administrarea primei doze și a atins un nivel maxim după aproximativ 4 săptămâni. În cazul tratamentului de lungă durată, eficacitatea a persistat pe parcursul studiilor (până la 2 ani). După întreruperea administrării alirocumabului, nu s-a observat fenomenul de rebound al valorilor LDL-colesterolului, acestea revenind treptat la valorile de la momentul inițial.

Analizele prespecificate înainte de eventuala creștere progresivă a dozei în săptămâna a 12-a din cele 8 studii în care pacienților li s-a inițiat tratamentul cu doza de 75 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, au evidențiat scăderi medii ale valorilor LDL-colesterolului cuprinse între 44,5% și 49,2%. În cadrul celor 2 studii în care pacienții au început și continuat tratamentul cu doza de 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, scăderea medie a valorilor LDL-colesterolului obținută în săptămâna a 12-a a fost de 62,6%. În analiza datelor agregate din studii de fază 3 în care a fost permisă ajustarea progresivă a dozei în sens crescător, în subgrupul de pacienți la care doza a fost mărită, o ajustare a dozei în săptămâna a 12-a de la 75 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni a determinat o scădere medie suplimentară cu 14% a valorii LDL-colesterolului la pacienții cu tratament de fond cu statină. La pacienții fără tratament de fond cu statină, ajustarea progresivă a dozei de alirocumab în sens crescător a determinat o scădere medie suplimentară cu 3% a valorii LDL-colesterolului, efectul, în cea mai mare parte, fiind observat la aproximativ 25% dintre pacienții care au obținut o scădere suplimentară cu minimum 10% a valorii LDL-colesterolului după creșterea dozei. Pacienții la care doza a fost mărită progresiv până la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, prezentaseră o valoare medie mai mare a LDL-colesterolului la momentul inițial.

Evaluare a evenimentelor cardiovasculare (CV)

Analizele pre-specificate ale datelor agregate din studii de fază 3, evenimentele CV apărute în timpul tratamentului, confirmate prin adjudecare, care au constat în deces din cauza cardiopatiei ischemice (CI), infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic, angină pectorală instabilă care necesită spitalizare, spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă și procedură de revascularizare au fost raportate la 110 (3,5%) pacienți din grupul tratat cu alirocumab și la 53 (3,0%) pacienți din grupul martor (la care se administrează placebo sau tratament activ), cu Indice de risc=1,08 (Î 95%, între 0,78 și 1,50). Evenimentele adverse cardiovasculare majore (*Major Adverse Cardiovascular Events* „MACE-plus”, de exemplu: deces din cauza bolii coronariene ischemice BCI, infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic sau angină pectorală instabilă care necesită spitalizare) confirmate prin adjudecare au fost raportate la 52 din 3182 (1,6%) pacienți din grupul tratat cu alirocumab și la 33 din 1792 (1,8%) pacienți din grupul martor (la care se administrează placebo sau tratament activ); Indice de risc=0,81 (Î 95%, între 0,52 și 1,25).

În analiza pre-specificată finală a datelor din studiul LONG TERM, evenimentele CV apărute în timpul tratamentului, confirmate prin adjudecare, au apărut la 72 din 1550 (4,6%) pacienți din grupul tratat cu alirocumab și la 40 din 788 (5,1%) pacienți din grupul la care s-a administrat placebo; MACE-plus confirmate prin adjudecare au fost raportate la 27 din 1550 (1,7%) pacienți din grupul tratat cu alirocumab și la 26 din 788 (3,3%) pacienți din grupul la care s-a administrat placebo. Valorile indicelui de risc au fost calculate *post-hoc*; pentru toate evenimentele CV, Indice de risc=0,91 (Î 95%, între 0,62 și 1,34); pentru MACE-plus, Indice de risc=0,52 (Î 95%, între 0,31 și 0,90).

Mortalitatea pe toate cauzele de deces

În studiile de fază 3, mortalitatea pe toate cauzele de deces a fost de 0,6% (20 din 3182 pacienți) în grupul tratat cu alirocumab și de 0,9% (17 din 1792 pacienți) în grupul martor. Cauza principală de deces la majoritatea acestor pacienți au fost evenimentele CV.

Terapie asociată cu o statină

Studii de fază 3 controlate cu placebo (în care statina a fost administrată ca terapie de fond), efectuate la pacienți cu hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă

Studiul LONG TERM

Acest studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei perioade de 18 luni, a inclus 2310 pacienți cu hipercolesterolemie primară și risc CV crescut sau foarte crescut, tratați cu doza maximă tolerată de statină, cu sau fără altă terapie de modificare a profilului lipidic. Pacienților li s-a administrat fie alirocumab în doză de 150 mg la interval de 2 săptămâni, fie placebo, adăugate la terapia curentă de modificare a profilului lipidic. Studiul LONG TERM a inclus 17,7% pacienți cu HFhe, 34,6% cu diabet zaharat de tip 2 și 68,6% cu antecedente de cardiopatie ischemică. În săptămâna a 24-a, diferența medie dintre tratament și administrarea de placebo din perspectiva modificării procentuale a valorii LDL-colesterolului față de momentul inițial a fost de -61,9% (ÎI 95%: între -64,3% și -59,4%; valoarea p: <0,0001). Pentru rezultate detaliate, vezi Tabelul 2. În săptămâna a 12-a, 82,1% dintre pacienții incluși în grupul tratat cu alirocumab au obținut o valoare a LDL-colesterolului < 70 mg/dl (<1,81 mmol/l), comparativ cu 7,2% din pacienții grupului cu administrare de placebo. Diferența față de placebo a fost semnificativă statistic în săptămâna a 24-a pentru toate lipidele/lipoproteinele.

Studiul COMBO I

Un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei perioade de 52 săptămâni, a inclus 311 pacienți evaluați ca având risc CV foarte crescut și care nu au obținut valoarea țintă pre-definită a LDL-colesterolului cu doza maximă tolerată de statină, cu sau fără altă terapie de modificare a profilului lipidic. Pacienților li s-au administrat fie alirocumab în doză de 75 mg la interval de 2 săptămâni, fie placebo, adăugate la terapia curentă de modificare a profilului lipidic. În săptămâna a 12-a, a fost efectuată creșterea dozei de alirocumab la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, la pacienții cu valori ale LDL-colesterolului ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). În săptămâna a 24-a, diferența medie dintre tratament și administrarea de placebo din perspectiva modificării procentuale a valorii LDL-colesterolului față de momentul inițial a fost de -45,9% (ÎI 95%: între -52,5% și -39,3%; valoarea p: <0,0001). Pentru rezultate detaliate, vezi Tabelul 2. În săptămâna a 12-a (înainte de creșterea dozei), 76,0% dintre pacienții din grupul de tratament cu alirocumab au obținut valori ale LDL-colesterolului <70 mg/dl (<1,81 mmol/l), comparativ cu 11,3% din grupul cu administrare de placebo. Doza a fost ajustată în sens crescător la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, la 32 (16,8%) pacienți tratați mai mult de 12 săptămâni. În subgrupul de pacienți la care doza a fost ajustată în sens crescător în săptămâna a 12-a, s-a obținut o scădere medie suplimentară cu 22,8% a valorii LDL-colesterolului în săptămâna a 24-a. Diferența față de placebo a fost semnificativă statistic în săptămâna a 24-a pentru toate lipidele/lipoproteinele, cu excepția TG și Apo A-1.

Studii de fază 3 controlate cu placebo (în care statina a fost administrată ca terapie de fond) la pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe)

Studiile FH I și FH II

Două studii multicentrice, controlate cu placebo, dublu-orb, desfășurate pe parcursul unei perioade de 18 luni, au inclus 732 pacienți cu HFhe, tratați cu doza maximă tolerată de statină, cu sau fără altă terapie de modificare a profilului lipidic. Pacienților li s-a administrat fie alirocumab în doză de 75 mg, la interval de 2 săptămâni, fie placebo, adăugate la terapia curentă de modificare a profilului lipidic. Creșterea dozei de alirocumab la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, a fost

efectuată în săptămâna a 12-a la pacienții cu valori ale LDL-colesterolului ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). În săptămâna a 24-a, diferența medie dintre tratament și administrarea de placebo din perspectiva modificării procentuale a valorii LDL-colesterolului față de momentul inițial a fost de -55,8% (ÎI 95%: între -60,0% și -51,6%; valoarea p: $< 0,0001$). Pentru rezultate detaliate, vezi Tabelul 2. În săptămâna a 12-a (înainte de creșterea dozei), 50,2% dintre pacienții incluși în grupul de tratament cu alirocumab au obținut valori ale LDL-colesterolului < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l), comparativ cu 0,6% din grupul cu administrare de placebo. În subgrupul de pacienți la care s-a crescut doza în săptămâna a 12-a, s-a obținut o scădere medie suplimentară cu 15,7% a valorii LDL-colesterolului în săptămâna a 24-a. Diferența față de placebo a fost semnificativă statistic în săptămâna a 24-a pentru toate lipidele/lipoproteinele.

Studiul HIGH FH

Un al treilea studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei perioade de 18 luni, a inclus 106 pacienți cu HFhe tratați cu doza maximă tolerată de statină, cu sau fără altă terapie de modificare a profilului lipidic și cu valori ale LDL-colesterolului la momentul inițial ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,14$ mmol/l). Pacienților li s-a administrat fie alirocumab în doză de 150 mg, la interval de 2 săptămâni, fie placebo, adăugate la terapia curentă de modificare a profilului lipidic. În săptămâna a 24-a, diferența medie dintre tratament și administrarea de placebo din perspectiva modificării procentuale a valorii LDL-colesterolului față de momentul inițial a fost de -39,1% (ÎI 95%: între -51,1% și -27,1%; valoarea p: $< 0,0001$). Pentru rezultate detaliate, vezi Tabelul 2. Modificările medii ale valorilor tuturor celorlalte lipide/lipoproteine au fost similare cu cele din studiile FH I și FH II; cu toate acestea, nu s-a obținut semnificația statistică pentru TG, HDL-colesterol și Apo A-1.

Studiu de fază 3 controlat cu ezetimib (în care statina a fost administrată ca terapie de fond) la pacienți cu hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă

Studiul COMBO II

Un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu ezetimib, desfășurat pe parcursul unei perioade de 2 ani, a inclus 707 pacienți clasificați în grupa de risc CV foarte crescut, care nu au obținut valoarea țintă pre-definită a LDL-colesterolului în condițiile administrării dozei maxime tolerate de statină. Pacienții au fost tratați fie cu alirocumab în doză de 75 mg, la interval de 2 săptămâni, fie cu ezetimib în doză de 10 mg, o dată pe zi, adăugate la terapia curentă cu o statină. Creșterea dozei de alirocumab la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, a fost efectuată în săptămâna a 12-a la pacienții cu valori ale LDL-colesterolului ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). În săptămâna a 24-a, diferența medie dintre tratamentul cu alirocumab și terapia cu ezetimib din perspectiva modificării procentuale a valorii LDL-colesterolului față de momentul inițial a fost de -29,8% (ÎI 95%: între -34,4% și -25,3%; valoarea p: $< 0,0001$). Pentru rezultate detaliate, vezi Tabelul 2. În săptămâna a 12-a (înainte de creșterea dozei), 77,2% dintre pacienți au obținut valori ale LDL-colesterolului < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l), comparativ cu 46,2% din grupul de tratament cu ezetimib. În subgrupul de pacienți la care doza a fost ajustată în sens crescător în săptămâna a 12-a, s-a obținut o scădere medie suplimentară cu 10,5% a valorii LDL-colesterolului în săptămâna a 24-a. Diferența față de ezetimib a fost semnificativă statistic în săptămâna a 24-a pentru toate lipidele/lipoproteinele, cu excepția TG și Apo A-1.

Monoterapie sau terapie adăugată la tratamentul de modificare a profilului lipidic, altul decât statine

Studii clinice de fază 3, controlate cu ezetimib, la pacienți cu hipercolesterolemie primară (fără terapie de fond cu statină)

Studiul ALTERNATIVE

Un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu ezetimib, desfășurat pe parcursul unei perioade de 24 săptămâni, a inclus 248 pacienți cu intoleranță la statine documentată, din cauza simptomelor musculo-scheletice asociate. Pacienții au fost tratați fie cu alirocumab în doză de 75 mg, la interval de 2 săptămâni, fie cu ezetimib în doză de 10 mg o dată pe zi, sau cu atorvastatină în doză de 20 mg o dată pe zi (ca braț de reluare a tratamentului cu statină). Creșterea dozei de alirocumab la 150 mg,

administrată la interval de 2 săptămâni, a fost efectuată în săptămâna a 12-a la pacienții cu valori ale LDL-colesterolului ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l) sau ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,59$ mmol/l), în funcție de gradul de risc CV. În săptămâna a 24-a, diferența medie dintre tratamentul cu alirocumab și terapia cu ezetimib din perspectiva modificării procentuale a valorii LDL-colesterolului față de momentul inițial a fost de -30,4% (ÎI 95%: între -36,6% și -24,2%; valoarea p: $< 0,0001$). Pentru rezultate detaliate, vezi Tabelul 2. În săptămâna a 12-a (înainte de creșterea dozei), 34,9% dintre pacienți au obținut valori ale LDL-colesterolului < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l), comparativ cu 0% din grupul de tratament cu ezetimib. În subgrupul de pacienți la care doza a fost ajustată în sens crescător în săptămâna a 12-a, s-a obținut o scădere medie suplimentară cu 3,6% a valorii LDL-colesterolului în săptămâna a 24-a. Diferența față de ezetimib a fost semnificativă statistic în săptămâna a 24-a pentru valorile LDL-colesterolului, colesterolului total, non-HDL-colesterolului, Apo B și Lp(a).

Acest studiu a evaluat pacienți care nu au tolerat cel puțin două statine (cel puțin una administrată în doza cea mai mică aprobată). La acești pacienți, evenimentele adverse musculo-scheletice au apărut cu o frecvență mai mică în grupul de tratament cu alirocumab (32,5%), comparativ cu grupul de tratament cu atorvastatină (46,0%) [Indice de risc=0,61 (ÎI 95%, între 0,38 și 0,99)] și un procent mai mic de pacienți din grupul în care s-a administrat alirocumab (15,9%) a întrerupt tratamentul administrat pe parcursul studiului din cauza evenimentelor adverse musculo-scheletice, comparativ cu grupul în care s-a administrat atorvastatină (22,2%). În cele cinci studii controlate cu placebo, efectuate la pacienți tratați cu doza maximă tolerată de statină (n=3752), frecvența cazurilor de întrerupere a tratamentului ca urmare a evenimentelor adverse musculo-scheletice a fost de 0,4% în grupul de tratament cu alirocumab și de 0,5% în grupul cu administrare de placebo.

Studiul MONO

Un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu ezetimib, desfășurat pe parcursul unei perioade de 24 săptămâni, a inclus 103 pacienți cu un risc CV moderat, care nu utilizau statine sau alte terapii de modificare a profilului lipidic și care au prezentat la momentul inițial o valoare a LDL-colesterolului cuprinsă între 100 mg/dl (2,59 mmol/l) și 190 mg/dl (4,91 mmol/l). Pacienții au fost tratați fie cu alirocumab în doză de 75 mg, la interval de 2 săptămâni, fie cu ezetimib în doză de 10 mg, o dată pe zi. Creșterea dozei de alirocumab la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, a fost efectuată în săptămâna a 12-a la pacienții cu valori ale LDL-colesterolului ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). În săptămâna a 24-a, diferența medie dintre tratamentul cu alirocumab și terapia cu ezetimib din perspectiva modificării procentuale a valorii LDL-colesterolului față de momentul inițial a fost de -31,6% (ÎI 95%: între -40,2% și -23,0%; valoarea p: $< 0,0001$). Pentru rezultate detaliate, vezi Tabelul 2. În săptămâna a 12-a (înainte de creșterea dozei), 57,7% dintre pacienți au obținut valori ale LDL-colesterolului < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l), comparativ cu 0% din grupul de tratament cu ezetimib. Doza a fost crescută la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni, la 14 (30,4%) pacienți tratați mai mult de 12 săptămâni. În subgrupul de pacienți la care doza a fost ajustată în sens crescător în săptămâna a 12-a, s-a obținut o scădere medie suplimentară cu 1,4% a valorii LDL-colesterolului în săptămâna a 24-a. Diferența față de ezetimib a fost semnificativă statistic în săptămâna a 24-a pentru valorile LDL-colesterolului, colesterolului total, non-HDL-colesterolului și Apo B.

Tabelul 2: Modificare medie procentuală a valorilor LDL-colesterolului și ale altor lipide/lipoproteine față de momentul inițial, în studii controlate cu placebo și controlate cu ezetimib – schema de tratament cu doza de 75 mg și/sau 150 mg la interval de 2 săptămâni

Modificare medie procentuală față de momentul inițial în studii controlate cu placebo în care s-a administrat statină ca terapie de fond								
	LONG TERM (N=2310)		FHI și FHII (N=732)		High FH (N=106)		COMBO I (N=311)	
	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab
Număr de pacienți	780	1530	244	488	35	71	106	205
Valoare medie a LDL-C la momentul inițial, exprimată în 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)
Săptămâna a 12-a								
LDL-C (ITT) ^a	1,5	-63,3	5,4	-43,6	-6,6	-46,9	1,1	-46,3
LDL-C (cu tratament) ^b	1,4	-64,2	5,3	-44,0	-6,6	-46,9	1,7	-47,6
Săptămâna a 24-a								
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 (cu tratament) ^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
Colesterol 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
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

Modificare medie procentuală față de momentul inițial în studii controlate cu ezetimib						
	Cu statină ca terapie de fond		Fără statină ca terapie de fond			
	COMBO II (N=707)		ALTERNATIVE (N=248)		MONO (N=103)	
	Ezetimib	Alirocumab	Ezetimib	Alirocumab	Ezetimib	Alirocumab
Număr de pacienți	240	467	122	126	51	52
Valoare medie a LDL-C la momentul inițial, exprimată în 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)
Săptămâna a 12-a						
LDL-C (ITT) ^a	-21,8	-51,2	-15,6	-47,0	-19,6	-48,1
LDL-C (cu tratament) ^b	-22,7	-52,4	-18,0	-51,2	-20,4	-53,2
Săptămâna a 24-a						
LDL-C (ITT) ^a	-20,7	-50,6 ^g	-14,6	-45,0 ^h	-15,6	-47,2 ⁱ
LDL-C (cu tratament) ^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
Colesterol 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
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 Analiză ITT – populație în intenție de tratament, include toate datele privind lipidele care au fost obținute pe toată durata studiului, indiferent de aderența la tratamentul administrat pe parcursul studiului.

^b Analiza datelor obținute în timpul administrării tratamentului – analiză limitată la perioada de timp în care pacientul a urmat efectiv tratamentul.

Scăderea procentuală a valorii LDL-colesterolului în săptămâna a 24-a corespunde unei modificări medii absolute de:

^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)

Schema de administrare la interval de 4 săptămâni

Studiul CHOICE I

Un studiu multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo, desfășurat pe parcursul unei perioade de 48 săptămâni, a inclus 540 pacienți tratați cu doza maximă tolerată de statină, cu sau fără alt tratament de modificare a profilului lipidic (308 în grupul de tratament cu alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni, 76 în grupul de tratament cu alirocumab 75 mg la interval de 2 săptămâni și 156 în grupul cu administrare de placebo) și 252 pacienți fără tratament cu statină (144 în grupul de tratament cu alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni, 37 în grupul de tratament cu alirocumab 75 mg la interval de 2 săptămâni și 71 în grupul cu administrare de placebo). Pacienților li s-a administrat fie alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni, fie alirocumab 75 mg la interval de 2 săptămâni sau placebo, adăugate la tratamentul curent de modificare a profilului lipidic (statină, tratament fără statină sau numai dietă). Pacienților din grupul de tratament cu alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni li s-au administrat alternativ injecții cu placebo, pentru a menține mascată frecvența de administrare a injecției. În ansamblu, 71,6% dintre pacienți au fost incluși în categoria cu risc CV crescut sau foarte

crescut, fără să fi obținut valorile țintă ale LDL-colesterolului. În săptămâna 12, în grupurile de tratament cu alirocumab, a fost efectuată ajustarea dozei la 150 mg administrată la interval de 2 săptămâni, la pacienții cu valori ale LDL-colesterolului ≥ 70 mg/dl sau ≥ 100 mg/dl, în funcție de gradul de risc CV sau la pacienții care nu au prezentat o scădere cu minimum 30% a valorilor LDL-colesterolului față de momentul inițial.

În cohorta de pacienți la care s-a administrat statină ca tratament de fond, valoarea medie a LDL-colesterolului la momentul inițial a fost de 112,7 mg/dl. În săptămâna 12, modificarea medie procentuală a LDL-colesterolului (analiza ITT) față de momentul inițial în cazul administrării de alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni a fost de -55,3%, comparativ cu +1,1% în cazul administrării de placebo. În săptămâna 12 (înainte de ajustarea dozei), 77,3% dintre pacienții tratați cu alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni au obținut o valoare a LDL-colesterolului < 70 mg/dl, comparativ cu 9,3% în grupul cu administrare de placebo. În săptămâna 24, modificarea medie procentuală a LDL-colesterolului (analiza ITT) față de momentul inițial în cazul administrării de alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni /150 mg la interval de 2 săptămâni a fost de -58,8% comparativ cu -0,1% în cazul administrării de placebo. În săptămâna 24, diferența medie dintre tratamentul cu alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni/150 mg la interval de 2 săptămâni și administrarea de placebo din perspectiva modificării procentuale față de momentul inițial a valorilor LDL-colesterolului a fost de -58,7% (ÎI 97,5%: între -65,0% și -52,4%; valoarea p: $< 0,0001$). La pacienții tratați timp de peste 12 săptămâni, doza a fost ajustată la 150 mg la interval de 2 săptămâni la 56 (19,3%) din 290 pacienți incluși în brațul de tratament cu alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni. În cadrul subgrupului de pacienți la care, în săptămâna 12, s-a efectuat ajustarea dozei la 150 mg administrată la interval de 2 săptămâni, s-a obținut o scădere suplimentară cu 25,4% a valorilor LDL-colesterolului în săptămâna 24.

Într-o cohortă de pacienți fără tratament concomitent cu statină, valoarea medie la momentul inițial a LDL-colesterolului a fost de 142,1 mg/dl. În săptămâna 12, modificarea medie procentuală a LDL-colesterolului (analiza ITT) față de momentul inițial în cazul administrării de alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni a fost de -58,4%, comparativ cu +0,3% în cazul administrării de placebo. În săptămâna 12 (înainte de ajustarea dozei), 65,2% dintre pacienții tratați cu alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni au obținut valori ale LDL-colesterolului < 70 mg/dl, comparativ cu 2,8% dintre pacienții incluși în grupul cu administrare de placebo. În săptămâna 24, modificarea medie procentuală a LDL-colesterolului (analiza ITT) față de momentul inițial în cazul administrării de alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni /150 mg la interval de 2 săptămâni a fost de -52,7%, comparativ cu -0,3% în cazul administrării de placebo. În săptămâna 24, diferența medie dintre tratamentul cu alirocumab 300 mg la interval de 4 săptămâni/150 mg la interval de 2 săptămâni și placebo din perspectiva modificării procentuale față de momentul inițial a valorilor LDL-colesterolului a fost de -52,4% (ÎI 97,5%: între -59,8% și -45,0%; valoarea p: $< 0,0001$). La pacienții tratați timp de peste 12 săptămâni, doza a fost ajustată la 150 mg la interval de 2 săptămâni la 19 (14,7%) din 129 pacienți din brațul de tratament cu alirocumab 300 mg la interval de 2 săptămâni. În cadrul subgrupului de pacienți la care, în săptămâna 12, doza a fost ajustată la 150 mg la interval de 4 săptămâni, s-a obținut o scădere suplimentară cu 7,3% a valorilor LDL-colesterolului în săptămâna 24.

În ambele cohorte, diferența față de placebo a fost semnificativă statistic în săptămâna 24, pentru toți parametrii lipidici, cu excepția valorilor apolipoproteinei A-1 (Apo-A1) în subgrupul de pacienți cu statină ca tratament de fond.

Eficacitate clinică și siguranță în prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Studiul ODYSSEY OUTCOMES

Este un studiu placebo-controlat, dublu-orb, multicentric, care a inclus 18924 pacienți adulți (9462 în grupul de tratament cu alirocumab; 9462 în grupul cu administrare de placebo), cu perioadă de urmărire de până la 5 ani. Pacienții au avut un eveniment de sindrom coronarian acut (SCA) cu 4 până la 52 săptămâni înainte de randomizare și au fost tratați cu o schemă cu terapii care modifică profilul lipidic (*lipid-modifying-therapy* LMT), cu administrare de statină în regim intensiv (definit ca atorvastatină în doză de 40 mg sau 80 mg, sau rosuvastatină în doză de 20 mg sau 40 mg) sau cu

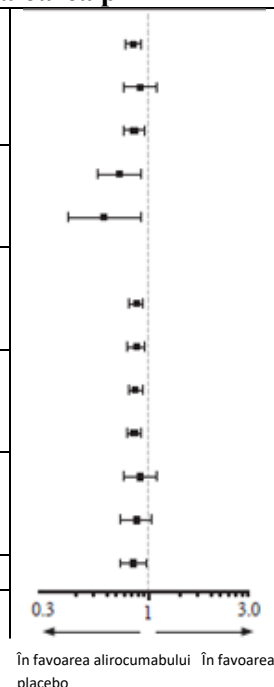
administrare a dozelor maxime tolerate pentru statinele respective, împreună cu sau fără alte LMT. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie alirocumab în doză de 75 mg la interval de 2 săptămâni, fie placebo la interval de 2 săptămâni. În luna a 2-a, dacă a fost necesară o reducere suplimentară a valorii LDL-C pe baza unui criteriu prespecificat privind LDL-C (valori ale LDL-C ≥ 50 mg/dl sau 1,29 mmol/l), doza de alirocumab a fost ajustată la 150 mg, administrată la interval de 2 săptămâni. Pentru pacienții la care doza a fost ajustată la 150 mg o dată la 2 săptămâni și care au avut două valori consecutive ale LDL-C sub 25 mg/dl (0,65 mmol/l), s-a efectuat scăderea dozei de la 150 mg o dată la 2 săptămâni la 75 mg o dată la 2 săptămâni. La pacienții tratați cu doza de 75 mg o dată la 2 săptămâni, care au avut două valori consecutive ale LDL-C sub 15 mg/dl (0,39 mmol) s-a schimbat tratamentul cu administrarea de placebo în regim orb. Aproximativ 2615 (27,7%) din 945 pacienți tratați cu alirocumab au necesitat ajustarea dozei la 150 mg o dată la 2 săptămâni. Dintre acești 2615 pacienți, la 805 (30,8%) s-a scăzut doza la 75 mg o dată la 2 săptămâni. Global, 730 (7,7%) din 9451 pacienți au fost trecuți la administrarea de placebo. Un total de 99,5% din pacienți au fost urmăriți pentru criteriul supraviețuire până la sfârșitul studiului. Timpul median de urmărire a fost de 33 luni.

Evenimentul de SCA index a fost un infarct miocardic la 83,2% din pacienți (34,6% STEMI, 48,6% NSTEMI) sau un episod de angină pectorală instabilă la 16,8% din pacienți. La randomizare, celor mai mulți pacienți (88,8%) li se administra terapie cu statine în regim intensiv, împreună cu sau fără o altă LMT. Valoarea medie a LDL-C la momentul inițial a fost de 92,4 mg/dl (2,39 mmol/l).

Alirocumabul a redus semnificativ riscul pentru criteriul final principal compus de evaluare care constă în timpul până la prima apariție a unor evenimente adverse cardiovasculare majore (*Major Adverse Cardiac Events* MACE-plus) care constau din deces din cauza unei boli coronariene ischemice (BCI), infarct miocardic (IM) neletal, accident vascular cerebral ischemic letal sau neletal sau angină pectorală instabilă (AI) care necesită spitalizare (RR 0,85, Î 95%: 0,78, 0,93; valoarea $p=0,0003$). De asemenea, alirocumabul a redus semnificativ următoarele criterii finale compuse de evaluare: riscul unui eveniment de BCI; eveniment major de BCI; eveniment cardiovascular; și criteriul compus din mortalitate de orice cauză, IM neletal și accident vascular cerebral ischemic neletal. S-a observat, de asemenea, o scădere a mortalității de orice cauză, cu semnificație statistică numai nominală prin testare ierarhică (RR 0,85, Î 95%: 0,73, 0,98). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3: Eficacitatea alirocumabului în ODYSSEY OUTCOMES (populația totală)

Criteriu final de evaluare	Număr de evenimente		Risc relativ (ÎI 95%) valoarea p
	Alirocumab N=9462 n (%)	Placebo N=9462 n (%)	
Criteriul final principal de evaluare (MACE-plus^a)	903 (9,5%)	1052 (11,1%)	0,85 (0,78, 0,93) 0,0003
Deces din cauza BCI	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76, 1,11) 0,38
IM neletal	626 (6,6%)	722 (7,6%)	0,86 (0,77, 0,96) 0,006 ^f
Accident vascular cerebral ischemic	111 (1,2%)	152 (1,6%)	0,73 (0,57, 0,93) 0,01 ^f
Angină pectorală instabilă ^b	37 (0,4%)	60 (0,6%)	0,61 (0,41, 0,92) 0,02 ^f
Criterii finale de evaluare secundare			
Eveniment de BCI ^c	1199 (12,7%)	1349 (14,3%)	0,88 (0,81, 0,95) 0,0013
Eveniment major de BCI ^d	793 (8,4%)	899 (9,5%)	0,88 (0,80, 0,96) 0,0060
Eveniment cardiovascular ^e	1301 (13,7%)	1474 (15,6%)	0,87 (0,81, 0,94) 0,0003
Mortalitate de orice cauză, IM neletal, accident vascular cerebral ischemic neletal	973 (10,3%)	1126 (11,9%)	0,86 (0,79, 0,93) 0,0003
Deces din cauza BCI	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76, 1,11) 0,3824
Deces de cauză CV	240 (2,5%)	271 (2,9%)	0,88 (0,74, 1,05) 0,1528
Mortalitate de orice cauză	334 (3,5%)	392 (4,1%)	0,85 (0,73, 0,98) 0,0261 ^f



^a MACE-plus definit ca un criteriu compus din: deces din cauza bolii coronariene ischemice (BCI), infarct miocardic (IM) neletal, accident vascular cerebral ischemic letal sau neletal sau angină pectorală instabilă (AI) care necesită spitalizare

^b Angină pectorală instabilă care necesită spitalizare

^c Eveniment de BCI definit ca: eveniment major de BCI^d, angină pectorală instabilă care necesită spitalizare, ischemie care a impus o procedură de revascularizare coronariană

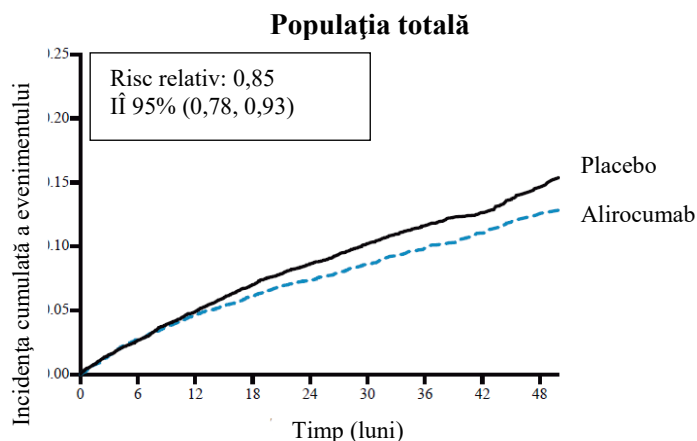
^d Eveniment major de BCI, definit ca: deces din cauza BCI, IM neletal

^e Eveniment cardiovascular definit după cum urmează: deces de cauză CV, orice eveniment de BCI neletal și accident vascular cerebral ischemic neletal

^f Semnificație nominală

Estimări prin metoda Kaplan-Meier ale incidenței cumulate ale criteriului final principal de evaluare pentru populația globală de pacienți în funcție de timp sunt prezentate în Figura 1.

Figura 1: Criteriul final principal compus de evaluare a incidenței cumulate pe parcursul a 4 ani din ODYSSEY OUTCOMES



Funcția neurocognitivă

Un studiu clinic placebo-controlat, dublu-orb, randomizat, cu durata de 96 săptămâni, a evaluat efectul alirocumab asupra funcției neurocognitive după 96 săptămâni de tratament (aproximativ 2 ani) la pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe) sau hipercolesterolemie non-familială cu risc cardiovascular crescut sau foarte crescut.

Funcția neurocognitivă a fost evaluată utilizând *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB, serie de teste automatizate pentru evaluare neuropsihologică, elaborată de Cambridge). Au fost randomizați în total 2171 pacienți; 1087 pacienți au fost tratați cu alirocumab 75 mg și/sau 150 mg la interval de 2 săptămâni, iar la 1084 pacienți s-a administrat placebo. Majoritatea (>80%) pacienților din fiecare grup a finalizat perioada de tratament dublu-orb, cu durata de 96 săptămâni.

Pe parcursul celor 96 săptămâni de tratament, alirocumab nu a demonstrat niciun efect asupra funcției neurocognitive. Procentul de pacienți care au prezentat tulburări neurocognitive a fost mic în grupurile de tratament cu alirocumab (1,3%) și comparabil cu placebo (1,7%). La pacienții tratați cu alirocumab care au prezentat 2 valori consecutive ale LDL-C < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l) sau < 15 mg/dl (< 0,39 mmol/l) în timpul perioadei de tratament, nu s-au observat motive de îngrijorare privind siguranța legate de funcția neurocognitivă.

Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu deschis, cu durata de 48 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța alirocumabului administrat în doză de 75 mg la interval de 2 săptămâni (dacă greutatea corporală (GC) era < 50 kg) sau de 150 mg la interval de 2 săptămâni (dacă GC era ≥ 50 kg), adăugat la tratamentele de fond, la 18 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 8 ani și 17 ani) cu HoFH. Pacienților li s-a administrat alirocumab 75 mg sau 150 mg, la interval de 2 săptămâni, fără ajustarea dozei, până în săptămâna 12.

Valoarea medie a LDL-C la momentul inițial a fost de 9,6 mmol/l (373 mg/dl). Modificarea medie procentuală a LDL-C de la momentul inițial până în săptămâna 12 a fost de -4,1% (ÎI 95%: între -23,1% și 14,9%) la populația în intenție de tratament (N=18) și s-a asociat cu o variabilitate mare a răspunsului în ceea ce privește scăderea LDL-C. Pacienții responsivi, care au obținut o scădere ≥ 15% față de momentul inițial în săptămânile 12, 24 și 48, au reprezentat 50%, 50% și, respectiv, 39% (vezi pct. 4.2).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Praluent la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul valorilor mari ale colesterolului (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Praluent la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul dislipidemiei mixte (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată a alirocumabului în doză de 50 mg până la 300 mg, timpul median până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) a fost de 3-7 zile.

Farmacocinetica alirocumabului a fost similară după administrarea subcutanată a unei doze unice de 75 mg la nivelul abdomenului, regiunii superioare a brațului sau coapsei.

Biodisponibilitatea absolută a alirocumabului după administrarea subcutanată a fost de aproximativ 85%, conform analizei datelor farmacocinetice populaționale. Expunerea lunară în cazul tratamentului cu doza de 300 mg administrată la interval de 4 săptămâni a fost similară cu expunerea în cazul tratamentului cu doza de 150 mg administrată la interval de 2 săptămâni. Fluctuațiile între C_{max} și C_{min} au fost mai ample pentru schema de tratament cu administrare la interval de 4 săptămâni.

Starea de echilibru farmacocinetic a fost atinsă după administrarea a 2-3 doze, în condițiile unui indice de acumulare cu o valoare maximă de circa 2 ori mai mare.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție a fost de aproximativ 0,04 până la 0,05 l/kg, ceea ce indică faptul că alirocumabul se distribuie, în principal, în sistemul circulator.

Metabolizare

Nu au fost efectuate studii specifice privind metabolizarea, deoarece alirocumabul este o proteină. Se anticipează că alirocumabul este degradat în peptide mici și aminoacizi individuali.

Eliminare

Au fost observate două faze de eliminare pentru alirocumab. La concentrații mici, eliminarea se face predominant prin fixarea saturabilă la enzima vizată (PCSK9), în timp ce la concentrații mai mari, eliminarea alirocumabului se face în mare parte pe calea proteolitică, nesaturabilă.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, la pacienții tratați cu alirocumab în monoterapie, în doze administrate subcutanat la interval de 2 săptămâni fie de 75 mg, fie de 150 mg, valoarea mediană a timpului aparent de înjumătățire plasmatică a alirocumabului, la starea de echilibru farmacocinetic, a fost de 17 până la 20 zile. În cazul administrării asociate cu o statină, valoarea mediană a timpului aparent de înjumătățire plasmatică a fost de 12 zile.

Liniaritate/Non-liniaritate

La dublarea dozei, de la 75 mg la interval de 2 săptămâni, la 150 mg la interval de 2 săptămâni, s-a observat o creștere ușor mai mare decât cea proporțională cu doza a concentrației totale de alirocumab, de 2,1 ori până la de 2,7 ori.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, vârsta a fost asociată cu o diferență mică în ceea ce privește expunerea la alirocumab la starea de echilibru farmacocinetic, fără influență asupra eficacității sau siguranței.

Sex

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, sexul nu a exercitat nicio influență asupra farmacocineticii alirocumabului.

Rasă

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, rasa nu a exercitat nicio influență asupra farmacocineticii alirocumabului.

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 100 mg până la 300 mg alirocumab, nu a existat nicio diferență semnificativă între subiecții sănătoși japonezi și cei caucazieni, din perspectiva expunerii.

Greutate corporală

Greutatea corporală a fost identificată ca fiind o variabilă asociată importantă în modelul final al farmacocineticii populaționale, care a influențat farmacocinetica alirocumabului. Expunerea la alirocumab ($ASC_{0-14 \text{ zile}}$) la starea de echilibru farmacocinetic, atât pentru schema de tratament cu doza de 75 mg, cât și pentru schema de tratament cu doza de 150 mg, administrate la interval de 2 săptămâni, a scăzut cu 29% și cu 36% la pacienții cu greutate mai mare de 100 kg, comparativ cu pacienții cu greutatea cuprinsă între 50 kg și 100 kg. Aceasta nu s-a tradus într-o diferență semnificativă clinic în ceea ce privește scăderea valorilor LDL-colesterolului.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu de fază 1, după administrarea subcutanată a unei doze unice de 75 mg, profilurile farmacocinetice ale alirocumabului la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată au fost similare, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Deoarece nu se cunoaște ca anticorpii monoclonali să se elimine pe cale renală, nu este de așteptat ca funcția renală să influențeze farmacocinetica alirocumabului. Analiza farmacocinetică populațională a arătat că expunerea la alirocumab ($ASC_{0-14 \text{ zile}}$) la starea de echilibru farmacocinetic pentru ambele scheme de tratament cu doze de 75 mg și 150 mg, administrate la interval de 2 săptămâni, a crescut cu 22%-35% și, respectiv, cu 49%-50% la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Distribuția greutății corporale și a vârstei, două variabile care influențează expunerea la alirocumab, a fost diferită în cadrul categoriilor definite de funcția renală și, cel mai probabil, explică diferențele observate ale farmacocineticii. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu insuficiență renală severă; la acești pacienți, expunerea la alirocumab a fost de aproximativ 2 ori mai mare, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

Copii și adolescenți

Sunt disponibile date limitate privind farmacocinetica, provenite de la 18 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 8 ani și 17 ani) cu HoFH. Valoarea medie a concentrațiilor plasmatiche minime C_{trough} la starea de echilibru ale alirocumabului a fost atinsă la sau înainte de săptămâna 12, atât în grupul cu alirocumab în doză de 75 mg la interval de 2 săptămâni, cât și în grupul cu alirocumab în doză de 150 mg la interval de 2 săptămâni. Nu s-au efectuat studii cu alirocumab la copii cu vârsta sub 8 ani (vezi pct. 5.1).

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Efectul farmacodinamic al alirocumabului, de scădere a valorilor LDL-colesterolului este indirect și este mediat prin fixarea pe PCSK9. Se observă o scădere dependentă de concentrație a PCSK9 liber și a LDL-colesterolului până se obține saturarea proteinei țintă. După saturarea fixării pe proteinele PCSK9, creșterea suplimentară a concentrațiilor plasmatiche de alirocumab nu determină scăderi suplimentare ale valorilor LDL-colesterolului; cu toate acestea, se observă o prelungire a duratei efectului de scădere a valorilor LDL-colesterolului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și maimuță au indicat faptul că alirocumabul, similar altor anticorpi IgG, traversează bariera placentară.

Nu au existat reacții adverse asupra parametrilor surrogat ai fertilității (de exemplu ciclul estral, volum testicular, volum ejaculat, mobilitate a spermei sau număr total de spermatozoizi *per* ejaculat) la maimuță și nici rezultate anatomo-patologice sau histopatologice la nivelul țesutului reproducător legate de utilizarea alirocumabului în cadrul niciunui studiu de toxicologie efectuat la șobolan sau maimuță.

La șobolan și maimuță, nu au existat reacții adverse asupra creșterii sau dezvoltării fetale. Nu a fost evidențiată toxicitate maternă la maimuțele gestante, la expuneri sistemice de 81 ori mai mari decât expunerea la om, pentru doza de 150 mg administrată la interval de 2 săptămâni. Cu toate acestea, s-a observat toxicitate maternă la femelele gestante de șobolan, la expuneri sistemice estimate ca fiind de aproximativ 5,3 ori mai mari decât expunerea la om, pentru doza de 150 mg administrată la interval de 2 săptămâni (pe baza expunerii măsurate la femelele non-gestante de șobolan, în timpul unui studiu de toxicologie cu durata de 5 săptămâni).

Puii de maimuță, cărora li s-au administrat doze mari de alirocumab săptămânal, pe parcursul perioadei de gestație, au manifestat un răspuns imunologic secundar mai slab la testarea cu antigen a sensibilizării, comparativ cu puii animalelor din grupul martor. Nu au existat alte dovezi ale unei disfuncții imunologice la pui, asociată cu administrarea alirocumabului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină

Zahăr

Polisorbat 20

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Praluent 75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

3 ani

Praluent 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

3 ani

Praluent 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2 ani

Praluent 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2 ani

Praluent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Praluent poate fi păstrat afară din frigider (la temperaturi sub 25°C), protejat de lumină, pentru o singură perioadă de timp, care nu trebuie să depășească 30 zile. După ce a fost scos din frigider, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 30 zile sau aruncat.

A se ține stiloul injector (pen-ul) sau seringă în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă din sticlă incoloră de tip I a 1 ml sau 2 ml soluție, siliconată, prevăzută cu ac din oțel inoxidabil, ascuțit, cu scut de protecție pentru ac din cauciuc moale din stiren-butadienă și un piston cu dop din cauciuc bromobutilic, acoperit cu o peliculă de etilen tetrafluoretilen.

Soluție injectabilă cu 75 mg, în stilou injector (pen) preumplut

Componentele seringii sunt asamblate într-un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință, prevăzut cu un capac albastru și un buton de activare de culoare verde deschis.

Mărimi de ambalaj:

1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

Sau

Componentele seringii sunt asamblate într-un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință, prevăzut cu capac albastru și fără buton de activare.

Mărimi de ambalaj:

1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare.

Soluție injectabilă cu 150 mg, în stilou injector (pen) preumplut

Componentele seringii sunt asamblate într-un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință, prevăzut cu un capac albastru și un buton de activare de culoare gri închis.

Mărimi de ambalaj:

1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

Sau

Componentele seringii sunt asamblate într-un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință, prevăzut cu capac albastru și fără buton de activare.

Mărimi de ambalaj:

1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare.

Soluție injectabilă cu 300 mg, în stilou injector (pen) preumplut

Componentele seringii sunt asamblate într-un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință, prevăzut cu capac albastru și fără buton de activare.

Mărimi de ambalaj:

1 sau 3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare.

Soluție injectabilă cu 75 mg, în seringă preumplută

Seringa este prevăzută cu un piston cu tijă din polipropilenă, de culoare verde deschis.

Mărimi de ambalaj:

1, 2 sau 6 seringi preumplute.

Soluție injectabilă cu 150 mg, în seringă preumplută

Seringa este prevăzută cu un piston cu tijă din polipropilenă, de culoare gri închis.

Mărimi de ambalaj:

1, 2 sau 6 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate formele de prezentare și mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

După utilizare, stiloul injector (pen-ul) preumplut/seringa preumplută trebuie puse într-un container pentru obiecte ascuțite. Containerul nu trebuie reciclat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 septembrie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 2 iunie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Statele Unite ale Americii

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

SANOFI CHIMIE
9 Quai Jules Guesde
94403 Vitry-sur-Seine
Franța

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pentru seringile preumplute

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 Le Trait
Franța

Pentru stilourile injectoare (pen-urile) preumplute

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
Brünningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Germania

Sau

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (RMP)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – Stilou injector (pen) preumplut a 75 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Praluent 75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
alirocumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține alirocumab 75 mg în 1 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, zahăr, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut
2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat afară din frigider, la temperaturi sub 25°C, protejat de lumină, o singură perioadă de timp de până la 30 zile.

A se ține stiloul injector (pen-ul) în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1031/001 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/15/1031/002 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

EU/1/15/1031/003 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Praluent 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – Stilou injector (pen) preumplut a 75 mg (fără buton de activare)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Praluent 75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut alirocumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține alirocumab 75 mg în 1 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, zahăr, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut fără buton de activare

2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare

6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

Deschideți aici

1 stilou injector (pen) preumplut fără buton de activare

2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare

6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare

Citiți prospectul cu „Instrucțiuni de utilizare” înainte să utilizați stiloul injector.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat afară din frigider, la temperaturi sub 25°C, protejat de lumină, o singură perioadă de timp de până la 30 zile.

A se ține stiloul injector (pen-ul) în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1031/013 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/15/1031/014 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

EU/1/15/1031/015 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Praluent 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR – 75 mg

ETICHETA STILOULUI INJECTOR – 75 mg (fără buton de activare)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Praluent 75 mg injecție

alirocumab

Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – Stilou injector (pen) preumplut a 150 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Praluent 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
alirocumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține alirocumab 150 mg în 1 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, zahăr, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut
2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată
Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat afară din frigider, la temperaturi sub 25°C, protejat de lumină, o singură perioadă de timp de până la 30 zile.

A se ține stiloul injector (pen-ul) în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1031/007 1 stilou injector (pen) preumplut
EU/1/15/1031/008 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute
EU/1/15/1031/009 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Praluent 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – Stilou injector (pen) preumplut a 150 mg (fără buton de activare)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Praluent 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
alirocumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține alirocumab 150 mg în 1 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, zahăr, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut fără buton de activare

2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare

6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

Deschideți aici

1 stilou injector (pen) preumplut fără buton de activare

2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare

6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare

Citiți prospectul cu „Instrucțiuni de utilizare” înainte să utilizați stiloul injector.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat afară din frigider, la temperaturi sub 25°C, protejat de lumină, o singură perioadă de timp de până la 30 zile.

A se ține stiloul injector (pen-ul) în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1031/016 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/15/1031/017 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

EU/1/15/1031/018 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Praluent 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR – 150 mg

ETICHETA STILOULUI INJECTOR – 150 mg (fără buton de activare)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Praluent 150 mg injecție

alirocumab

Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – Stilou injector (pen) preumplut a 300 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Praluent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
alirocumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține alirocumab 300 mg în 2 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, zahăr, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 stilou injector (pen) preumplut fără buton de activare

3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată

Deschideți aici

1 stilou injector (pen) preumplut fără buton de activare

3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare

Citiți prospectul cu „Instrucțiuni de utilizare” înainte să utilizați stiloul injector.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat afară din frigider, la temperaturi sub 25°C, protejat de lumină, o singură perioadă de timp de până la 30 zile.

A se ține stiloul injector (pen-ul) în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1031/019 1 stilou injector (pen) preumplut

EU/1/15/1031/020 3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Praluent 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR – 300 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Praluent 300 mg injecție
alirocumab
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

150 mg/ml
2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – Seringă preumplută a 75 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Praluent 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
alirocumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține alirocumab 75 mg în 1 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, zahăr, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută
2 seringi preumplute
6 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat afară din frigider, la temperaturi sub 25°C, protejat de lumină, o singură perioadă de timp de până la 30 zile.

A se ține seringă în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1031/004 1 seringă preumplută
EU/1/15/1031/005 2 seringi preumplute
EU/1/15/1031/006 6 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Praluent 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – Seringă preumplută a 75 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Praluent 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
alirocumab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII – 75 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Praluent 75 mg injecție
alirocumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – Seringă preumplută a 150 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Praluent 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
alirocumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține alirocumab 150 mg în 1 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, zahăr, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută
2 seringi preumplute
6 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură administrare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Poate fi păstrat afară din frigider, la temperaturi sub 25°C, protejat de lumină, o singură perioadă de timp de până la 30 zile.

A se ține seringă în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1031/010 1 seringă preumplută
EU/1/15/1031/011 2 seringi preumplute
EU/1/15/1031/012 6 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Praluent 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – Seringă preumplută a 150 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Praluent 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
alirocumab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII – 150 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Praluent 150 mg injecție
alirocumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Praluent 75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut Praluent 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut Praluent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut alirocumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Praluent și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Praluent
3. Cum să utilizați Praluent
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Praluent
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Praluent și pentru ce se utilizează

Ce este Praluent

- Praluent conține substanța activă alirocumab.
- Praluent este un anticorp monoclonal (un tip de proteină specializată, concepută pentru a se atașa de o substanță țintă din organism). Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se fixează pe alte proteine specifice. Alirocumabul se leagă de PCSK9.

Cum acționează Praluent

Praluent ajută la scăderea valorilor colesterolului „rău” (denumit și „LDL-colesterol”). Praluent blochează o proteină numită PCSK9.

- PCSK9 este o proteină secretată de celulele ficatului.
- În mod normal, colesterolul „rău” este îndepărtat din sânge prin fixarea pe „receptori” specifici (elemente de ancorare) de la nivelul ficatului.
- PCSK9 scade numărul acestor receptori de la nivelul ficatului - aceasta determină valori ale colesterolului „rău” mai mari decât ar trebui.
- Prin blocarea PCSK9, Praluent crește numărul de receptori disponibili să ajute la îndepărtarea colesterolului „rău” – astfel scade valorile colesterolului „rău”.

Pentru ce se utilizează Praluent

- La adulți cu valori mari ale colesterolului în sânge [cu hipercolesterolemie (familială heterozigotă și nefamilială) sau cu dislipidemie mixtă].
- La adulți cu valori mari ale colesterolului în sânge și cu boală cardiovasculară, pentru a reduce riscul cardiovascular.

Se administrează:

- împreună cu o statină (un medicament utilizat frecvent, care tratează valorile mari ale colesterolului) sau cu alte medicamente care scad valorile colesterolului, în cazul în care statina administrată în doza maximă nu scade suficient valorile colesterolului, sau

- singur sau împreună cu alte medicamente care scad valorile colesterolului, atunci când statinele nu sunt tolerate sau nu pot fi utilizate.

În timpul tratamentului cu acest medicament, continuați să respectați dieta pentru scăderea valorilor colesterolului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Praluent

Nu utilizați Praluent

- dacă sunteți alergic la alirocumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Praluent, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă dezvoltați o reacție alergică gravă, opriți utilizarea Praluent și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Uneori, au apărut reacții alergice grave, cum sunt hipersensibilitate, inclusiv angioedem (dificultăți la respirație sau umflare a feței, buzelor, gâtului sau limbii), eczemă numulară (pete de culoare roșie pe piele, uneori însoțite de vezicule) și vasculită de hipersensibilitate (o anumită formă de reacție de hipersensibilitate, manifestată prin simptome cum este diareea, însoțită de erupție pe piele sau apariția de pete de culoare violet pe piele). Pentru reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Praluent, vezi pct. 4.

Înainte să utilizați acest medicament, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți boli de rinichi sau de ficat, deoarece Praluent a fost studiat la puțini pacienți cu boală severă de rinichi și nu a fost studiat la pacienți cu boală severă de ficat.

Copii și adolescenți

Praluent nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece există experiență limitată privind utilizarea medicamentului la aceste grupe de vârstă.

Praluent împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Administrarea Praluent nu este recomandată în timpul sarcinii sau al alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se anticipează ca acest medicament să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Praluent

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât să injectați

Medicul dumneavoastră vă va spune care este doza adecvată pentru dumneavoastră și cât de des să vă injectați (75 mg sau 150 mg la interval de 2 săptămâni sau 300 mg la interval de 4 săptămâni/o dată pe lună). În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va verifica valorile colesterolului și este posibil să vă ajusteze doza (să o crească sau să o scadă).

Verificați întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) dumneavoastră, pentru a vă asigura că aveți medicamentul corect și concentrația corectă.

Când să vă injectați

Injectați Praluent la interval de 2 săptămâni (pentru doza de 75 mg sau de 150 mg) sau la interval de 4 săptămâni/o dată pe lună (pentru doza de 300 mg). Pentru a administra doza de 300 mg, trebuie să administrați o injecție a 300 mg sau, consecutiv, două injecții a câte 150 mg, în două locuri diferite de injectare.

Înainte să injectați

Praluent trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare. Înainte să injectați Praluent, citiți instrucțiunile de utilizare detaliate.

Unde să injectați

Praluent se injectează sub piele, la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a brațului. Citiți instrucțiunile de utilizare detaliate pentru locurile de injectare.

Învățarea modului de utilizare a stiloului injector (pen-ului) preumplut

Înainte de a utiliza stiloul injector (pen-ul) pentru prima dată, medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă vor arăta cum să injectați Praluent.

- Citiți întotdeauna „**Instrucțiuni de utilizare**”, disponibile în cutie.
- Utilizați întotdeauna stiloul injector (pen-ul) așa cum este descris în „**Instrucțiuni de utilizare**”.

Dacă utilizați mai mult Praluent decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Praluent decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să utilizați Praluent

Dacă omiteți o doză de Praluent, injectați doza omisă imediat ce puteți. Apoi, administrați următoarea doză la momentul planificat obișnuit. Astfel veți continua administrarea după schema inițială. Dacă nu sunteți sigur când să vă faceți injecția cu Praluent, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă încetați să utilizați Praluent

Nu încetați să utilizați Praluent fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați Praluent, valorile colesterolului pot crește.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă dezvoltați o reacție alergică gravă, opriți utilizarea Praluent și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Au apărut uneori reacții alergice grave (pot apărea la mai puțin de 1 din 1000 de persoane), cum sunt hipersensibilitate (dificultăți la respirație), eczemă numulară (pete de culoare roșie pe piele, uneori însoțite de vezicule) și vasculită de hipersensibilitate (o anumită formă de reacție de hipersensibilitate, manifestată prin simptome cum este diareea, însoțită de erupție pe piele sau apariția de pete de culoare violet pe piele).

Alte reacții adverse sunt:

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)

- roșeață, mâncărime, umflare, durere/sensibilitate în locul unde a fost injectat medicamentul (reacții la nivelul locului de injectare)
- semne și simptome la nivelul tractului respirator superior, cum sunt durere în gât, secreții de la nivelul nasului, strănut
- mâncărime (prurit).

Rare (pot apărea la mai puțin de 1 din 1000 de persoane)

- umflături de culoare roșie, însoțite de mâncărime sau blânde (urticarie).

Cu frecvență necunoscută

Următoarele reacții adverse au fost raportate de la introducerea pe piață a Praluent, însă nu se cunoaște frecvența acestora:

- boală cu manifestări asemănătoare gripei
- dificultăți la respirație sau umflare a feței, buzelor, gâtului sau limbii (angioedem).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Praluent

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se ține stiloul injector (pen-ul) în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Dacă este necesar, câte un stilou injector (pen) preumplut poate fi ținut afară din frigider, la temperaturi sub 25°C, timp de maximum 30 zile. A se proteja de lumină. După ce a fost scos din frigider, Praluent trebuie utilizat în decurs de 30 zile sau aruncat.

Nu utilizați acest medicament dacă prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau în cazul în care conține flocoane sau particule vizibile.

După utilizare, puneți stiloul injector (pen-ul) într-un container pentru obiecte ascuțite. Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați containerul. Nu reciclați containerul.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Praluent

- Substanța activă este alirocumabul.

Praluent 75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține alirocumab 75 miligrame.

Praluent 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține alirocumab 150 miligrame.

Praluent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține alirocumab 300 miligrame.

- Celelalte componente sunt histidină, zahăr, polisorbat 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Praluent și conținutul ambalajului

Praluent este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la galben pal, disponibilă într-un stilou injector (pen) preumplut.

Praluent 75 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut cu buton de culoare verde conține 1 ml soluție, care eliberează o singură doză de 75 miligrame alirocumab.

Este disponibil în ambalaje cu 1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut fără buton de activare conține 1 ml soluție, care eliberează o singură doză de 75 miligrame.

Este disponibil în ambalaje cu 1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare.

Praluent 150 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut cu buton de culoare gri conține 1 ml soluție, care eliberează o singură doză de 150 miligrame alirocumab.

Este disponibil în ambalaje cu 1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

Fiecare stilou injector (pen) preumplut fără buton de activare conține 1 ml soluție, care eliberează o singură doză de 150 miligrame.

Este disponibil în ambalaje cu 1, 2 sau 6 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare.

Praluent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare stilou injector (pen) preumplut fără buton de activare conține 2 ml soluție, care eliberează o singură doză de 300 miligrame.

Este disponibil în ambalaje cu 1 sau 3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute fără buton de activare.

Este posibil ca nu toate formele de prezentare și mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franța

Fabricantul

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Industriepark Hoechst

Brüningstraße 50

65926 Frankfurt am Main

Germania

Fabricantul

Genzyme Ireland Ltd

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 131212 (domande di tipo tecnico)

800 536389 (altre domande)

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

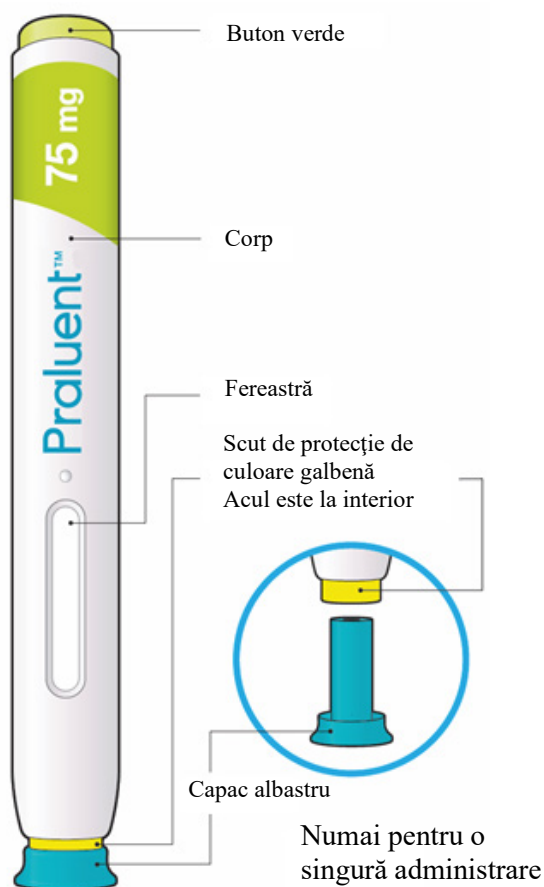
Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Praluent stilou injector (pen) preumplut

Instrucțiuni de utilizare

În acest desen, sunt prezentate componentele stiloului injector (pen-ului) Praluent.



Informații importante

- Medicamentul se injectează sub piele și poate fi administrat de către dumneavoastră sau altă persoană (care vă îngrijește).
- Acest stilou injector (pen) poate fi utilizat numai pentru o singură injecție și trebuie aruncat după utilizare.

Ce să faceți

- ✓ Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) Praluent la vederea și îndemâna copiilor.
- ✓ Înainte să utilizați stiloul injector (pen-ul) Praluent, citiți cu atenție toate instrucțiunile.
- ✓ Urmați aceste instrucțiuni de fiecare dată când utilizați stiloul injector (pen-ul) Praluent.

Ce să nu faceți

- ✗ Nu atingeți scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă.
- ✗ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă a căzut pe jos sau s-a deteriorat.
- ✗ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă îi lipsește capacul albastru sau dacă acest capac nu este bine atașat.
- ✗ Nu reutilizați stiloul injector (pen-ul).
- ✗ Nu agitați stiloul injector (pen-ul).
- ✗ Nu congelați stiloul injector (pen-ul).
- ✗ Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) la lumina directă a soarelui.

Păstrați acest prospect. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau sunați la numărul de telefon al reprezentanței locale a deținătorului autorizației de punere pe piață din prospect.

PASUL A: Pregătiri pentru injectare

Înainte să începeți, veți avea nevoie de:

- stiloul injector (pen-ul) Praluent
- tampon cu alcool
- vată sau tifon
- un container pentru obiecte ascuțite (vezi Pasul B, 8).

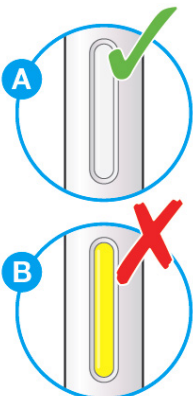
① Verificați eticheta de pe stiloul injector (pen).

- Verificați că aveți medicamentul corect și doza corectă.
- Verificați data de expirare: nu utilizați dacă această dată a fost depășită.



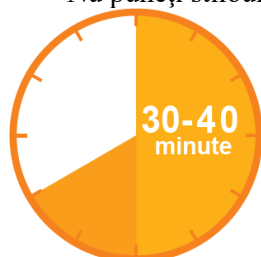
② Verificați fereastra.

- Verificați ca lichidul să fie limpede, incolor până la galben pal și fără particule – dacă nu este astfel, nu îl utilizați (vezi desenul A).
- Este posibil să vedeți o bulă de aer. Acest lucru este normal.
- A nu se utiliza dacă fereastra este colorată complet în galben (vezi desenul B).



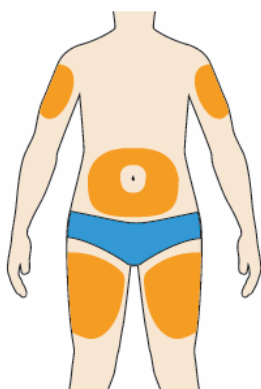
③ Lăsați stiloul injector să se încălzească la temperatura camerei, timp de 30 până la 40 minute.

- Nu încălziți stiloul injector, lăsați-l să se încălzească de la sine.
- Nu puneți stiloul injector înapoi în frigider.



④ Pregătiți locul de injectare.

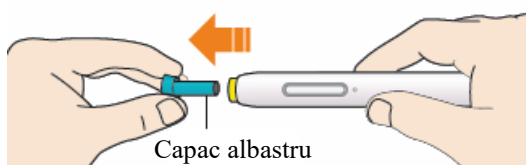
- Spălați-vă mâinile cu săpun și apă și ștergeți-le cu un prosop.
- Vă puteți face injectația la nivelul:
 - coapsei
 - abdomenului (cu excepția zonei din jurul buricului, de până la 5 cm distanță de buric)
 - părții laterale a regiunii superioare a brațului.(Vezi desenul).
- Pentru a vă face injectația, puteți sta în picioare sau așezat.
- Curățați pielea din zona de injectare cu un tampon cu alcool.
- Nu administrați injectația în zone ale pielii care dor, au indurații, sunt roșii sau fierbinți.
- Nu administrați injectația în nicio zonă de lângă o venă vizibilă.
- Utilizați un loc diferit de fiecare dată când faceți injectația.
- Nu injectați Praluent împreună cu alte medicamente injectabile în același loc.



PASUL B: Cum să injectați

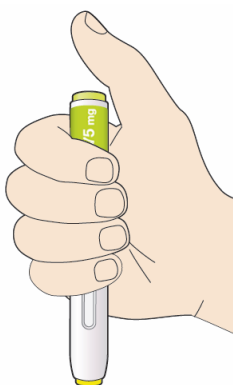
① După ce ați parcurs toți pașii de la „Pasul A: Pregătiri pentru injectare”, scoateți capacul albastru.

- Nu scoateți capacul până când nu sunteți gata să faceți injectația.
- Nu puneți capacul albastru înapoi pe stilou.



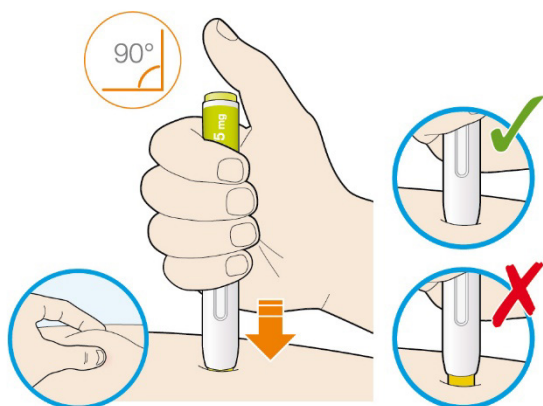
② Țineți stiloul injector Praluent astfel.

- Nu atingeți scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă.
- Asigurați-vă că puteți vedea fereastra.



③ Apăsați pe piele scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă, în unghi de aproximativ 90°.

- Apăsați și țineți apăsat cu fermitate pe suprafața corpului, până când scutul de protecție galben nu mai este vizibil. Stiloul injector nu va funcționa dacă scutul de protecție galben nu este apăsat complet.
- Dacă este necesar, prindeți între degete un pliu al pielii, pentru a vă asigura că locul de injectare este ferm.



④ Apăsați cu degetul mare butonul verde și eliberați-l imediat.

- Veți auzi un „clic”. În acest moment, începe administrarea injecției.
- Fereastra va începe să își schimbe culoarea în galben.



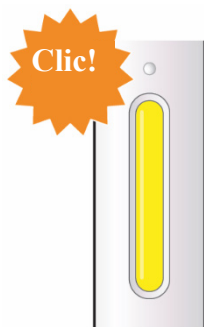
⑤ Continuați să țineți apăsat stiloul injector pe piele după eliberarea butonului.

- Injectarea poate dura până la 20 secunde.



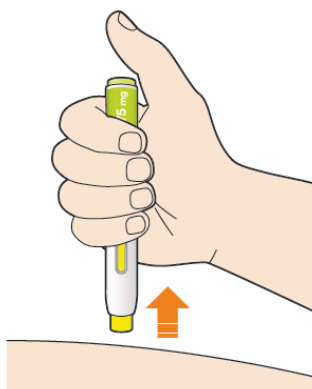
⑥ Verificați dacă fereastra și-a schimbat culoarea în galben, înainte de a îndepărta stiloul injector.

- Nu îndepărtați stiloul injector până când fereastra nu și-a schimbat complet culoarea în galben.
- Injectarea s-a încheiat atunci când fereastra și-a schimbat complet culoarea în galben; este posibil să auziți un al doilea „clic”.
- Dacă fereastra nu își schimbă complet culoarea în galben, sunați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață pentru ajutor. Nu vă administrați o a doua doză fără a discuta cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.



⑦ Scoateți stiloul injector din piele și îndepărtați-l.

- Nu frecționați pielea după injectare.
- Dacă observați că apare sânge, apăsați locul cu un tampon de vată sau tifon, până când sângerarea se oprește.



⑧ Aruncați stiloul injector și capacul.

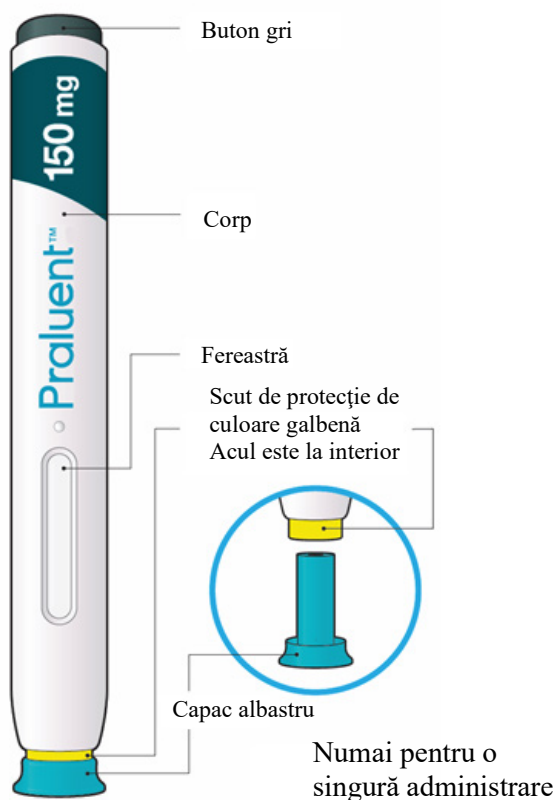
- Nu puneți capacul albastru înapoi pe stilou.
- Aruncați stiloul injector și capacul într-un container pentru obiecte ascuțite, imediat după utilizare.
- Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați containerul.
- Nu lăsați niciodată containerul la vederea și îndemâna copiilor.



Praluent stilou injector (pen) preumplut

Instrucțiuni de utilizare

În acest desen, sunt prezentate componentele stiloului injector (pen-ului) Praluent.



Informații importante

- Medicamentul se injectează sub piele și poate fi administrat de către dumneavoastră sau de către o altă persoană (care vă îngrijește).
- Acest stilou injector (pen) poate fi utilizat numai pentru o singură injecție și trebuie aruncat după utilizare.

Ce să faceți

- ✓ Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) Praluent la vederea și îndemâna copiilor.
- ✓ Înainte să utilizați stiloul injector (pen-ul) Praluent, citiți cu atenție toate instrucțiunile.
- ✓ Urmați aceste instrucțiuni de fiecare dată când utilizați stiloul injector (pen-ul) Praluent.

Ce să nu faceți

- ✗ Nu atingeți scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă.
- ✗ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă a căzut pe jos sau s-a deteriorat.
- ✗ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă îi lipsește capacul albastru sau dacă acest capac nu este bine atașat.
- ✗ Nu reutilizați stiloul injector (pen-ul).
- ✗ Nu agitați stiloul injector (pen-ul).
- ✗ Nu congelați stiloul injector (pen-ul).
- ✗ Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) la lumina directă a soarelui.

Păstrați acest prospect. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau sunați la numărul de telefon al reprezentanței locale a deținătorului autorizației de punere pe piață din prospect.

PASUL A: Pregătiri pentru injectare

Înainte să începeți, veți avea nevoie de:

- stiloul injector (pen-ul) Praluent
- tampon cu alcool
- vată sau tifon
- un container pentru obiecte ascuțite (vezi Pasul B, 8).

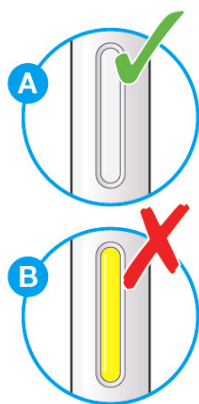
① Verificați eticheta de pe stiloul injector (pen).

- Verificați că aveți medicamentul corect și doza corectă.
- Verificați data de expirare: nu utilizați dacă această dată a fost depășită.



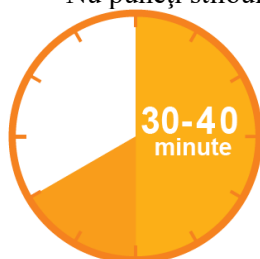
② Verificați fereastra.

- Verificați ca lichidul să fie limpede, incolor până la galben pal și fără particule – dacă nu este astfel, nu îl utilizați (vezi desenul A).
- Este posibil să vedeți o bulă de aer. Acest lucru este normal.
- A nu se utiliza dacă fereastra este colorată complet în galben (vezi desenul B).



③ Lăsați stiloul injector să se încălzească la temperatura camerei, timp de 30 până la 40 minute.

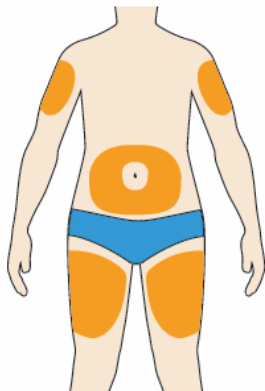
- Nu încălziți stiloul injector, lăsați-l să se încălzească de la sine.
- Nu puneți stiloul injector înapoi în frigider.



④ Pregătiți locul de injectare.

- Spălați-vă mâinile cu săpun și apă și ștergeți-le cu un prosop.
- Vă puteți face injecția la nivelul:
 - coapsei

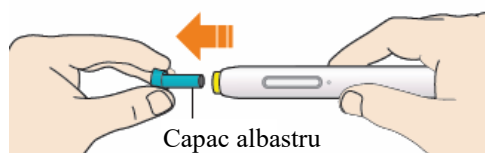
- abdomenului (cu excepția zonei din jurul buricului, de până la 5 cm distanță de buric)
 - părții laterale a regiunii superioare a brațului.
- (Vezi desenul).
- Pentru a vă face injecția, puteți sta în picioare sau așezat.
 - Curățați pielea din zona de injectare cu un tampon cu alcool.
 - Nu administrați injecția în zone ale pielii care dor, au indurații, sunt roșii sau fierbinți.
 - Nu administrați injecția în nicio zonă de lângă o venă vizibilă.
 - Utilizați un loc diferit de fiecare dată când faceți injecția.
 - Nu injectați Praluent împreună cu alte medicamente injectabile în același loc.



PASUL B: Cum să injectați

① După ce ați parcurs toți pașii de la „Pasul A: Pregătiri pentru injectare”, scoateți capacul albastru.

- Nu scoateți capacul până când nu sunteți gata să faceți injecția.
- Nu puneți capacul albastru înapoi pe stilou.



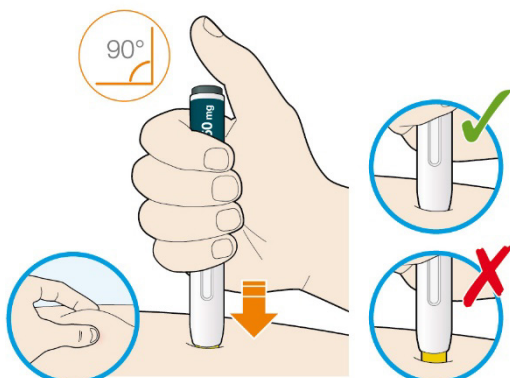
② Țineți stiloul injector Praluent astfel.

- Nu atingeți scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă.
- Asigurați-vă că puteți vedea fereastra.



③ Apăsăți pe piele scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă, în unghi de aproximativ 90°.

- Apăsați și țineți apăsat cu fermitate pe suprafața corpului, până când scutul de protecție galben nu mai este vizibil. Stiloul injector nu va funcționa dacă scutul de protecție galben nu este apăsat complet.
- Dacă este necesar, prindeți între degete un pliu al pielii, pentru a vă asigura că locul de injectare este ferm.



④ Apăsați cu degetul mare butonul gri și eliberați-l imediat.

- Veți auzi un „clic”. În acest moment, începe administrarea injecției.
- Fereastra va începe să își schimbe culoarea în galben.



⑤ Continuați să țineți apăsat stiloul injector pe piele după eliberarea butonului.

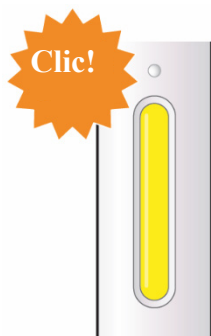
- Injectarea poate dura până la 20 secunde.



⑥ Verificați dacă fereastra și-a schimbat culoarea în galben, înainte de a îndepărta stiloul injector.

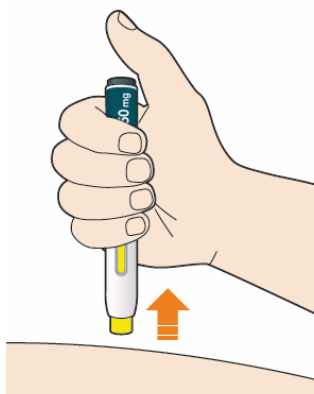
- Nu îndepărtați stiloul injector până când fereastra nu și-a schimbat complet culoarea în galben.
- Injectarea s-a încheiat atunci când fereastra și-a schimbat complet culoarea în galben; este posibil să auziți un al doilea „clic”.

- Dacă fereastra nu își schimbă complet culoarea în galben, sunați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață pentru ajutor. Nu vă administrați o a doua doză fără a discuta cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.



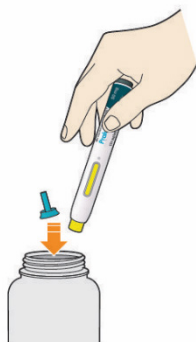
⑦ Scoateți stiloul injector din piele și îndepărtați-l.

- Nu frecționați pielea după injectare.
- Dacă observați că apare sânge, apăsați locul cu un tampon de vată sau tifon, până când sângerarea se oprește.



⑧ Aruncați stiloul injector și capacul.

- Nu puneți capacul albastru înapoi pe stilou.
- Aruncați stiloul injector și capacul într-un container pentru obiecte ascuțite, imediat după utilizare.
- Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați containerul.
- Nu lăsați niciodată containerul la vederea și îndemâna copiilor.

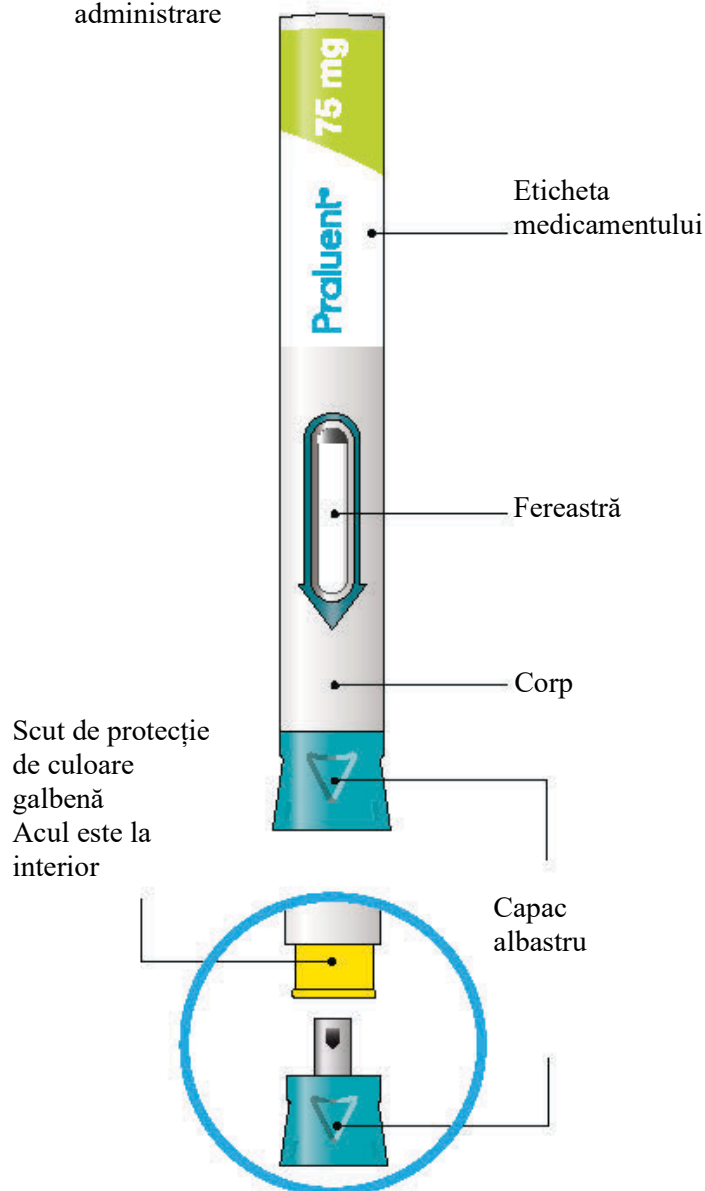


Praluent stilou injector (pen) preumplut

Instrucțiuni de utilizare

În acest desen, sunt prezentate componentele stiloului injector (pen-ului) Praluent.

Numai pentru
o singură
administrare



Informații importante

- Medicamentul se injectează sub piele și poate fi administrat de către dumneavoastră sau altă persoană (care vă îngrijește).
- Este important să nu încercați să vă administrați singur sau ca altcineva să vă administreze injecția dacă nu ați fost instruiți de către medicul dumneavoastră.
- Acest stilou injector (pen) poate fi utilizat numai pentru o singură injecție și trebuie aruncat după utilizare.

Ce să faceți

- ✓ Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) Praluent la vederea și îndemâna copiilor.
- ✓ Înainte să utilizați stiloul injector (pen-ul) Praluent, citiți cu atenție toate instrucțiunile.
- ✓ Urmați aceste instrucțiuni de fiecare dată când utilizați stiloul injector (pen-ul) Praluent.

Ce să nu faceți

- ✗ Nu atingeți scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă.
- ✗ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă a căzut pe jos sau s-a deteriorat.
- ✗ Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă îi lipsește capacul albastru sau dacă acest capac nu este bine atașat.
- ✗ Nu reutilizați stiloul injector (pen-ul).
- ✗ Nu agitați stiloul injector (pen-ul).
- ✗ Nu congelați stiloul injector (pen-ul).
- ✗ Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) la căldură extremă.
- ✗ Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) la lumina directă a soarelui.

Păstrați acest prospect. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau sunați la numărul de telefon al reprezentanței locale a deținătorului autorizației de punere pe piață din prospect.

PASUL A: Pregătiri pentru injectare

Înainte să începeți, veți avea nevoie de:

- stiloul injector (pen-ul) Praluent
- tampon cu alcool
- vată sau tifon
- un container pentru obiecte ascuțite (vezi Pasul B7).

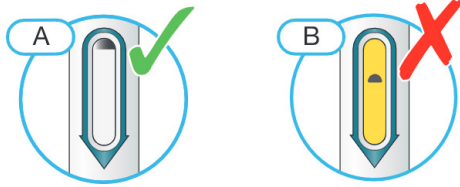
① Verificați eticheta de pe stiloul injector (pen).

- Verificați că aveți medicamentul corect și doza corectă.
- Verificați data de expirare: nu utilizați dacă această dată a fost depășită.
- Nu utilizați stiloul injector Praluent dacă a fost scăpat pe o suprafață dură sau s-a deteriorat.



② Uitați-vă la fereastră.

- Verificați ca lichidul să fie limpede, incolor până la galben pal și fără particule (vezi desenul A).
- Nu utilizați acest medicament dacă soluția prezintă modificări de culoare sau este tulbure, sau în situația în care conține flocoane vizibile sau particule.
- Este posibil să vedeți o bulă de aer. Acest lucru este normal.
- A nu se utiliza dacă fereastra este colorată complet în galben (vezi desenul B).



③ Lăsați stiloul injector să se încălzească la temperatura camerei, timp de 30 până la 40 minute.

- Acest lucru este important pentru administrarea în întregime a dozei și ajută la minimizarea disconfortului.
- Nu încălziți stiloul injector, lăsați-l să se încălzească de la sine.
- Nu puneți stiloul injector înapoi în frigider.

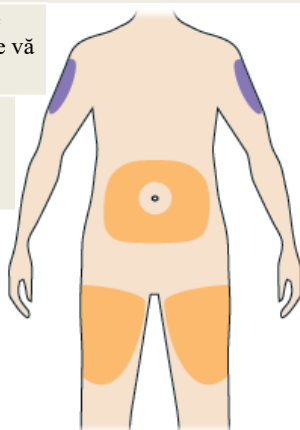


④ Pregătiți locul de injectare.

- Spălați-vă mâinile cu săpun și apă și ștergeți-le cu un prosop.
- Vă puteți face injecția la nivelul (vezi DESENUL):
 - zonei de superioare a coapselor
 - abdomenului (cu excepția zonei din jurul buricului, de până la 5 cm distanță de buric)
 - părții exterioare a regiunii superioare a brațului (se va administra numai de către persoana care vă îngrijește).
- Pentru a vă face injecția, puteți sta în picioare sau așezat.
- Curățați pielea din zona de injectare cu un tampon cu alcool.
- Nu administrați injecția în zone ale pielii care dor, au indurații, sunt roșii sau fierbinți.
- Nu administrați injecția în nicio zonă de lângă o venă vizibilă.
- Schimbați (roțiți) locurile de injectare de fiecare dată când vă administrați o injecție.
- Dacă trebuie să utilizați aceeași zonă de injectare, asigurați-vă că nu este același loc din zona respectivă, pe care l-ați utilizat ultima dată.
- Utilizați un loc diferit de fiecare dată când faceți injecția.
- Nu injectați Praluent împreună cu alte medicamente injectabile în același loc.

Zone de injectare recomandate:

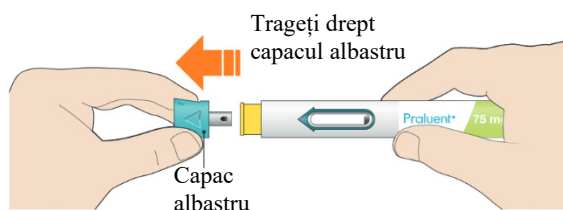
- Injectare numai de către persoana care vă îngrijește
- Auto-injecție sau injecție de către persoana care vă îngrijește



PASUL B: Cum să injectați

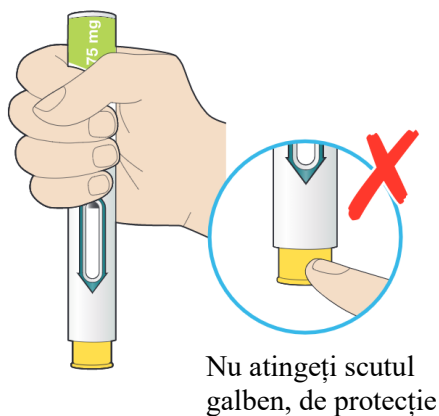
① După ce ați parcurs toți pașii de la „Pasul A: Pregătiri pentru injectare”, scoateți capacul albastru.

- Nu scoateți capacul până când nu sunteți gata să faceți injectia.
- Nu puneți capacul albastru înapoi pe stilou.
- Nu utilizați stiloul injector în cazul în care capacul albastru lipsește sau nu este bine atașat.



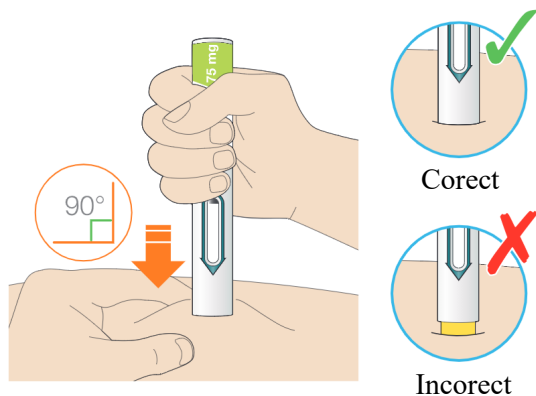
② Țineți stiloul injector Praluent astfel.

- Nu atingeți scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă. Acul este la interiorul scutului de protecție, de culoare galbenă.
- Asigurați-vă că puteți vedea fereastra.
- Nu apăsați stiloul injector pe piele până când nu sunteți gata de injectare.



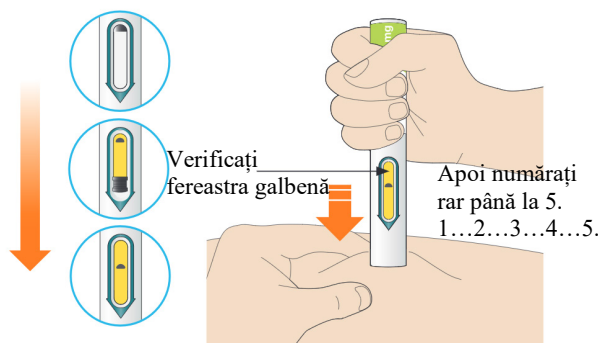
③ Apăsați pe piele scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă, în unghi de aproximativ 90°.

- Formați un pli pentru a vă asigura că locul de injectare este ferm.
- Apăsați stiloul injector drept în jos, pe piele, până când scutul galben, de protecție, nu mai este vizibil și țineți apăsat (vezi desenul).
- Injectarea nu va începe până când scutul galben, de protecție, nu este apăsat complet.
- Se va auzi un clic atunci când începe injectarea. Fereastra va începe să își schimbe culoarea în galben.



④ Continuați să țineți apăsat stiloul pe piele.

- Este posibil să auziți un al doilea clic.
- Verificați că fereastra și-a schimbat, în întregime, culoarea în galben.
- Apoi numărați rar până la 5.

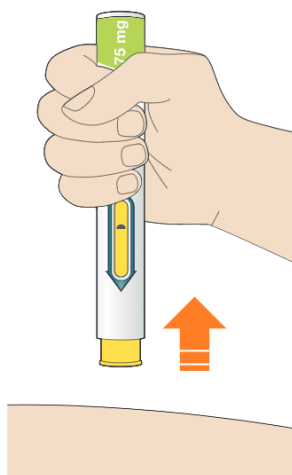


⑤ Verificați din nou că fereastra și-a schimbat culoarea în galben, înainte de a îndepărta stiloul injector.

- Dacă fereastra nu și-a schimbat complet culoarea în galben, îndepărtați stiloul injector și sunați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață pentru ajutor.
- Nu vă administrați o a doua injecție fără să discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

⑥ Scoateți stiloul injector din piele și îndepărtați-l.

- Nu frecționați pielea după injectare.
- Dacă observați că apare sânge, apăsați locul cu un tampon de vată sau tifon, până când sângerarea se oprește.



⑦ Aruncați stiloul injector și capacul.

- Nu puneți capacul albastru înapoi pe stilou.
- Aruncați stiloul injector și capacul într-un container pentru obiecte ascuțite, imediat după utilizare.
- Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați containerul.
- Nu lăsați niciodată containerul la vederea și îndemâna copiilor.

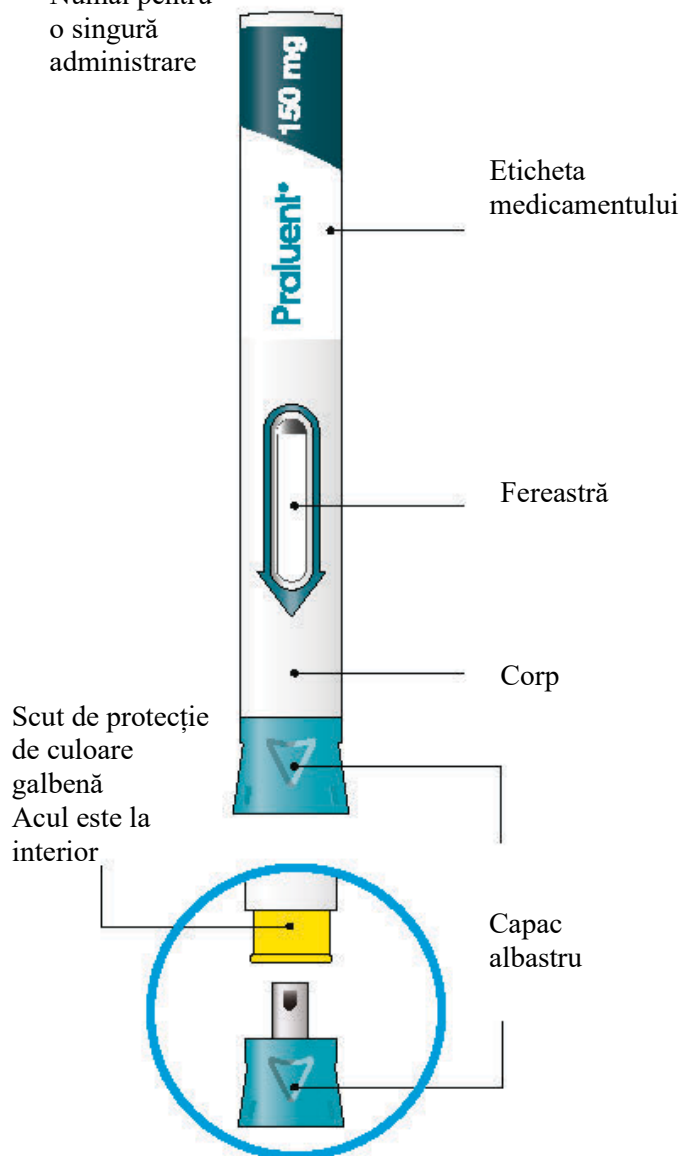


Praluent stilou injector (pen) preumplut

Instrucțiuni de utilizare

În acest desen, sunt prezentate componentele stiloului injector (pen-ului) Praluent.

Numai pentru
o singură
administrare



Informații importante

- Medicamentul se injectează sub piele și poate fi administrat de către dumneavoastră sau altă persoană (care vă îngrijește).
- Este important să nu încercați să vă administrați singur sau ca altcineva să vă administreze injecția dacă nu ați fost instruiți de către medicul dumneavoastră.
- Acest stilou injector (pen) poate fi utilizat numai pentru o singură injecție și trebuie aruncat după utilizare.

Ce să faceți

- ✓ Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) Praluent la vederea și îndemâna copiilor.
- ✓ Înainte să utilizați stiloul injector (pen-ul) Praluent, citiți cu atenție toate instrucțiunile.
- ✓ Urmați aceste instrucțiuni de fiecare dată când utilizați stiloul injector (pen-ul) Praluent.

Ce să nu faceți

- × Nu atingeți scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă.
- × Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă a căzut pe jos sau s-a deteriorat.
- × Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă îi lipsește capacul albastru sau dacă acest capac nu este bine atașat.
- × Nu reutilizați stiloul injector (pen-ul).
- × Nu agitați stiloul injector (pen-ul).
- × Nu congelați stiloul injector (pen-ul).
- × Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) la căldură extremă.
- × Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) la lumina directă a soarelui.

Păstrați acest prospect. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau sunați la numărul de telefon al reprezentanței locale a deținătorului autorizației de punere pe piață din prospect.

PASUL A: Pregătiri pentru injectare

Înainte să începeți, veți avea nevoie de:

- stiloul injector (pen-ul) Praluent
- tampon cu alcool
- vată sau tifon
- un container pentru obiecte ascuțite (vezi Pasul B7).

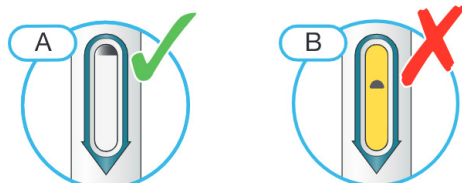
① Verificați eticheta de pe stiloul injector (pen).

- Verificați că aveți medicamentul corect și doza corectă.
- Verificați data de expirare: nu utilizați dacă această dată a fost depășită.
- Nu utilizați stiloul injector Praluent dacă a fost scăpat pe o suprafață dură sau s-a deteriorat.



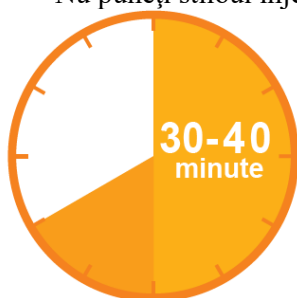
② Uitați-vă la fereastră.

- Verificați ca lichidul să fie limpede, incolor până la galben pal și fără particule (vezi desenul A).
- Nu utilizați acest medicament dacă soluția prezintă modificări de culoare sau este tulbure, sau în situația în care conține flocoane vizibile sau particule.
- Este posibil să vedeți o bulă de aer. Acest lucru este normal.
- A nu se utiliza dacă fereastra este colorată complet în galben (vezi desenul B).



③ Lăsați stiloul injector să se încălzească la temperatura camerei, timp de 30 până la 40 minute.



- Acest lucru este important pentru administrarea în întregime a dozei și ajută la minimizarea disconfortului.
- Nu încălziți stiloul injector, lăsați-l să se încălzească de la sine.
- Nu puneți stiloul injector înapoi în frigider.

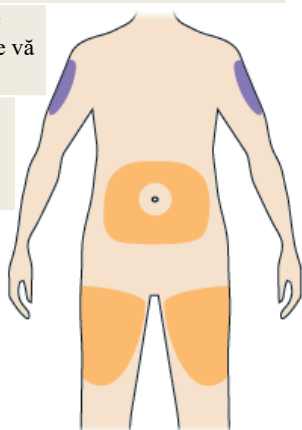


④ Pregătiți locul de injectare.

- Spălați-vă mâinile cu săpun și apă și ștergeți-le cu un prosop.
- Vă puteți face injecția la nivelul (vezi DESENUL):
 - zonei superioare a coapselor
 - abdomenului (cu excepția zonei din jurul buricului, de până la 5 cm distanță de buric)
 - părții exterioare a regiunii superioare a brațului (se va administra numai de către persoana care vă îngrijește).
- Pentru a vă face injecția, puteți sta în picioare sau așezat.
- Curățați pielea din zona de injectare cu un tampon cu alcool.
- Nu administrați injecția în zone ale pielii care dor, au indurații, sunt roșii sau fierbinți.
- Nu administrați injecția în nicio zonă de lângă o venă vizibilă.
- Schimbați (roțiți) locurile de injectare de fiecare dată când vă administrați o injecție.
- Dacă trebuie să utilizați aceeași zonă de injectare, asigurați-vă că nu este același loc din zona respectivă, pe care l-ați utilizat ultima dată.
- Nu injectați Praluent împreună cu alte medicamente injectabile în același loc.

Zone de injectare recomandate:

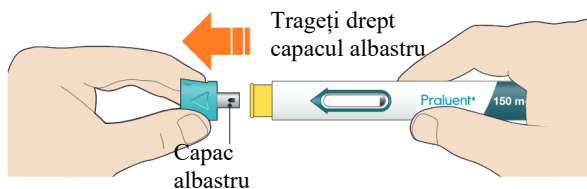
-  Injectare numai de către persoana care vă îngrijește
-  Auto-injectare sau injectare de către persoana care vă îngrijește



PASUL B: Cum să injectați

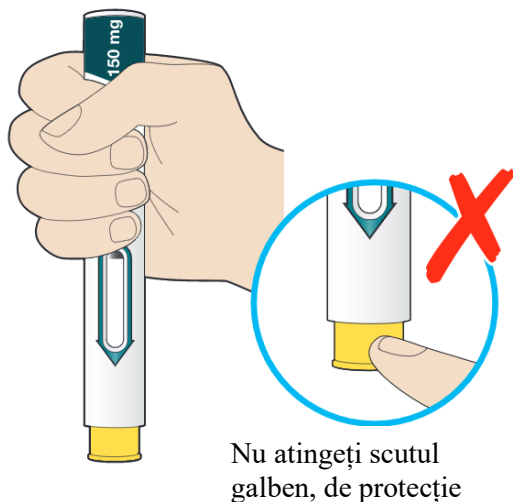
① După ce ați parcurs toți pașii de la „Pasul A: Pregătiri pentru injectare”, scoateți capacul albastru.

- Nu scoateți capacul până când nu sunteți gata să faceți injecția.
- Nu puneți capacul albastru înapoi pe stilou.
- Nu utilizați stiloul injector în cazul în care capacul albastru lipsește sau nu este bine atașat.



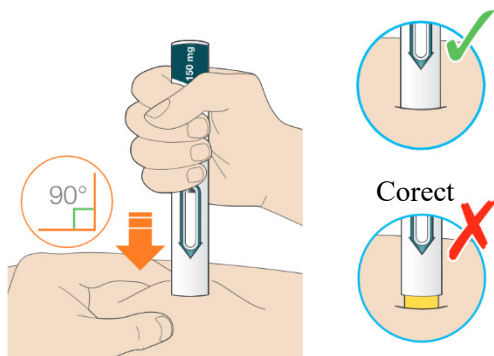
② Țineți stiloul injector Praluent astfel.

- Nu atingeți scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă. Acul este la interiorul scutului de protecție, de culoare galbenă.
- Asigurați-vă că puteți vedea fereastra.
- Nu apăsați stiloul injector pe piele până când nu sunteți gata de injectare.



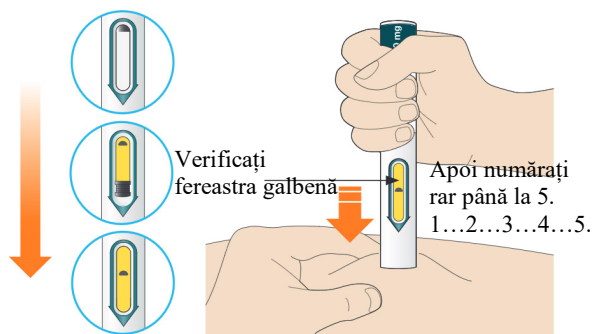
③ Apăsați pe piele scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă, în unghi de aproximativ 90°.

- Formați un pli pentru a vă asigura că locul de injectare este ferm.
- Apăsați stiloul injector drept în jos, pe piele, până când scutul galben, de protecție, nu mai este vizibil și țineți apăsat (vezi desenul).
- Injectarea nu va începe până când scutul galben, de protecție, nu este apăsat complet.
- Se va auzi un clic atunci când începe injectarea. Fereastra va începe să își schimbe culoarea în galben.



④ Continuați să țineți apăsat stiloul pe piele.

- Este posibil să auziți un al doilea clic.
- Verificați că fereastra și-a schimbat, în întregime, culoarea în galben.
- Apoi numărați rar până la 5.

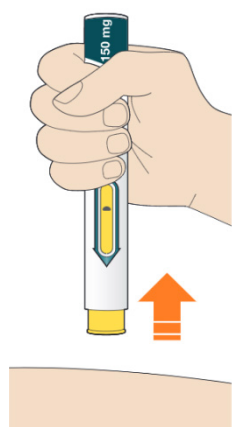


⑤ Verificați din nou că fereastra și-a schimbat culoarea în galben, înainte de a îndepărta stiloul injector.

- Dacă fereastra nu și-a schimbat complet culoarea în galben, îndepărtați stiloul injector și sunați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață pentru ajutor.
- Nu vă administrați o a doua injecție fără să discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

⑥ Scoateți stiloul injector din piele și îndepărtați-l.

- Nu frecționați pielea după injecție.
- Dacă observați că apare sânge, apăsați locul cu un tampon de vată sau tifon, până când sângerarea se oprește.



⑦ Aruncați stiloul injector și capacul.

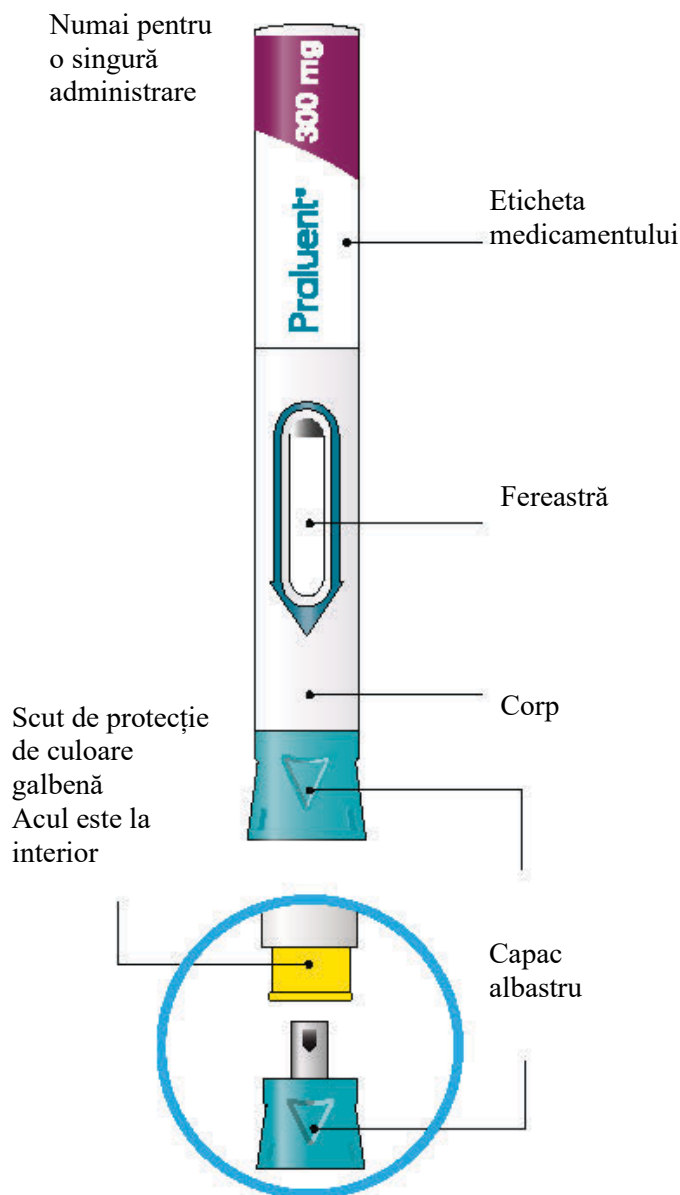
- Nu puneți capacul albastru înapoi pe stilou.
- Aruncați stiloul injector și capacul într-un container pentru obiecte ascuțite, imediat după utilizare.
- Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați containerul.
- Nu lăsați niciodată containerul la vedere și îndemâna copiilor.



Praluent stilou injector (pen) preumplut

Instrucțiuni de utilizare

În acest desen, sunt prezentate componentele stiloului injector (pen-ului) Praluent.



Informații importante

- Medicamentul se injectează sub piele și poate fi administrat de către dumneavoastră sau altă persoană (care vă îngrijește).
- Este important să nu încercați să vă administrați singur sau ca altcineva să vă administreze injecția dacă nu ați fost instruiți de către medicul dumneavoastră.
- Acest stilou injector (pen) poate fi utilizat numai pentru o singură injecție și trebuie aruncat după utilizare.

Ce să faceți

- ✓ Nu lăsați stiloul injector (pen-ul) Praluent la vederea și îndemâna copiilor.
- ✓ Înainte să utilizați stiloul injector (pen-ul) Praluent, citiți cu atenție toate instrucțiunile.
- ✓ Urmați aceste instrucțiuni de fiecare dată când utilizați stiloul injector (pen-ul) Praluent.

Ce să nu faceți

- × Nu atingeți scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă.
- × Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă a căzut pe jos sau s-a deteriorat.
- × Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) dacă îi lipsește capacul albastru sau dacă acest capac nu este bine atașat.
- × Nu reutilizați stiloul injector (pen-ul).
- × Nu agitați stiloul injector (pen-ul).
- × Nu congelați stiloul injector (pen-ul).
- × Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) la căldură extremă.
- × Nu expuneți stiloul injector (pen-ul) la lumina directă a soarelui.

Păstrați acest prospect. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau sunați la numărul de telefon al reprezentanței locale a deținătorului autorizației de punere pe piață din prospect.

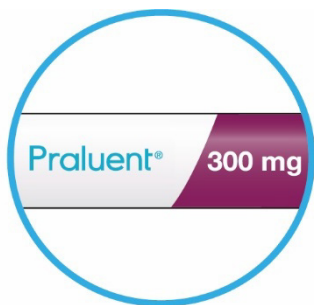
PASUL A: Pregătiri pentru injectare

Înainte să începeți, veți avea nevoie de:

- stiloul injector (pen-ul) Praluent
- tampon cu alcool
- vată sau tifon
- un container pentru obiecte ascuțite (vezi Pasul B7).

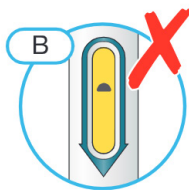
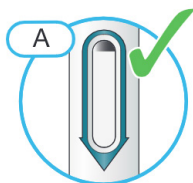
① Verificați eticheta de pe stiloul injector (pen).

- Verificați că aveți medicamentul corect și doza corectă.
- Verificați data de expirare: nu utilizați dacă această dată a fost depășită.
- Nu utilizați stiloul injector Praluent dacă a fost scăpat pe o suprafață dură sau s-a deteriorat.



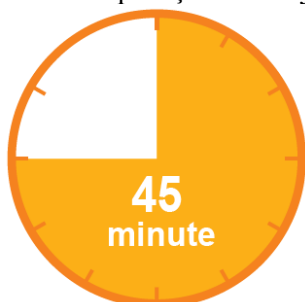
② Uitați-vă la fereastră.

- Verificați ca lichidul să fie limpede, incolor până la galben pal și fără particule (vezi desenul A).
- Nu utilizați acest medicament dacă soluția prezintă modificări de culoare sau este tulbure, sau în situația în care conține flocoane vizibile sau particule.
- Este posibil să vedeți o bulă de aer. Acest lucru este normal.
- A nu se utiliza dacă fereastra este colorată complet în galben (vezi desenul B).



③ Lăsați stiloul injector să se încălzească la temperatura camerei, timp de 45 minute.

- Acest lucru este important pentru administrarea în întregime a dozei și ajută la minimizarea disconfortului.
- Nu încălziți stiloul injector, lăsați-l să se încălzească de la sine.
- Nu puneți stiloul injector înapoi în frigider.

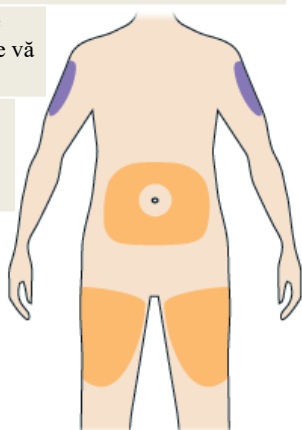


④ Pregătiți locul de injectare.

- Spălați-vă mâinile cu săpun și apă și ștergeți-le cu un prosop.
- Vă puteți face injecția la nivelul (vezi DESENUL):
 - zonei superioare a coapselor
 - abdomenului (cu excepția zonei din jurul buricului, de până la 5 cm distanță de buric)
 - părții exterioare a regiunii superioare a brațului (se va administra numai de către persoana care vă îngrijește).
- Pentru a vă face injecția, puteți sta în picioare sau așezat.
- Curățați pielea din zona de injectare cu un tampon cu alcool.
- Nu administrați injecția în zone ale pielii care dor, au indurații, sunt roșii sau fierbinți.
- Nu administrați injecția în nicio zonă de lângă o venă vizibilă.
- Schimbați (rotiți) locurile de injectare de fiecare dată când vă administrați o injecție.
- Dacă trebuie să utilizați aceeași zonă de injectare, asigurați-vă că nu este același loc din zona respectivă, pe care l-ați utilizat ultima dată.
- Nu injectați Praluent împreună cu alte medicamente injectabile în același loc.

Zone de injectare recomandate:

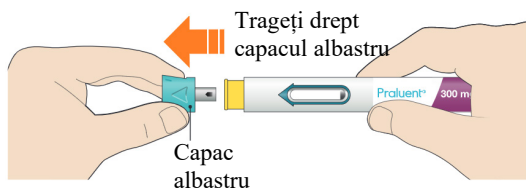
- Injectare numai de către persoana care vă îngrijește
- Auto-injecție sau injecție de către persoana care vă îngrijește



PASUL B: Cum să injectați

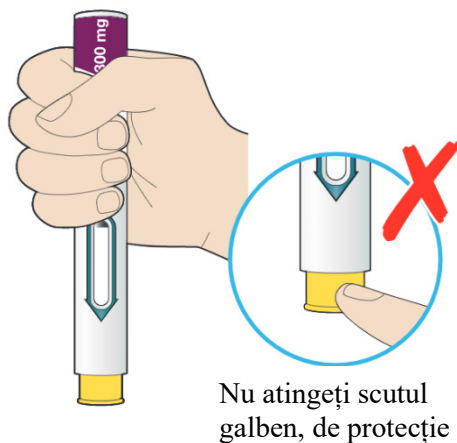
① După ce ați parcurs toți pașii de la „Pasul A: Pregătiri pentru injecție”, scoateți capacul albastru.

- Nu scoateți capacul până când nu sunteți gata să faceți injecția.
- Nu puneți capacul albastru înapoi pe stilou.
- Nu utilizați stiloul injector în cazul în care capacul albastru lipsește sau nu este bine atașat.



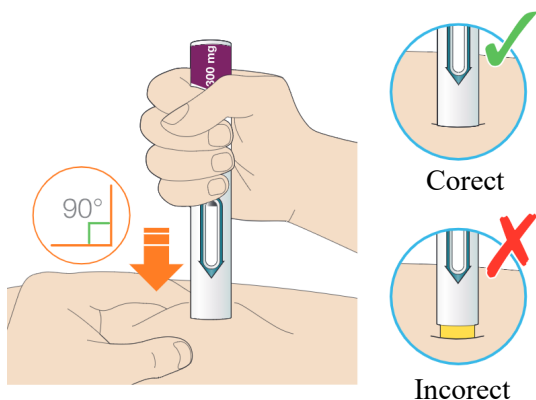
② Țineți stiloul injector Praluent astfel.

- Nu atingeți scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă. Acul este la interiorul scutului de protecție, de culoare galbenă.
- Asigurați-vă că puteți vedea fereastra.
- Nu apăsați stiloul injector pe piele până când nu sunteți gata de injectare.



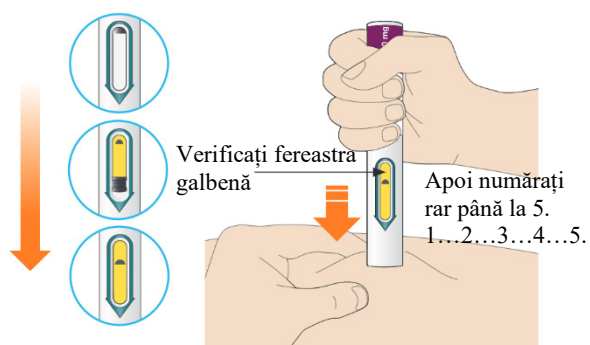
③ Apăsați pe piele scutul de protecție pentru ac, de culoare galbenă, în unghi de aproximativ 90°.

- Formați un pli pentru a vă asigura că locul de injectare este ferm.
- Apăsați stiloul injector drept în jos, pe piele, până când scutul galben, de protecție, nu mai este vizibil și țineți apăsat (vezi desenul).
- Injectarea nu va începe până când scutul galben, de protecție, nu este apăsat complet.
- Se va auzi un clic atunci când începe injectarea. Fereastra va începe să își schimbe culoarea în galben.



④ Continuați să țineți apăsat stiloul pe piele.

- Este posibil să auziți un al doilea clic.
- Verificați că fereastra și-a schimbat, în întregime, culoarea în galben.
- Apoi numărați rar până la 5.

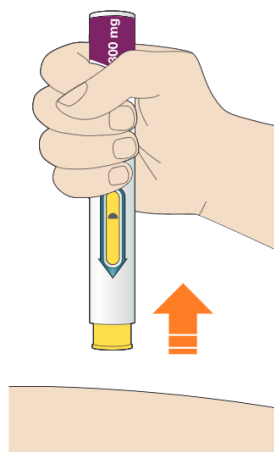


⑤ Verificați din nou că fereastra și-a schimbat culoarea în galben, înainte de a îndepărta stiloul injector.

- Dacă fereastra nu și-a schimbat complet culoarea în galben, îndepărtați stiloul injector și sunați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață pentru ajutor.
- Nu vă administrați o a doua injecție fără să discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

⑥ Scoateți stiloul injector din piele și îndepărtați-l.

- Nu frecționați pielea după injecție.
- Dacă observați că apare sânge, apăsați locul cu un tampon de vată sau tifon, până când sângerarea se oprește.



⑦ Aruncați stiloul injector și capacul.

- Nu puneți capacul albastru înapoi pe stilou.
- Aruncați stiloul injector și capacul într-un container pentru obiecte ascuțite, imediat după utilizare.
- Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați containerul.
- Nu lăsați niciodată containerul la vederea și îndemâna copiilor.



Prospect: Informații pentru utilizator

Praluent 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută **Praluent 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută** alirocumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Praluent și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Praluent
3. Cum să utilizați Praluent
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Praluent
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Praluent și pentru ce se utilizează

Ce este Praluent

- Praluent conține substanța activă alirocumab.
- Praluent este un anticorp monoclonal (un tip de proteină specializată, concepută pentru a se atașa de o substanță țintă din organism). Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se fixează pe alte proteine specifice. Alirocumabul se leagă de PCSK9.

Cum acționează Praluent

Praluent ajută la scăderea valorilor colesterolului „rău” (denumit și „LDL-colesterol”). Praluent blochează o proteină numită PCSK9.

- PCSK9 este o proteină secretată de celulele ficatului.
- În mod normal, colesterolul „rău” este îndepărtat din sânge prin fixarea pe „receptori” specifici (elemente de ancorare) de la nivelul ficatului.
- PCSK9 scade numărul acestor receptori de la nivelul ficatului - aceasta determină valori ale colesterolului „rău” mai mari decât ar trebui.
- Prin blocarea PCSK9, Praluent crește numărul de receptori disponibili să ajute la îndepărtarea colesterolului „rău” – astfel scade valorile colesterolului „rău”.

Pentru ce se utilizează Praluent

- La adulți cu valori mari ale colesterolului în sânge [cu hipercolesterolemie (familială heterozigotă și nefamilială) sau cu dislipidemie mixtă].
- La adulți cu valori mari ale colesterolului în sânge și cu boală cardiovasculară, pentru a reduce riscul cardiovascular.

Se administrează:

- împreună cu o statină (un medicament utilizat frecvent, care tratează valorile mari ale colesterolului) sau cu alte medicamente care scad valorile colesterolului, în cazul în care statina administrată în doza maximă nu scade suficient valorile colesterolului, sau
- singur sau împreună cu alte medicamente care scad valorile colesterolului, atunci când statinele nu sunt tolerate sau nu pot fi utilizate.

În timpul tratamentului cu acest medicament, continuați să respectați dieta pentru scăderea valorilor colesterolului.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Praluent

Nu utilizați Praluent

- dacă sunteți alergic la alirocumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Praluent, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă dezvoltăți o reacție alergică gravă, opriți utilizarea Praluent și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Uneori, au apărut reacții alergice grave, cum sunt hipersensibilitate, inclusiv angioedem (dificultăți la respirație sau umflare a feței, buzelor, gâtului sau limbii), eczemă numulară (pete de culoare roșie pe piele, uneori însoțite de vezicule) și vasculită de hipersensibilitate (o anumită formă de reacție de hipersensibilitate, manifestată prin simptome cum este diareea, însoțită de erupție pe piele sau apariția de pete de culoare violet pe piele). Pentru reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Praluent, vezi pct. 4.

Înainte să utilizați acest medicament, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți boli de rinichi sau de ficat, deoarece Praluent a fost studiat la puțini pacienți cu boală severă de rinichi și nu a fost studiat la pacienți cu boală severă de ficat.

Copii și adolescenți

Praluent nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece există experiență limitată privind utilizarea medicamentului la aceste grupe de vârstă.

Praluent împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Administrarea Praluent nu este recomandată în timpul sarcinii sau al alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se anticipează ca acest medicament să vă influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Praluent

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât să injectați

Medicul dumneavoastră vă va spune care este doza adecvată pentru dumneavoastră și cât de des să vă injectați (75 mg sau 150 mg la interval de 2 săptămâni sau 300 mg la interval de 4 săptămâni/o dată pe lună). În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va verifica valorile colesterolului și este posibil să vă ajusteze doza (să o crească sau să o scadă).

Verificați întotdeauna eticheta seringii dumneavoastră, pentru a vă asigura că aveți medicamentul corect și concentrația corectă.

Când să vă injectați

Injectați Praluent la interval de 2 săptămâni (pentru doza de 75 mg sau de 150 mg) sau la interval de 4 săptămâni/o dată pe lună (pentru doza de 300 mg). Pentru a administra doza de 300 mg, trebuie să administrați consecutiv două injecții a câte 150 mg, în două locuri diferite de injectare.

Înainte să injectați

Praluent trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.

Înainte să injectați Praluent, citiți instrucțiunile de utilizare detaliate.

Unde să injectați

Praluent se injectează sub piele, la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a brațului.

Citiți instrucțiunile de utilizare detaliate pentru locurile de injectare.

Învățarea modului de utilizare a seringii preumplute

Înainte de a utiliza siringa pentru prima dată, medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă vor arăta cum să injectați Praluent.

- Citiți întotdeauna „**Instrucțiuni de utilizare**”, disponibile în cutie.
- Utilizați întotdeauna siringa așa cum este descris în „**Instrucțiuni de utilizare**”.

Dacă utilizați mai mult Praluent decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Praluent decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să utilizați Praluent

Dacă omiteți o doză de Praluent, injectați doza omisă imediat ce puteți. Apoi, administrați următoarea doză la momentul planificat obișnuit. Astfel veți continua administrarea după schema inițială. Dacă nu sunteți sigur când să vă faceți injecția cu Praluent, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă încetați să utilizați Praluent

Nu încetați să utilizați Praluent fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați Praluent, valorile colesterolului pot crește.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă dezvoltăți o reacție alergică gravă, opriți utilizarea Praluent și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Au apărut uneori reacții alergice grave (pot apărea la mai puțin de 1 din 1000 de persoane), cum sunt hipersensibilitate (dificultăți la respirație), eczemă numulară (pete de culoare roșie pe piele, uneori însoțite de vezicule) și vasculită de hipersensibilitate (o anumită formă de reacție de hipersensibilitate, manifestată prin simptome cum este diareea, însoțită de erupție pe piele sau apariția de pete de culoare violet pe piele).

Alte reacții adverse sunt:

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)

- roșeață, mâncărime, umflare, durere/sensibilitate în locul unde a fost injectat medicamentul (reacții la nivelul locului de injectare)
- semne și simptome la nivelul tractului respirator superior, cum sunt durere în gât, secreții de la nivelul nasului, strănut
- mâncărime (prurit).

Rare (pot apărea la mai puțin de 1 din 1000 de persoane)

- umflături de culoare roșie, însoțite de mâncărime sau blânde (urticarie).

Cu frecvență necunoscută

Următoarele reacții adverse au fost raportate de la introducerea pe piață a Praluent, însă nu se cunoaște frecvența acestora:

- boală cu manifestări asemănătoare gripei
- dificultăți la respirație sau umflare a feței, buzelor, gâtului sau limbii (angioedem).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Praluent

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se ține seringă în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

Dacă este necesar, câte o seringă preumplută poate fi ținută afară din frigider, la temperaturi sub 25°C, timp de maximum 30 zile. A se proteja de lumină. După ce a fost scos din frigider, Praluent trebuie utilizat în decurs de 30 zile sau aruncat.

Nu utilizați acest medicament dacă prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau în cazul în care conține flocoane sau particule vizibile.

După utilizare, puneți seringă într-un container pentru obiecte ascuțite. Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați containerul. Nu reciclați containerul.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.

Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Praluent

- Substanța activă este alirocumabul.

Praluent 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă de unică folosință conține alirocumab 75 miligrame.

Praluent 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă de unică folosință conține alirocumab 150 miligrame.

- Celelalte componente sunt histidină, zahăr, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Praluent și conținutul ambalajului

Praluent este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la galben pal, disponibilă într-o seringă preumplută.

Praluent 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută cu piston de culoare verde conține 1 ml soluție, care eliberează o singură doză de 75 miligrame alirocumab.

Este disponibilă în ambalaje cu 1, 2 sau 6 seringi preumplute.

Praluent 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută cu piston de culoare gri conține 1 ml soluție, care eliberează o singură doză de 150 miligrame alirocumab.

Este disponibilă în ambalaje cu 1, 2 sau 6 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate formele de prezentare și mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franța

Fabricantul

Sanofi Winthrop Industrie

1051 Boulevard Industriel

76580 Le Trait

Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 131212 (domande di tipo tecnico)
800 536389 (altre domande)

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

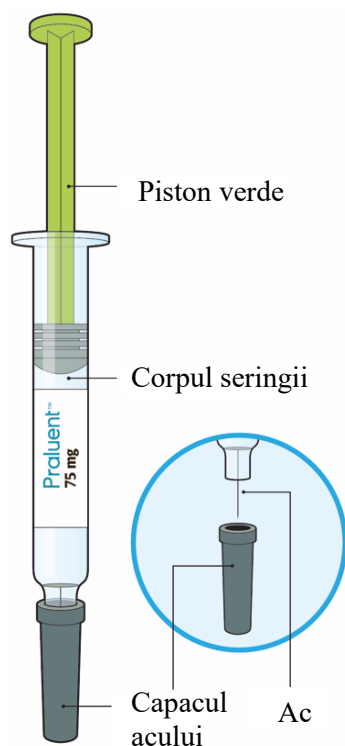
Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Praluent seringă preumplută

Instrucțiuni de utilizare

În acest desen, sunt prezentate componentele seringii Praluent.



Informații importante

- Medicamentul se injectează sub piele și poate fi administrat de către dumneavoastră sau de către o altă persoană (care vă îngrijește).
- Această seringă poate fi utilizată numai pentru o singură injecție și trebuie aruncată după utilizare.

Ce să faceți

- ✓ Nu lăsați seringă Praluent la vederea și îndemâna copiilor.
- ✓ Înainte să utilizați seringă Praluent, citiți cu atenție toate instrucțiunile.
- ✓ Urmați aceste instrucțiuni de fiecare dată când utilizați seringă Praluent.

Ce să nu faceți

- ✗ Nu atingeți acul.
- ✗ Nu utilizați seringă dacă a căzut pe jos sau s-a deteriorat.
- ✗ Nu utilizați seringă dacă îi lipsește capacul gri al acului sau dacă acest capac nu este bine atașat.
- ✗ Nu reutilizați seringă.
- ✗ Nu agitați seringă.
- ✗ Nu congelați seringă.
- ✗ Nu expuneți seringă la lumina directă a soarelui.

Păstrați acest prospect. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau sunați la numărul de telefon al reprezentanței locale a deținătorului autorizației de punere pe piață din prospect.

PASUL A: Pregătiri pentru injectare

Înainte să începeți, veți avea nevoie de:

- seringă Praluent
- tampon cu alcool
- vată sau tifon
- un container pentru obiecte ascuțite (vezi Pasul B, 6).

① Înainte să începeți.

- Scoateți seringă din cutie, apucând-o de corpul ei.

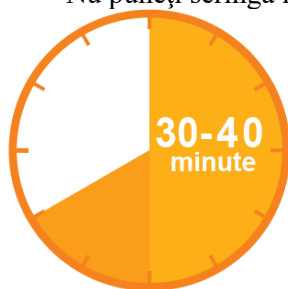


② Verificați eticheta de pe seringă.

- Verificați că aveți medicamentul corect și doza corectă (piston verde pentru concentrația de 75 mg/ml).
- Verificați data de expirare și nu utilizați medicamentul dacă această dată a fost depășită.
- Verificați ca lichidul să fie limpede, incolor până la galben pal și fără particule; dacă nu este astfel, nu îl utilizați.
- Verificați că seringă nu este deschisă sau deteriorată.

③ Lăsați seringă să se încălzească la temperatura camerei, timp de 30 până la 40 minute.

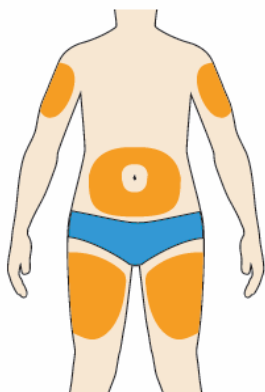
- Nu încălziți seringă, lăsați-o să se încălzească singură.
- Nu puneți seringă înapoi în frigider.



④ Pregătiți locul de injectare.

- Spălați-vă mâinile cu săpun și apă și ștergeți-le cu un prosop.
- Vă puteți face injecția la nivelul:
 - coapsei
 - abdomenului (cu excepția zonei din jurul buricului, de până la 5 cm distanță de buric)
 - părții laterale a regiunii superioare a brațului.(Vezi desenul).
- Pentru a vă face injecția, puteți sta în picioare sau așezat.
- Curățați pielea din zona de injectare cu un tampon cu alcool.

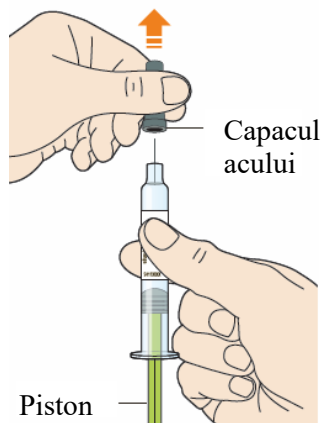
- Nu administrați injecția în zone ale pielii care dor, au indurații, sunt roșii sau fierbinți.
- Nu administrați injecția în nicio zonă de lângă o venă vizibilă.
- Utilizați un loc diferit de fiecare dată când faceți injecția.
- Nu injectați Praluent împreună cu alte medicamente injectabile în același loc.



PASUL B: Cum să injectați

① După ce ați parcurs toți pașii de la „Pasul A: Pregătiri pentru injecție”, scoateți capacul acului.

- Nu scoateți capacul până când nu sunteți gata să faceți injecția.
- Apucați seringă de mijlocul corpului ei, fără să orientați acul către dumneavoastră.
- Țineți mâna la distanță de piston.
- Este posibil să vedeți o bulă de aer. Acest lucru este normal. Nu scoateți eventualele bule de aer din seringă înainte de injecție.
- Nu puneți capacul gri înapoi pe ac.



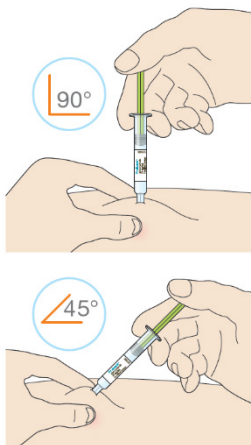
② Dacă este necesar, formați un pli al pielii.

- Utilizați degetul mare și arătătorul pentru a prinde un pli al pielii la locul injectării.
- Țineți astfel pielea pe toată durata injectării.



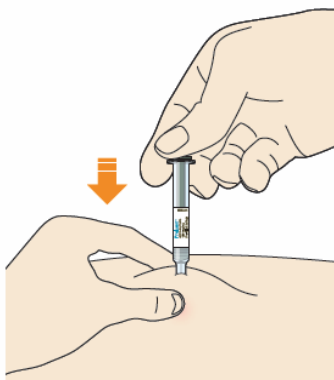
③ Introduceți acul în pliul de piele cu o mișcare rapidă, ca și cum ați arunca o săgeată la țintă.

- Utilizați un unghi de 90° dacă puteți prinde în pliu 5 cm de piele.
- Utilizați un unghi de 45° dacă puteți prinde în pliu numai 2 cm de piele.



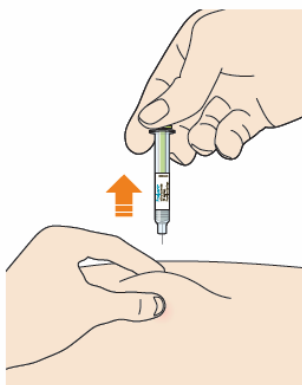
④ Apăsați pistonul în jos.

- Administrați soluția injectabilă în întregime, prin apăsarea ușoară și constantă a pistonului în jos.



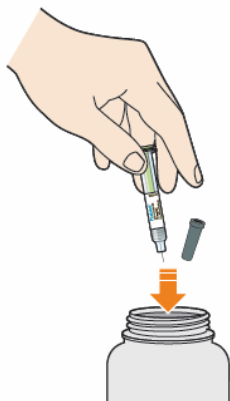
⑤ Înainte să scoateți acul din piele, verificați că seringă este goală.

- Nu îndepărtați seringă până când aceasta nu este complet goală.
- Scoateți acul din piele în același unghi în care a fost introdus.
- Nu frecționați pielea după injecție.
- Dacă observați că apare sânge, apăsați locul cu un tampon de vată sau tifon, până când sângerarea se oprește.



⑥ Aruncați seringă și capacul.

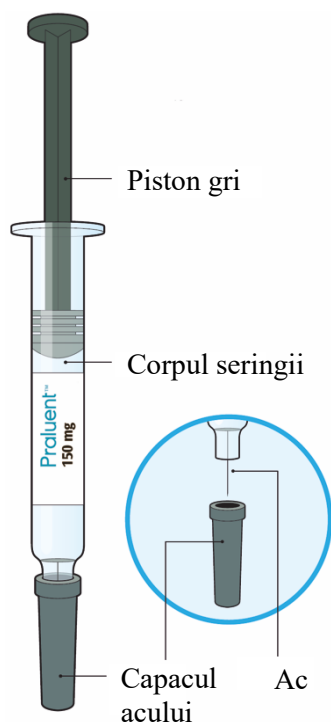
- Nu puneți capacul gri înapoi pe ac.
- Nu reutilizați seringă.
- Aruncați seringă și capacul într-un container pentru obiecte ascuțite, imediat după utilizare.
- Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați containerul.
- Nu lăsați niciodată containerul la vedere și îndemâna copiilor.



Praluent seringă preumplută

Instrucțiuni de utilizare

În acest desen, sunt prezentate componentele seringii Praluent.



Informații importante

- Medicamentul se injectează sub piele și poate fi administrat de către dumneavoastră sau de către o altă persoană (care vă îngrijește).
- Această seringă poate fi utilizată numai pentru o singură injecție și trebuie aruncată după utilizare.

Ce să faceți

- ✓ Nu lăsați seringă Praluent la vederea și îndemâna copiilor.
- ✓ Înainte să utilizați seringă Praluent, citiți cu atenție toate instrucțiunile.
- ✓ Urmați aceste instrucțiuni de fiecare dată când utilizați seringă Praluent.

Ce să nu faceți

- ✗ Nu atingeți acul.
- ✗ Nu utilizați seringă dacă a căzut pe jos sau s-a deteriorat.
- ✗ Nu utilizați seringă dacă îi lipsește capacul gri al acului sau dacă acest capac nu este bine atașat.
- ✗ Nu reutilizați seringă.
- ✗ Nu agitați seringă.
- ✗ Nu congelați seringă.
- ✗ Nu expuneți seringă la lumina directă a soarelui.

Păstrați acest prospect. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale sau sunați la numărul de telefon al reprezentanței locale a deținătorului autorizației de punere pe piață din prospect.

PASUL A: Pregătiri pentru injectare

Înainte să începeți, veți avea nevoie de:

- seringă Praluent
- tampon cu alcool
- vată sau tifon
- un container pentru obiecte ascuțite (vezi Pasul B, 6).

① Înainte să începeți.

- Scoateți seringă din cutie, apucând-o de corpul ei.

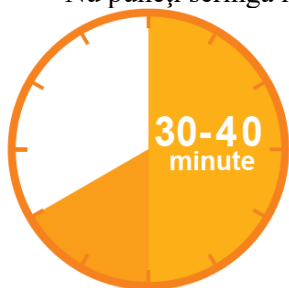


② Verificați eticheta de pe seringă.

- Verificați că aveți medicamentul corect și doza corectă (piston gri pentru concentrația de 150 mg/ml).
- Verificați data de expirare și nu utilizați medicamentul dacă această dată a fost depășită.
- Verificați ca lichidul să fie limpede, incolor până la galben pal și fără particule; dacă nu este astfel, nu îl utilizați.
- Verificați că seringă nu este deschisă sau deteriorată.

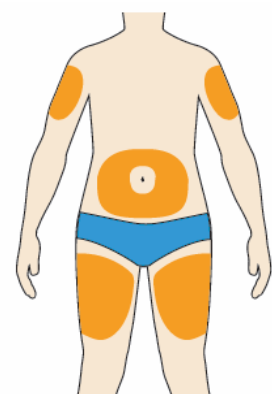
③ Lăsați seringă să se încălzească la temperatura camerei, timp de 30 până la 40 minute.

- Nu încălziți seringă, lăsați-o să se încălzească singură.
- Nu puneți seringă înapoi în frigider.



④ Pregătiți locul de injectare.

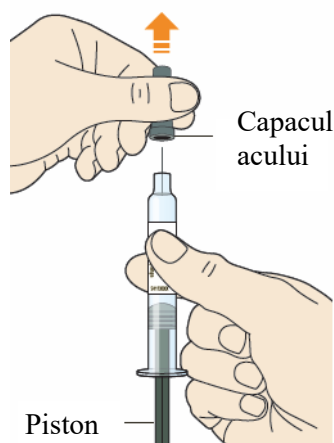
- Spălați-vă mâinile cu săpun și apă și ștergeți-le cu un prosop.
- Vă puteți face injecția la nivelul:
 - coapsei
 - abdomenului (cu excepția zonei din jurul buricului, de până la 5 cm distanță de buric)
 - părții laterale a regiunii superioare a brațului.(Vezi desenul).
- Pentru a vă face injecția, puteți sta în picioare sau așezat.
- Curățați pielea din zona de injectare cu un tampon cu alcool.
- Nu administrați injecția în zone ale pielii care dor, au indurații, sunt roșii sau fierbinți.
- Nu administrați injecția în nicio zonă de lângă o venă vizibilă.
- Utilizați un loc diferit de fiecare dată când faceți injecția.
- Nu injectați Praluent împreună cu alte medicamente injectabile în același loc.



PASUL B: Cum să injectați

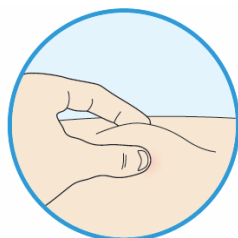
① După ce ați parcurs toți pașii de la „Pasul A: Pregătiri pentru injectare”, scoateți capacul acului.

- Nu scoateți capacul până când nu sunteți gata să faceți injectația.
- Apucați seringă de mijlocul corpului ei, fără să orientați acul către dumneavoastră.
- Țineți mâna la distanță de piston.
- Este posibil să vedeți o bulă de aer. Acest lucru este normal. Nu scoateți eventualele bule de aer din seringă înainte de injectare.
- Nu puneți capacul gri înapoi pe ac.



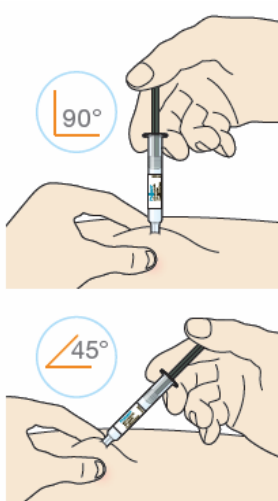
② Dacă este necesar, formați un pli al pielii.

- Utilizați degetul mare și arătătorul pentru a prinde un pli al pielii la locul injectării.
- Țineți astfel pielea pe toată durata injectării.



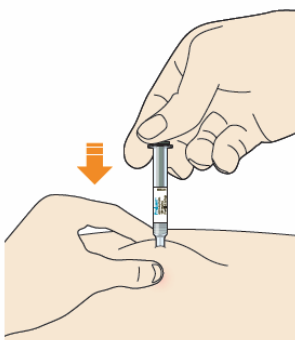
③ Introduceți acul în pliul de piele cu o mișcare rapidă, ca și cum ați arunca o săgeată la țintă.

- Utilizați un unghi de 90° dacă puteți prinde în pli 5 cm de piele.
- Utilizați un unghi de 45° dacă puteți prinde în pli numai 2 cm de piele.



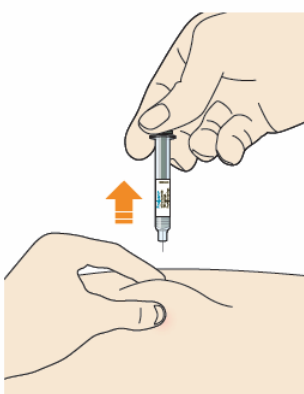
④ Apăsați pistonul în jos.

- Administrați soluția injectabilă în întregime, prin apăsarea ușoară și constantă a pistonului în jos.



⑤ Înainte să scoateți acul din piele, verificați că seringă este goală.

- Nu îndepărtați seringă până când aceasta nu este complet goală.
- Scoateți acul din piele în același unghi în care a fost introdus.
- Nu frecționați pielea după injectare.
- Dacă observați că apare sânge, apăsați locul cu un tampon de vată sau tifon, până când sângerarea se oprește.



⑥ Aruncați seringă și capacul.

- Nu puneți capacul gri înapoi pe ac.
- Nu reutilizați seringă.
- Aruncați seringă și capacul într-un container pentru obiecte ascuțite, imediat după utilizare.
- Întrebați medicul, farmacistul sau asistenta medicală cum să aruncați containerul.
- Nu lăsați niciodată containerul la vedere și îndemâna copiilor.

