

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Praluent 75 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita
Praluent 150 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita
Praluent 75 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
Praluent 150 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

75 mg soluzione iniettabile

Ogni penna pre-riempita monouso contiene 75 mg di alirocumab in 1 ml di soluzione.
Ogni siringa pre-riempita monouso contiene 75 mg di alirocumab in 1 ml di soluzione.

150 mg soluzione iniettabile

Ogni penna pre-riempita monouso contiene 150 mg di alirocumab in 1 ml di soluzione.
Ogni siringa pre-riempita monouso contiene 150 mg di alirocumab in 1 ml di soluzione.

Alirocumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese mediante la tecnica del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione limpida da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Praluent è indicato in adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione con una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per il colesterolo LDL (C-LDL) con la dose massima tollerata di statine oppure
- in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata.

L'effetto di Praluent su morbilità e mortalità cardiovascolare non è stato ancora determinato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prima di iniziare la terapia con Praluent si devono escludere cause secondarie dell'iperlipidemia o della dislipidemia mista (es. sindrome nefrosica, ipotiroidismo).

La dose iniziale abituale di Praluent è 75 mg, somministrata per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane. I pazienti che richiedono una riduzione maggiore del C-LDL (>60%) possono iniziare con una dose di 150 mg, somministrata per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane.

La dose di Praluent può essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente, quali il livello basale di C-LDL, l'obiettivo della terapia e la risposta. I livelli lipidici possono essere valutati 4 settimane dopo l'inizio del trattamento o dopo la modifica, quando viene raggiunto di solito un livello costante di C-LDL, e la dose può essere aggiustata (aumento o riduzione) di conseguenza. I pazienti devono essere trattati con la dose minima necessaria per ottenere la riduzione di C-LDL desiderata.

Se viene dimenticata una dose, il paziente deve effettuare l'iniezione il prima possibile e riprendere quindi il trattamento due settimane dopo il giorno della dose dimenticata.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Praluent nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti anziani.

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione epatica severa.

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Dati limitati sono disponibili in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

Peso corporeo

Non sono necessari aggiustamenti della dose dei pazienti in base al peso.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo

Praluent viene iniettato come iniezione sottocutanea nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio.

Si raccomanda di sottoporre a rotazione i siti di iniezione a ogni iniezione.

Praluent non deve essere iniettato in aree della pelle che presentano una malattia cutanea attiva o lesioni quali ustioni solari, eruzioni cutanee, infiammazione o infezioni cutanee.

Praluent non deve essere co-somministrato nello stesso sito di iniezione assieme ad altri medicinali iniettabili.

Il paziente può iniettarsi Praluent da solo o Praluent può essere somministrato da una persona che si prende cura di lui, dopo che un operatore sanitario abbia fornito opportune istruzioni sulla corretta tecnica di iniezione sottocutanea.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione

Praluent deve essere lasciato riscaldare a temperatura ambiente prima dell'uso. Praluent deve essere utilizzato quanto prima possibile dopo che si è riscaldato (vedere paragrafo 6.6).

Ogni penna o siringa pre-riempita è esclusivamente monouso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni allergiche

Negli studi clinici sono state riferite reazioni allergiche generali, compreso prurito, nonché reazioni allergiche rare e talvolta gravi come ipersensibilità, eczema nummulare, orticaria e vasculite da ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se compaiono segni o sintomi di reazioni allergiche gravi, il trattamento con Praluent deve essere interrotto e deve essere avviato opportuno trattamento sintomatico (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Negli studi clinici i pazienti con compromissione renale severa (definita come eGFR < 30 mL/min/1,73m²) sono poco rappresentati (vedere paragrafo 5.2). Praluent deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione renale severa.

Compromissione epatica

Pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.2). Praluent deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica severa.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di alirocumab su altri medicinali

Dato che alirocumab è un farmaco biologico, non si prevedono effetti farmacocinetici di alirocumab su altri medicinali e nessun effetto sugli enzimi del citocromo P450.

Effetti di altri medicinali su alirocumab

È noto che le statine e altre terapie che modificano il profilo lipidico aumentano la produzione di PCSK9, la proteina su cui agisce alirocumab. Ciò provoca un aumento della clearance target-mediata e una ridotta esposizione sistemica ad alirocumab. Rispetto ad alirocumab in monoterapia, l'esposizione ad alirocumab è inferiore di circa il 40%, il 15% e il 35% se il farmaco viene usato in concomitanza rispettivamente con statine, ezetimibe e fenofibrato. Tuttavia, la riduzione del C-LDL viene mantenuta durante l'intervallo tra le dosi quando alirocumab viene somministrato ogni due settimane.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Praluent in donne in gravidanza non ci sono. Alirocumab è un anticorpo IgG1 ricombinante, si prevede pertanto che attraversi la barriera placentare (vedere paragrafo 5.3). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla prosecuzione della gravidanza o allo sviluppo embrio-fetale; è stata notata tossicità materna nei ratti, ma non nelle scimmie, a dosi superiori alla dose per l'uomo ed è stata osservata una risposta immunitaria secondaria più debole in seguito all'esposizione all'antigene nella prole delle scimmie (vedere paragrafo 5.3). Praluent non è raccomandato durante la gravidanza, salvo quando le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con alirocumab.

Allattamento

Non è noto se alirocumab sia escreto nel latte materno. L'immunoglobulina G (IgG) umana è escreta nel latte materno, in particolare nel colostro. L'uso di Praluent non è raccomandato nelle donne che allattano con latte materno. Dal momento che l'effetto di alirocumab sui neonati allattati con latte materno non è noto, si deve prendere la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Praluent durante questo periodo. Durante il periodo di allattamento successivo all'interruzione del medicinale, si prevede una bassa esposizione.

Fertilità

Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti avversi sui marcatori surrogati della fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono dati di effetti avversi sulla fertilità nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Praluent non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni erano reazioni locali nel sito d'iniezione, segni e sintomi delle alte vie respiratorie, e prurito. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento nei pazienti trattati con Praluent erano reazioni locali nel sito d'iniezione.

Non è stata osservata alcuna differenza nel profilo di sicurezza delle due dosi (75 mg e 150 mg) usate negli studi di fase 3.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nei pazienti trattati con alirocumab negli studi controllati aggregati sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Tabella 1 – Reazioni avverse segnalate nei pazienti trattati con alirocumab negli studi controllati aggregati

Classificazione per sistemi e organi	<i>Comune</i>	<i>Raro</i>
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità, vasculite da ipersensibilità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Segni e sintomi delle alte vie respiratorie*	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Orticaria, eczema nummulare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nel sito d'iniezione**	

* compresi soprattutto dolore orofaringeo, rinorrea, starnuti

** compresi eritema/rossore, prurito, gonfiore, dolore/ indolenzimento

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni locali nel sito d'iniezione

Sono state riferite reazioni locali nel sito d'iniezione, compresi eritema/rossore, prurito, gonfiore e dolore/indolenzimento, nel 6,1% dei pazienti trattati con alirocumab rispetto al 4,1% nel gruppo di controllo (che ha ricevuto iniezioni di placebo). La maggior parte delle reazioni nel sito d'iniezione era transitoria e di intensità lieve. Il tasso di interruzione della terapia a causa di reazioni locali nel sito d'iniezione era comparabile tra i due gruppi (0,2% nel gruppo alirocumab rispetto a 0,3% nel gruppo di controllo).

Reazioni allergiche generali

Sono state segnalate reazioni allergiche generali più spesso nel gruppo alirocumab (8,1% dei pazienti) rispetto al gruppo di controllo (7,0% dei pazienti), principalmente a causa di una differenza nell'incidenza di prurito. I casi di prurito osservati erano tipicamente lievi e transitori. Inoltre, negli studi clinici controllati sono state segnalate reazioni allergiche rare e talvolta gravi come ipersensibilità, eczema nummulare, orticaria e vasculite da ipersensibilità. (Vedere paragrafo 4.4)

Popolazioni particolari

Anziani

Sebbene non siano stati osservati problemi di sicurezza nei pazienti di età superiore ai 75 anni, i dati in questa fascia di età sono limitati.

Negli studi controllati, 1.158 pazienti (34,7%) trattati con Praluent avevano un'età ≥ 65 anni e 241 pazienti (7,2%) trattati con Praluent avevano un'età ≥ 75 anni. Non sono state osservate differenze significative nella sicurezza e nell'efficacia all'aumentare dell'età.

Valori di C-LDL < 25 mg/dl ($< 0,65$ mmol/l)

Negli studi controllati aggregati, 796 dei 3.340 pazienti (23,8%) trattati con Praluent hanno evidenziato due valori consecutivi di C-LDL < 25 mg/dl ($< 0,65$ mmol/l), compresi 288 pazienti (8,6%) con due valori consecutivi < 15 mg/dl ($< 0,39$ mmol/l). Questi risultati sono stati osservati per la maggior parte quando i pazienti avviavano e continuavano la terapia con Praluent 150 mg ogni 2 settimane, a prescindere dal valore di C-LDL basale o dalla risposta al trattamento. Non sono state identificate reazioni avverse correlate a questi valori di C-LDL.

Immunogenicità/anticorpi anti-farmaco (ADA - Anti-Drug-Antibodies)

Negli studi di fase 3 il 4,8% dei pazienti trattati con alirocumab ha accusato una risposta ADA emergente dal trattamento, rispetto allo 0,6% nel gruppo di controllo (placebo o ezetimibe). La maggioranza di questi pazienti ha manifestato risposte transitorie ADA a basso titolo, senza attività neutralizzante. Rispetto ai pazienti ADA-negativi, i pazienti con stato ADA-positivo non hanno evidenziato alcuna differenza nell'esposizione ad alirocumab, nella sua efficacia o nella sua sicurezza, a parte un tasso maggiore di reazioni nel sito d'iniezione. Solo l'1,2% dei pazienti ha manifestato anticorpi neutralizzanti (neutralising antibody, NAb), tutti nel gruppo alirocumab. La maggioranza di questi pazienti possedeva un solo campione positivo per gli anticorpi neutralizzanti. Solo 10 pazienti (0,3%) possedevano due o più campioni positivi per i NAb. I dati non suggeriscono una correlazione tra presenza di NAb ed efficacia o sicurezza nell'abbassamento del C-LDL.

I dati di immunogenicità sono fortemente dipendenti dalla sensibilità e specificità del test ADA.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici controllati non sono stati identificati problemi di sicurezza con una somministrazione più frequente rispetto allo schema posologico raccomandato (ogni 2 settimane). Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di Praluent. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere avviate misure di supporto secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: non ancora assegnata, codice ATC: non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Alirocumab è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano che si lega con alta affinità e specificità alla proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). PCSK9 si lega ai recettori per le lipoproteine a bassa densità (low-density lipoprotein receptor, LDLR) sulla superficie degli epatociti, promuovendo la degradazione dei recettori LDL (LDLR) all'interno del fegato. Gli LDLR sono i principali recettori che eliminano le LDL circolanti, pertanto la riduzione dei livelli di LDLR da parte di PCSK9 determina livelli ematici più alti di C-LDL. Inibendo il legame di PCSK9 con LDLR, alirocumab aumenta il numero di LDLR disponibili per eliminare le LDL, abbassando pertanto i livelli di C-LDL.

Gli LDLR legano inoltre i residui di lipoproteine a bassissima densità (very low-density lipoprotein, VLDL) ricchi di trigliceridi e le lipoproteine a densità intermedia (intermediate-density lipoprotein, IDL). Pertanto, il trattamento con alirocumab può determinare una riduzione di questi residui di lipoproteine, dimostrata da diminuzioni dell'apolipoproteina B (Apo B), del colesterolo delle lipoproteine non ad alta densità (C-non-HDL) e dei trigliceridi (TG). Alirocumab determina anche riduzioni della lipoproteina (a) [Lp(a)], una forma di LDL legata all'apolipoproteina (a). È stato tuttavia dimostrato che gli LDLR possiedono una bassa affinità per la Lp(a), e pertanto l'esatto meccanismo mediante il quale alirocumab abbassa i livelli di Lp(a) non è del tutto chiaro.

In studi genetici nell'uomo sono state identificate varianti di PCSK9 con mutazioni con perdita di funzione o acquisto di funzione. I soggetti con mutazione con perdita di funzione in un singolo allele di PCSK9 possiedono livelli inferiori di C-LDL, associati a un'incidenza significativamente inferiore di coronaropatie. Sono stati descritti alcuni soggetti che possiedono mutazioni con perdita di funzione in due alleli di PCSK9, con livelli estremamente bassi di C-LDL e livelli di HDL e TG che rientrano nella norma. Al contrario, sono state identificate mutazioni con acquisto di funzione del gene PCSK9 in pazienti con livelli aumentati di C-LDL e una diagnosi clinica di ipercolesterolemia familiare.

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, di 14 settimane, 13 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) a causa di mutazioni con acquisto di funzione del gene PCSK9 sono stati randomizzati a ricevere alirocumab 150 mg ogni 2 settimane o placebo. Il livello medio basale di C-LDL era di 151,5 mg/dl (3,90 mmol/l). Alla settimana 2, la riduzione media rispetto al basale del C-LDL era del 62,5% nei pazienti trattati con alirocumab rispetto all'8,8% nei pazienti trattati con placebo. Alla settimana 8 la riduzione media del C-LDL rispetto al basale in tutti i pazienti trattati con alirocumab era del 72,4%.

Effetti farmacodinamici

Nei dosaggi *in vitro* alirocumab non ha indotto attività sulla funzione effettrice mediata dall'Fc (tossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente e citotossicità complemento-dipendente) sia in presenza sia in assenza di PCSK9 e non sono stati osservati complessi immuni solubili in grado di legare le proteine del complemento per alirocumab legato a PCSK9.

Efficacia e sicurezza clinica

Riepilogo del programma delle sperimentazioni cliniche di fase 3

L'efficacia di alirocumab è stata esaminata in dieci studi clinici di fase 3 (cinque studi controllati con placebo e cinque studi controllati con ezetimibe) condotti su 5.296 pazienti randomizzati affetti da ipercolesterolemia (familiar eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, con 3.188 pazienti randomizzati ad alirocumab. Negli studi di fase 3 il 31% dei pazienti presentava diabete mellito di tipo 2 e il 64% dei pazienti aveva un'anamnesi di coronaropatia. Tre dei dieci studi sono stati condotti esclusivamente in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH). La maggioranza dei pazienti nel programma di fase 3 era già in terapia preesistente con farmaci che modificano il profilo lipidico, inclusa una statina alla dose massima tollerata con o senza altre terapie che modificavano il profilo lipidico, ed era a rischio cardiovascolare (CV) alto o molto alto. Due studi sono stati condotti su pazienti non trattati concomitantemente con una statina, compreso uno studio in pazienti con intolleranza documentata alle statine.

Due studi, (*LONG TERM* e *HIGH FH*), comprendenti un totale di 2.416 pazienti, sono stati condotti solo con una dose di 150 mg ogni 2 settimane. Otto studi sono stati condotti con una dose di 75 mg ogni 2 settimane e con aumento della dose a 150 mg ogni 2 settimane effettuata alla settimana 12 in base a criteri definiti, nei pazienti che non avevano ottenuto l'obiettivo predefinito di C-LDL in base al proprio livello di rischio CV alla settimana 8.

L'endpoint di efficacia primario di tutti gli studi di fase 3 era la riduzione percentuale media rispetto al basale del C-LDL alla settimana 24 a confronto con il placebo o l'ezetimibe. Tutti gli studi hanno raggiunto il proprio endpoint primario. In generale, la somministrazione di alirocumab ha anche determinato una riduzione percentuale maggiore statisticamente significativa del colesterolo totale (C-totale), del colesterolo delle lipoproteine non ad alta densità (C-non-HDL), dell'apolipoproteina B (Apo B) e della lipoproteina (a) [Lp(a)] rispetto a placebo/a ezetimibe, sia che i pazienti fossero trattati concomitantemente con una statina o no. Alirocumab ha inoltre ridotto i trigliceridi (TG) e aumentato il colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (C-HDL) e l'apolipoproteina A-1 (Apo A-1) rispetto al placebo. Per i risultati in maggior dettaglio vedere la tabella 4 di seguito. È stata osservata una riduzione del C-LDL a prescindere da età, sesso, indice di massa corporea (body mass index, BMI), razza, livelli basali di C-LDL, nei pazienti con heFH e non-heFH, nei pazienti con dislipidemia mista e nei pazienti diabetici. Sebbene sia stata osservata un'efficacia simile nei pazienti di età superiore ai 75 anni, in questa fascia di età i dati sono limitati. La riduzione del C-LDL era costante a prescindere dall'uso concomitante di statine e dalle dosi. Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha ottenuto un livello di C-LDL < 70 mg/dl (<1,81 mmol/l) nel gruppo alirocumab rispetto a placebo o a ezetimibe alla settimana 12 e alla settimana 24. Negli studi che hanno usato il regime basato su criteri di aumento della dose, la maggioranza dei pazienti ha ottenuto l'obiettivo predefinito di C-LDL (in base al proprio livello di rischio CV) alla dose di 75 mg ogni 2 settimane e la maggioranza dei pazienti ha mantenuto il trattamento alla dose di 75 mg ogni 2 settimane. L'effetto ipolipemizzante di alirocumab è stato osservato entro 15 giorni dopo la prima dose e ha raggiunto l'effetto massimo dopo circa 4 settimane. Con il trattamento a lungo termine l'efficacia è stata mantenuta per tutta la durata degli studi (fino a 78 settimane nello studio *LONG TERM*). Dopo l'interruzione del trattamento con alirocumab non sono stati osservati effetti di rimbalzo del C-LDL e i livelli sono ritornati gradualmente ai valori basali.

Nelle analisi predefinite, prima di un possibile aumento della dose alla settimana 12 negli 8 studi in cui i pazienti hanno iniziato il regime di dosaggio con 75 mg ogni 2 settimane, è stata ottenuta una riduzione media di C-LDL tra il 44,5% e il 49,2%. Nei 2 studi in cui i pazienti hanno iniziato e mantenuto la dose di 150 mg ogni 2 settimane, la riduzione media ottenuta di C-LDL alla settimana 12 era del 62,6%.

Nelle analisi degli studi aggregati di fase 3 che consentivano l'aumento della dose, nel sottogruppo di pazienti in cui la dose veniva aumentata, l'aumento della dose di alirocumab da 75 mg ogni 2 settimane a 150 mg ogni 2 settimane ha determinato alla settimana 12 una riduzione media aggiuntiva del 14% del C-LDL nei pazienti già in terapia con statine. Nei pazienti non in terapia con statine, l'aumento della dose di alirocumab ha determinato una riduzione media aggiuntiva del 3% del C-LDL; la maggioranza dell'effetto è stata osservata in circa il 25% dei pazienti che hanno ottenuto un ulteriore

abbassamento del C-LDL del 10% dopol'aumento della dose. I pazienti che sono passati alla dose di 150 mg ogni 2 settimane presentavano un C-LDL basale medio più alto.

Valutazione degli eventi cardiovascolari (CV)

E' tuttora in corso uno studio clinico sugli esiti cardiovascolari, il cui endpoint primario sono gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (major adverse cardiovascular event, MACE) correlati, ossia morte a causa di coronaropatia, infarto miocardico, ictus ischemico e angina instabile che richiede ricovero.

Nelle analisi prespecificate degli studi di fase 3 aggregati, gli eventi CV emergenti dal trattamento confermati mediante correlazione, comprendenti morte a causa di coronaropatia (coronary heart disease, CHD), infarto miocardico, ictus ischemico, angina instabile che richiede ricovero, ricovero per scompenso cardiaco congestizio e rivascolarizzazione, sono stati riferiti in 110 pazienti (3,5%) nel gruppo alirocumab e 53 pazienti (3,0%) nel gruppo di controllo (placebo o controllo attivo) con HR=1,08 (intervallo di confidenza [confidence interval, CI] al 95%, 0,78-1,50). MACE confermati mediante correlazione sono stati riferiti in 52 dei 3.182 pazienti (1,6%) nel gruppo alirocumab e in 33 dei 1.792 pazienti (1,8%) del gruppo di controllo (placebo o controllo attivo); HR=0,81 (CI 95%, 0,52-1,25).

Nelle analisi finali predefinite nello studio LONG TERM, gli eventi CV emergenti dal trattamento e confermati mediante correlazione si sono verificati in 72 dei 1.550 pazienti (4,6%) nel gruppo alirocumab e in 40 dei 788 pazienti (5,1%) nel gruppo placebo; MACE confermati mediante correlazione sono stati segnalati in 27 dei 1.550 pazienti (1,7%) nel gruppo alirocumab e 26 dei 788 pazienti (3,3%) nel gruppo placebo. I rapporti di rischio (hazard ratio, HR) sono stati calcolati post-hoc; per tutti gli eventi CV, HR=0,91 (CI 95%, 0,62-1,34); per i MACE, HR=0,52 (CI 95%, 0,31-0,90).

Mortalità per tutte le cause

La mortalità per tutte le cause negli studi di fase 3 era dello 0,6% (20 dei 3.182 pazienti) nel gruppo alirocumab e dello 0,9% (17 dei 1.792 pazienti) nel gruppo di controllo. La causa principale di morte nella maggioranza dei pazienti erano gli eventi CV.

Terapia combinata con una statina

Studi di fase 3 controllati in pazienti (già in terapia con statine) con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista

Studio LONG TERM

Questo studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, di 18 mesi ha incluso 2.310 pazienti con ipercolesterolemia primaria a rischio CV alto o molto alto e in terapia con una statina alla dose massima tollerata, con o senza altra terapia con farmaci che modificano il profilo lipidico. I pazienti hanno ricevuto alirocumab alla dose di 150 mg ogni 2 settimane o placebo in aggiunta alla terapia esistente con farmaci che modificano il profilo lipidico. I pazienti inclusi nello studio LONG TERM erano affetti per il 17,7% da heFH, per il 34,6% da diabete mellito di tipo 2 e il 68,6% aveva un'anamnesi di coronaropatia. Alla settimana 24 la differenza media del trattamento rispetto al placebo riguardo alla variazione percentuale media del C-LDL rispetto al basale era di -61,9% (CI 95%: -64,3%, -59,4%; valore p: <0,0001). Per i risultati in dettaglio vedere la Tabella 2. Alla settimana 12 l'82,1% dei pazienti nel gruppo alirocumab ha raggiunto un livello di C-LDL < 70 mg/dl (<1,81 mmol/l) rispetto al 7,2% dei pazienti nel gruppo placebo. La differenza rispetto al placebo era statisticamente significativa alla settimana 24 per tutti i lipidi/le lipoproteine.

Studio COMBO I

Studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, di 52 settimane che ha incluso 311 pazienti classificati come a rischio CV molto alto e che non hanno raggiunto l'obiettivo predefinito di C-LDL con la terapia con statine alla dose massima tollerata, con o senza altra terapia con farmaci che modificano il profilo lipidico. I pazienti hanno ricevuto alirocumab a una dose di 75 mg ogni 2 settimane o placebo in aggiunta alla terapia esistente con farmaci che modificano il profilo lipidico. Un aumento della dose di alirocumab a 150 mg ogni 2 settimane è stato effettuato alla settimana 12 nei pazienti con C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). Alla settimana 24 la differenza media del trattamento rispetto al placebo nella variazione percentuale del C-LDL rispetto al basale era di -45,9% (CI 95%: -52,5%, -39,3%; valore p: $< 0,0001$). Per i risultati in maggior dettaglio vedere la Tabella 2. Alla settimana 12 (prima dell'aumento della dose) il 76,0% dei pazienti nel gruppo alirocumab aveva raggiunto un livello di C-LDL < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) rispetto all'11,3% nel gruppo placebo. La dose è stata aumentata a 150 mg ogni 2 settimane in 32 pazienti (16,8%) trattati per più di 12 settimane. Nel sottogruppo di pazienti che hanno aumentato la dose alla settimana 12, alla settimana 24 è stata ottenuta una riduzione media aggiuntiva del C-LDL del 22,8%. La differenza rispetto al placebo era statisticamente significativa alla settimana 24 per tutti i lipidi/le lipoproteine, eccetto TG e Apo A-1.

Studi di fase 3 controllati in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (heFH) già in terapia con statina.

Studi FH I e FH II

Due studi multicentrici, controllati con placebo, in doppio cieco, di 18 mesi che hanno incluso 732 pazienti con heFH trattati con una statina alla dose massima tollerata, con o senza altra terapia con farmaci che modificano il profilo lipidico. I pazienti hanno ricevuto alirocumab 75 mg ogni 2 settimane o placebo in aggiunta alla terapia esistente con farmaci che modificano il profilo lipidico. Un aumento della dose di alirocumab a 150 mg ogni 2 settimane è stato effettuato alla settimana 12 nei pazienti con C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). Alla settimana 24 la differenza media del trattamento rispetto al placebo nella variazione percentuale del C-LDL rispetto al basale era di -55,8% (CI 95%: -60,0%, -51,6%; valore p: $< 0,0001$). Per i risultati in maggior dettaglio vedere la Tabella 2. Alla settimana 12 (prima dell'aumento della dose) il 50,2% dei pazienti aveva raggiunto un livello di C-LDL < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) rispetto allo 0,6% nel gruppo placebo. Nel sottogruppo di pazienti che hanno aumentato la dose alla settimana 12, alla settimana 24 è stata ottenuta una riduzione media aggiuntiva del C-LDL del 15,7%. La differenza rispetto al placebo era statisticamente significativa alla settimana 24 per tutti i lipidi/le lipoproteine.

Studio HIGH FH

Terzo studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, di 18 mesi ha incluso 106 pazienti con heFH in terapia con statine alla dose massima tollerata, con o senza altre terapie che modificano il profilo lipidico e C-LDL basale ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,14$ mmol/l). I pazienti hanno ricevuto alirocumab alla dose di 150 mg ogni 2 settimane o placebo in aggiunta alla terapia in corso con farmaci che modificano il profilo lipidico. Alla settimana 24 la differenza media del trattamento rispetto al placebo nella variazione percentuale media del C-LDL rispetto al basale era di -39,1% (CI 95%: -51,1%, -27,1%; valore p: $< 0,0001$). Per i risultati in maggior dettaglio vedere la Tabella 2. Le variazioni medie di tutti i lipidi/le lipoproteine erano simili a quelle osservate negli studi FH I e FH II, tuttavia non è stata raggiunta la significatività statistica per TG, C-HDL e Apo A-1.

Studio di fase 3 controllato con ezetimibe in pazienti già in terapia con statine con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista.

Studio COMBO II

Studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con ezetimibe, di 2 anni che ha incluso 707 pazienti classificati come a rischio CV molto alto e che non hanno raggiunto l'obiettivo predefinito di C-LDL con la terapia con statina alla dose massima tollerata. I pazienti hanno ricevuto alirocumab 75 mg ogni 2 settimane o ezetimibe 10 mg una volta al giorno in aggiunta alla terapia in corso con statina. Un aumento della dose di alirocumab a 150 mg ogni 2 settimane è stato effettuato alla settimana 12 nei pazienti con C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). Alla settimana 24 la differenza media del trattamento rispetto a ezetimibe nella variazione percentuale del C-LDL rispetto al basale era di -29,8% (CI 95%: -34,4%, -25,3%; valore p: $<0,0001$). Per i risultati in dettaglio si vedano la Tabella 2. Alla settimana 12 (prima dell'aumento della dose) il 77,2% dei pazienti aveva raggiunto un livello di C-LDL <70 mg/dl ($<1,81$ mmol/l) rispetto al 46,2% nel gruppo ezetimibe. Nel sottogruppo di pazienti che hanno aumentato la dose alla settimana 12, alla settimana 24 è stata ottenuta una riduzione media aggiuntiva del C-LDL del 10,5%. La differenza rispetto a ezetimibe era statisticamente significativa alla settimana 24 per tutti i lipidi/le lipoproteine, eccetto TG e Apo A-1.

Monoterapia o terapia aggiuntiva a un trattamento con medicinali che modificano il profilo lipidico non a base di statine

Studi clinici di fase 3 controllati con ezetimibe in pazienti con ipercolesterolemia primaria (in assenza di terapia con statine)

Studio ALTERNATIVE

Studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con ezetimibe, di 24 settimane che ha incluso 248 pazienti con intolleranza documentata alle statine a causa di sintomi a carico dei muscoli scheletrici. I pazienti hanno ricevuto alirocumab 75 mg ogni 2 settimane o ezetimibe 10 mg una volta al giorno oppure atorvastatina 20 mg una volta al giorno (come braccio di re-challenge). L'aumento della dose di alirocumab a 150 mg ogni 2 settimane è stato effettuato alla settimana 12 nei pazienti con C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l) o ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,59$ mmol/l), a seconda del rispettivo livello di rischio CV. Alla settimana 24 la differenza media del trattamento rispetto a ezetimibe riguardo alla variazione percentuale del C-LDL rispetto al basale era di -30,4% (CI 95%: -36,6%, -24,2%; valore p: $<0,0001$). Per i risultati in maggior dettaglio vedere la Tabella 2. Alla settimana 12 (prima dell'aumento della dose) il 34,9% dei pazienti aveva raggiunto un livello di C-LDL <70 mg/dl ($<1,81$ mmol/l) rispetto allo 0% nel gruppo placebo. Nel sottogruppo di pazienti che hanno aumentato la dose alla settimana 12, alla settimana 24 è stata ottenuta una riduzione media aggiuntiva del C-LDL del 3,6%. La differenza rispetto a ezetimibe era statisticamente significativa alla settimana 24 per C-LDL, C-totale, C-non-HDL, Apo B e Lp(a).

Questo studio clinico ha valutato pazienti che non tolleravano almeno due statine (almeno una alla minima dose approvata). In questi pazienti, gli eventi avversi muscolo-scheletrici si sono verificati con un tasso inferiore nel gruppo alirocumab (32,5%) rispetto al gruppo atorvastatina (46,0%) (HR = 0,61 [CI 95%, 0,38-0,99]) e una percentuale inferiore di pazienti nel gruppo alirocumab (15,9%) ha interrotto il trattamento dello studio a causa di eventi avversi muscolo-scheletrici rispetto al gruppo atorvastatina (22,2%). Nei cinque studi controllati con placebo su pazienti in terapia con statine alla dose massima tollerata (n=3.752), il tasso di interruzione a causa di eventi avversi muscolo-scheletrici era dello 0,4% nel gruppo alirocumab e dello 0,5% nel gruppo placebo.

Studio MONO

Studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con ezetimibe, di 24 settimane che ha incluso 103 pazienti con un rischio CV moderato, non in terapia con statine o altre terapie che modificano il profilo lipidico e con C-LDL basale compreso tra 100 mg/dl (2,59 mmol/l) e 190 mg/dl (4,91 mmol/l). I pazienti hanno ricevuto alirocumab 75 mg ogni 2 settimane o ezetimibe 10 mg una volta al giorno. Un aumento della dose di alirocumab a 150 mg ogni 2 settimane è stato effettuato alla settimana 12 nei pazienti con C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). Alla settimana 24 la differenza media del trattamento rispetto a ezetimibe riguardo alla variazione percentuale del C-LDL rispetto al basale era di -31,6% (CI 95%: -40,2%, -23,0%; valore p: $<0,0001$). Per i risultati in maggior dettaglio vedere la Tabella 2. Alla settimana 12 (prima dell'aumento della dose) il 57,7% dei pazienti aveva raggiunto un livello di C-LDL <70 mg/dl ($<1,81$ mmol/l) rispetto allo 0% nel gruppo ezetimibe. La dose è stata aumentata a 150 mg ogni 2 settimane in 14 pazienti (30,4%) trattati per più di 12 settimane. Nel sottogruppo di pazienti che hanno aumentato la dose alla settimana 12, alla settimana 24 è stata ottenuta una riduzione media aggiuntiva del C-LDL dell'1,4%. La differenza rispetto a ezetimibe era statisticamente significativa alla settimana 24 per C-LDL, C-totale, C-non-HDL e Apo B.

Tabella 2: Variazione percentuale media rispetto al basale del C-LDL e di altri lipidi/lipoproteine negli studi controllati con placebo e controllati con ezetimibe

Variazione percentuale media rispetto al basale negli studi controllati con placebo in presenza di terapia con statine								
	LONG TERM (N=2310)		FHI e FHII (N=732)		High FH (N=106)		COMBO I (N=311)	
	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab
Numero di pazienti	780	1530	244	488	35	71	106	205
C-LDL basale medio in mg/dl (mmol/l)	122,0 (3.16)	122,8 (3.18)	140,9 (3.65)	141,3 (3.66)	201,0 (5.21)	196,3 (5.10)	104,6 (2.71)	100,3 (2.60)
Settimana 12								
C-LDL (ITT) ^a	1,5	-63,3	5,4	-43,6	-6,6	-46,9	1,1	-46,3
C-LDL (durante il trattamento) ^b	1,4	-64,2	5,3	-44,0	-6,6	-46,9	1,7	-47,6
Settimana 24								
C-LDL (ITT) ^a	0,8	-61,0 ^c	7,1	-48,8 ^d	-6,6	-45,7 ^e	-2,3	-48,2 ^f
C-LDL (durante il trattamento) ^b	0,7	-62,8	6,8	-49,3	-6,6	-45,5	-0,8	-50,7
C-non-HDL	0,7	-51,6	7,4	-42,8	-6,2	-41,9	-1,6	-39,1
Apo B	1,2	-52,8	1,9	-41,7	-8,7	-39,0	-0,9	-36,7
C totale	-0,3	-37,8	5,5	-31,2	-4,8	-33,2	-2,9	-27,9
Lp(a)	-3,7	-29,3	-8,5	-26,9	-8,7	-23,5	-5,9	-20,5
TG	1,8	-15,6	4,3	-9,8	-1,9	-10,5	-5,4	-6,0
C-HDL	-0,6	4,0	0,2	7,8	3,9	7,5	-3,8	3,5
Apo A-1	1,2	4,0	-0,4	4,2	2,0	5,6	-2,5	3,3

Variazione percentuale media rispetto al basale negli studi controllati con ezetimibe						
	Con statina		Senza statina			
	COMBO II (N=707)		ALTERNATIVE (N=248)		MONO (N=103)	
	Ezetimibe	Alirocumab	Ezetimibe	Alirocumab	Ezetimibe	Alirocumab
Numero di pazienti	240	467	122	126	51	52
C-LDL media basale in mg/dl (mmol/l)	104,5 (2.71)	108,3 (2.81)	194,2 (5.03)	191,1 (5.0)	138,3 (3.58)	141,1 (3.65)
Settimana 12						
C-LDL (ITT) ^a	-21,8	-51,2	-15,6	-47,0	-19,6	-48,1
C-LDL (durante il trattamento) ^b	-22,7	-52,4	-18,0	-51,2	-20,4	-53,2
Settimana 24						
C-LDL (ITT) ^a	-20,7	-50,6 ^g	-14,6	-45,0 ^h	-15,6	-47,2 ⁱ
C-LDL (durante il trattamento) ^b	-21,8	-52,4	-17,1	-52,2	-17,2	-54,1
C-non-HDL	-19,2	-42,1	-14,6	-40,2	-15,1	-40,6
Apo B	-18,3	-40,7	-11,2	-36,3	-11,0	-36,7
C totale	-14,6	-29,3	-10,9	-31,8	-10,9	-29,6
Lp(a)	-6,1	-27,8	-7,3	-25,9	-12,3	-16,7
TG	-12,8	-13,0	-3,6	-9,3	-10,8	-11,9
C-HDL	0,5	8,6	6,8	7,7	1,6	6,0
Apo A-1	-1,3	5,0	2,9	4,8	-0,6	4,7

^a Analisi ITT – popolazione intent-to-treat, include tutti i dati sui lipidi per tutta la durata dello studio a prescindere dall'aderenza al trattamento dello studio.

^b Analisi durante il trattamento – analisi limitata al periodo durante il quale il paziente ha effettivamente ricevuto il trattamento.

La riduzione % del C-LDL alla settimana 24 corrisponde a una variazione assoluta media di:

^c -74,2 mg/dl (-1,92 mmol/L); ^d -71,1 mg/dl (-1,84 mmol/ml); ^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)

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Praluent in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del colesterolo elevato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Praluent in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della dislipidemia mista (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea di 50 mg-300 mg di alirocumab, i tempi mediani per il raggiungimento della concentrazione sierica massima (t_{max}) erano di 3-7 giorni.

La farmacocinetica di alirocumab in seguito a singola somministrazione sottocutanea di 75 mg nell'addome, nella parte superiore del braccio o nella coscia era simile.

La biodisponibilità assoluta di alirocumab in seguito a somministrazione sottocutanea era pari a circa l'85%, come determinato mediante analisi farmacocinetica di popolazione.

Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 2-3 dosi, con un tasso di accumulo circa doppio.

Distribuzione

In seguito a somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione era pari a circa 0,04-0,05 l/kg, a indicare che alirocumab è distribuito principalmente nel sistema circolatorio.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi specifici sul metabolismo, perché alirocumab è una proteina. Si prevede che alirocumab sia degradato a piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Eliminazione

Sono state osservate due fasi di eliminazione per alirocumab. A concentrazioni basse l'eliminazione avviene prevalentemente attraverso il legame saturabile al bersaglio (PCSK9), mentre a concentrazioni più alte l'eliminazione di alirocumab avviene per lo più attraverso una via proteolitica non saturabile.

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione l'emivita mediana apparente di alirocumab allo stato stazionario era di 17-20 giorni nei pazienti trattati con alirocumab in monoterapia a dosi sottocutanee di 75 mg ogni 2 settimane o 150 mg ogni 2 settimane. In caso di co-somministrazione assieme a una statina, l'emivita apparente mediana di alirocumab era di 12 giorni.

Linearità/Non linearità

È stato osservato un aumento leggermente superiore a quello proporzionale alla dose, con un aumento di 2,1-2,7 volte delle concentrazioni totali di alirocumab per un aumento doppio della dose da 75 mg a 150 mg ogni 2 settimane.

Popolazioni particolari

Anziani

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età è associata a una piccola differenza nell'esposizione ad alirocumab allo stato stazionario, senza effetti sull'efficacia o sulla sicurezza.

Sesso

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, il sesso non ha effetto sulla farmacocinetica di alirocumab.

Razza

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, la razza non ha effetto sulla farmacocinetica di alirocumab.

In seguito alla somministrazione sottocutanea di una dose singola di 100 mg-300 mg di alirocumab non sono state osservate differenze significative nell'esposizione tra soggetti sani giapponesi o caucasici.

Peso corporeo

Il peso corporeo è stato identificato come una variabile significativa nel modello farmacocinetico di popolazione finale, con effetti sulla farmacocinetica di alirocumab. L'esposizione ad alirocumab (AUC_{0-14gg}) allo stato stazionario con entrambi i regimi posologici di 75 e 150 mg ogni 2 settimane diminuiva del 29% e del 36% nei pazienti di peso superiore a 100 kg rispetto ai pazienti di peso compreso tra 50 kg e 100 kg. Questo effetto non si è tradotto in una differenza clinicamente significativa nell'abbassamento del C-LDL.

Compromissione epatica

In uno studio di fase 1, dopo la somministrazione sottocutanea di una dose di 75 mg i profili farmacocinetici di alirocumab in soggetti con compromissione epatica lieve e moderata erano simili rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione epatica severa.

Compromissione renale

Dato che per quanto noto gli anticorpi monoclonali non sono eliminati attraverso la via renale, non si prevede che la funzionalità renale influenzi la farmacocinetica di alirocumab. Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che l'esposizione ad alirocumab (AUC_{0-14gg}) allo stato stazionario con entrambi i regimi posologici di 75 e 150 mg ogni 2 settimane aumenta rispettivamente del 22%-35% e del 49%-50% nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. La distribuzione del peso corporeo e dell'età, due variabili che influenzano l'esposizione ad alirocumab, era diversa tra le varie categorie di funzionalità renale e spiegano con tutta probabilità le differenze farmacocinetiche osservate. Dati limitati sono disponibili in pazienti con compromissione renale severa; in questi pazienti l'esposizione ad alirocumab era circa 2 volte superiore rispetto ai soggetti con funzione renale normale .

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'effetto farmacodinamico di alirocumab nell'abbassamento del C-LDL è indiretto e mediato attraverso il legame con PCSK9. Si osserva una riduzione dipendente dalla concentrazione del PCSK9 e del C-LDL liberi fino all'ottenimento della saturazione del bersaglio. Dopo la saturazione del legame a PCSK9, ulteriori aumenti della concentrazione di alirocumab non determinano ulteriori riduzioni del C-LDL, tuttavia si osserva un effetto di abbassamento del C-LDL di maggior durata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di valutazioni di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute.

Studi di tossicità della riproduzione in ratti e scimmie hanno indicato che alirocumab, come altri anticorpi IgG, attraversa la barriera placentare.

Non sono stati osservati effetti avversi sui marcatori surrogati della fertilità (es. ciclo estrale, volume testicolare, volume eiaculato, motilità spermatica o conta spermatica totale per eiaculato) nelle scimmie e nessun risultato anatomico correlato ad alirocumab all'analisi patologica o istopatologica nei tessuti riproduttivi in nessun studio tossicologico su ratti o scimmie.

Non sono stati osservati effetti avversi sulla crescita o sullo sviluppo fetale in ratti o scimmie. Non è stata evidenziata tossicità materna in scimmie gravide a esposizioni sistemiche 81 volte maggiori dell'esposizione nell'uomo alla dose di 150 mg ogni 2 settimane. Tuttavia, è stata notata tossicità materna in ratte gravide a esposizioni sistemiche stimate pari a circa 5,3 volte l'esposizione nell'uomo alla dose di 150 mg ogni 2 settimane (in base all'esposizione misurata in ratti femmina non gravide durante uno studio tossicologico di 5 settimane).

La prole di scimmie che hanno ricevuto dosi elevate di alirocumab ogni settimana durante tutta la gravidanza ha evidenziato una risposta immunitaria secondaria all'esposizione agli antigeni rispetto alla progenie degli animali di controllo. Non sono state osservate altre evidenze di disfunzione immunitaria correlata ad alirocumab nella prole.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina

Saccarosio

Polisorbato 20

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

La permanenza fuori dal frigorifero non deve superare le 24 ore e la temperatura non deve superare i 25°C.

Tenere la penna o la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di soluzione in una siringa di vetro trasparente di tipo 1 siliconata, dotata di un ago presaldato di acciaio inossidabile, un copriago di gomma morbida stirene-butadiene e uno stantuffo di gomma bromobutile ricoperto di etilene tetrafluoroetilene.

Penna pre-riempita da 75 mg:

I componenti della siringa sono assemblati in una penna pre-riempita monouso con un cappuccio blu e un pulsante di attivazione verde chiaro.

Penna pre-riempita da 150 mg:

I componenti della siringa sono assemblati in una penna pre-riempita monouso con un cappuccio blu e un pulsante di attivazione grigio scuro.

Siringa pre-riempita da 75 mg:

La siringa è dotata di uno stantuffo di polipropilene verde chiaro

Siringa pre-riempita da 150 mg:

La siringa è dotata di uno stantuffo di polipropilene grigio scuro

Confezioni:

1, 2 o 6 penne pre-riempite

1,2 o 6 siringhe pre-riempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve essere limpida, da incolore a giallo pallido. Se la soluzione presenta cambiamenti di colore o contiene materiale particellare visibile, non deve essere utilizzata.

Dopo l'uso, collocare la penna/siringa pre-riempita in un contenitore resistente alla perforazione e smaltirla come richiesto dalla normativa locale. Non riciclare il contenitore. Tenere sempre il contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F – 75008 Parigi

Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1031/001

EU/1/15/1031/002

EU/1/15/1031/003

EU/1/15/1031/004

EU/1/15/1031/005

EU/1/15/1031/006

EU/1/15/1031/007

EU/1/15/1031/008

EU/1/15/1031/009

EU/1/15/1031/010

EU/1/15/1031/011

EU/1/15/1031/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
United States

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Per le siringhe pre-riempite
Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel,
76580 Le Trait
France

Per le penne pre-riempite
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Germany

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento della sicurezza**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par.7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – Penna pre-riempita 75 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Praluent 75 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita
alirocumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna pre-riempita contiene 75 mg di alirocumab in 1 ml di soluzione (75 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, saccarosio, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna pre-riempita
2 penne pre-riempite
6 penne pre-riempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo e le istruzioni dettagliate per l'uso contenute nel foglio.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
La permanenza fuori dal frigorifero non deve superare le 24 ore a temperature inferiori a 25°C.
Tenere la penna nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Parigi
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1031/001 1 penna pre-riempita
EU/1/15/1031/002 2 penne pre-riempite
EU/1/15/1031/003 6 penne pre-riempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Praluent 75 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA – 75 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Praluent 75 mg iniezione
alirocumab
Usso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

75 mg/ml
1 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – Penna pre-riempita 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Praluent 150 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita
alirocumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna pre-riempita contiene 150 mg di alirocumab in 1 ml di soluzione (150 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, saccarosio, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna pre-riempita
2 penne pre-riempite
6 penne pre-riempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo e le dettagliate istruzioni per l'uso contenute nel foglio.

Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
La permanenza fuori dal frigorifero non deve superare le 24 ore a temperature inferiori a 25°C.
Tenere la penna nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Parigi
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1031/007 1 penna pre-riempita
EU/1/15/1031/008 2 penne pre-riempite
EU/1/15/1031/009 6 penne pre-riempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Praluent 150 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA – 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Praluent 150 mg iniezione
alirocumab
Usso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

150 mg/ml
1 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – Siringa pre-riempita 75 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Praluent 75 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
alirocumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa pre-riempita contiene 75 mg di alirocumab in 1 ml di soluzione (75 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, saccarosio, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

1 siringa pre-riempita
2 siringhe pre-riempite
6 siringhe pre-riempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo e le dettagliate istruzioni per l'uso contenute nel foglio.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
La permanenza fuori dal frigorifero non deve superare le 24 ore a temperature inferiori a 25°C.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Parigi
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1031/004 1 siringa pre-riempita
EU/1/15/1031/005 2 siringhe pre-riempite
EU/1/15/1031/006 6 siringhe pre-riempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Praluent 75 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER – Siringa pre-riempita 75 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Praluent 75 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
alirocumab

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA – 75 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Praluent 75 mg iniezione
alirocumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – Siringa pre-riempita 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Praluent 150 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
alirocumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa pre-riempita contiene 150 mg di alirocumab in 1 ml di soluzione(150 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, saccarosio, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa pre-riempita
2 siringhe pre-riempite
6 siringhe pre-riempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo e le dettagliate istruzioni per l'uso contenute nel foglio
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
La permanenza fuori dal frigorifero non deve superare le 24 ore a temperature inferiori a 25°C.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Parigi
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1031/010 1 siringa pre-riempita
EU/1/15/1031/011 2 siringhe pre-riempite
EU/1/15/1031/012 6 siringhe pre-riempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Praluent 150 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER – Siringa pre-riempita 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Praluent 150 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
alirocumab

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA – 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Praluent 150 mg iniezione
alirocumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Praluent 75 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita **Praluent 150 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita**

alirocumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Praluent e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Praluent
3. Come usare Praluent
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Praluent
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Praluent e a cosa serve

Che cos'è Praluent

- Praluent contiene il principio attivo alirocumab.
 - Praluent è un anticorpo monoclonale (un tipo di proteina specializzata, concepita per legarsi a una sostanza bersaglio nell'organismo). Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e si legano ad un'unica altra proteina. Alirocumab si lega a PCSK9.

Come agisce Praluent

Praluent aiuta ad abbassare i livelli di colesterolo "cattivo" (chiamato anche colesterolo "LDL"). Praluent blocca una proteina chiamata PCSK9.

- PCSK9 è una proteina secreta dalle cellule del fegato.
- Il colesterolo "cattivo" viene normalmente rimosso dal sangue legandosi a specifici "recettori" (punti di connessione) presenti nel fegato.
- PCSK9 diminuisce il numero di questi recettori nel fegato, facendo sì che il livello di colesterolo "cattivo" sia più alto di quanto dovrebbe.
- Bloccando PCSK9, Praluent aumenta il numero di recettori disponibili per aiutare a rimuovere il colesterolo "cattivo", abbassandone pertanto i livelli.

A cosa serve Praluent

- Adulti con livelli elevati di colesterolo nel sangue (ipercolesterolemia, familiare eterozigote e non familiare, o dislipidemia mista). E' somministrato:

- insieme ad una statina (un medicinale comunemente utilizzato per trattare il colesterolo alto) o altri medicinali che abbassano il colesterolo, se la dose massima di una statina non abbassa i livelli di colesterolo a sufficienza,

oppure

- da solo o insieme ad altri medicinali che abbassano il colesterolo, quando le statine non sono tollerate o non possono essere utilizzate.

- Continui a seguire la dieta per abbassare il colesterolo mentre prende questo medicinale.

2. Cosa deve sapere prima di usare Praluent

Non usi Praluent

- se è allergico ad alirocumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere di tutti i suoi disturbi, comprese eventuali allergie, prima di usare Praluent.

Se sviluppa una reazione allergica grave, interrompa l'uso di Praluent e si rivolga immediatamente al medico. A volte gravi reazioni allergiche come ipersensibilità (difficoltà respiratorie), eczema nummulare (puntini rossastri sulla pelle, talvolta accompagnati da vesciche), e vasculite da ipersensibilità (che è una forma specifica di una reazione di ipersensibilità con sintomi quali diarrea, con un'eruzione cutanea o puntini violacei sulla pelle) si sono verificate negli studi clinici. Per le reazioni allergiche che possono verificarsi durante l'uso di Praluent, veda il paragrafo 4.

Informi il medico se soffre di malattie del fegato o del rene prima di usare questo medicinale, perché Praluent è stato studiato in pochi pazienti affetti da grave malattia renale e non è stato studiato nei pazienti con grave malattia epatica.

Bambini e adolescenti

Praluent non è raccomandato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, perché non c'è esperienza sull'uso del medicinale in questa fascia di età.

Altri medicinali e Praluent

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Praluent non è raccomandato durante la gravidanza o l'allattamento.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che questo medicinale abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come usare Praluent

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dei dubbi consulta il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto medicinale iniettare

Il medico le dirà qual è la dose adatta per lei (75 mg o 150 mg). Il medico controllerà i livelli di colesterolo e potrà aggiustare la dose (aumentare o diminuire) durante il trattamento. Controlli sempre l'etichetta della penna per accertare di avere il medicinale giusto alla concentrazione giusta.

Quando eseguire l'iniezione

Iniettare Praluent una volta ogni 2 settimane.

Prima dell'iniezione

Legga le istruzioni dettagliate per l'uso nel foglio illustrativo prima di iniettare Praluent.

Dove eseguire l'iniezione

Legga le istruzioni dettagliate per l'uso nel foglio illustrativo su dove eseguire l'iniezione

Imparare a usare la penna pre-riempita

Prima di usare la penna per la prima volta, il medico, il farmacista o l'infermiere le mostreranno come iniettare Praluent.

- Leggere sempre le “**istruzioni per l'uso**” contenute nella scatola.
- Usare sempre la penna come descritto nelle “**istruzioni per l'uso**”.

Se usa più Praluent di quanto deve

Se usa più Praluent di quanto deve, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se dimentica di usare Praluent

Se dimentica una dose di Praluent, inietti la dose mancata non appena possibile. Prenda quindi la dose successiva due settimane dopo il giorno in cui ha saltato la dose. Per esempio, se normalmente effettua l'iniezione il martedì a settimane alterne, continui a fare le iniezioni ogni secondo martedì. In questo modo continuerà lo schema originale. Se ha dubbi su quando iniettare Praluent chiami il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Praluent

Non interrompa il trattamento con Praluent senza informare prima il medico. Se interrompe il trattamento con Praluent, i livelli di colesterolo potrebbero aumentare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se sviluppa una reazione allergica grave, interrompa l'uso di Praluent e si rivolga immediatamente al medico. A volte si sono verificate gravi reazioni allergiche (possono interessare fino a 1 persona su 1.000) come ipersensibilità (difficoltà respiratorie), eczema nummulare (puntini rossastri sulla pelle, talvolta accompagnati da vesciche), e vasculite da ipersensibilità (che è una forma specifica di una reazione di ipersensibilità con sintomi quali diarrea, con un'eruzione cutanea o puntini violacei sulla pelle).

Altri effetti indesiderati sono:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- rossore, prurito, gonfiore, dolore /indolenzimento nel punto in cui è stato iniettato il medicinale (reazioni nella sede dell'iniezione)
- segni e sintomi delle alte vie respiratorie come mal di gola, naso che cola, starnuti
- prurito.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- pomfi rossi e pruriginosi o orticaria.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Praluent

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Non tenere Praluent fuori dal frigorifero per più di 24 ore a temperature inferiori a 25°C (non conservare a temperature superiori a 25°C).

Tenere la penna nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare il medicinale se presenta cambiamenti di colore o è torbido o se contiene fiocchi o particelle visibili.

Dopo l'uso gettare la penna in un contenitore resistente alla perforazione. Tenere sempre questo contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere come smaltire il contenitore. Non riciclare il contenitore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Praluent

- Il principio attivo è alirocumab. Ogni penna monouso contiene 75 milligrammi (75 milligrammi per ml) o 150 milligrammi (150 milligrammi per ml) di alirocumab.
- Gli altri componenti sono istidina, saccarosio, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Praluent e contenuto della confezione

Praluent è una soluzione iniettabile limpida da incolore a giallo pallido contenuta in una penna pre-riempita.

Ogni penna pre-riempita con pulsante verde contiene 1 ml di soluzione e somministra una singola dose di 75 milligrammi.

Sono disponibili confezioni da 1, 2 o 6 penne pre-riempite.

Ogni penna pre-riempita con pulsante grigio contiene 1 ml di soluzione e somministra una singola dose di 150 milligrammi.

Sono disponibili confezioni da 1, 2 o 6 penne pre-riempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Parigi
Francia

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

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

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.p.A.
+39 02 393 91

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Praluent 75 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita **Praluent 150 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita**

alirocumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Praluent e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Praluent
3. Come usare Praluent
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Praluent
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Praluent e a cosa serve

Che cos'è Praluent

- Praluent contiene il principio attivo alirocumab.
 - Praluent è un anticorpo monoclonale (un tipo di proteina specializzata, concepita per legarsi a una sostanza bersaglio nell'organismo). Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e si legano ad un'unica altra proteina. Alirocumab si lega a PCSK9.

Come agisce Praluent

Praluent aiuta ad abbassare i livelli di colesterolo "cattivo" (chiamato anche colesterolo "LDL"). Praluent blocca una proteina chiamata PCSK9,

- PCSK9 è una proteina secreta dalle cellule del fegato.
- Il colesterolo "cattivo" viene normalmente rimosso dal sangue legandosi a specifici "recettori" (punti di connessione) presenti nel fegato.
- PCSK9 diminuisce il numero di questi recettori nel fegato, facendo sì che il livello di colesterolo "cattivo" sia più alto di quanto dovrebbe.
- Bloccando PCSK9, Praluent aumenta il numero di recettori disponibili per aiutare a rimuovere il colesterolo "cattivo", abbassandone pertanto i livelli.

A cosa serve Praluent

- Adulti con livelli elevati di colesterolo nel sangue (ipercolesterolemia, familiare eterozigote e non familiare, o dislipidemia mista). E' somministrato:

- insieme ad una statina (un medicinale comunemente utilizzato per trattare il colesterolo alto) o altri medicinali che abbassano il colesterolo, se la dose massima di una statina non abbassa i livelli di colesterolo a sufficienza, oppure
- da solo o insieme ad altri medicinali che abbassano il colesterolo, quando le statine non sono tollerate o non possono essere utilizzate.
- Continui a seguire la dieta per abbassare il colesterolo mentre prende questo medicinale.

2. Cosa deve sapere prima di usare Praluent

Non usi Praluent

- se è allergico ad alirocumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere di tutti i suoi disturbi, comprese eventuali allergie, prima di usare Praluent.

Se sviluppa una reazione allergica grave, interrompa l'uso di Praluent e si rivolga immediatamente al medico. A volte gravi reazioni allergiche come ipersensibilità (difficoltà respiratorie), eczema nummulare (puntini rossastri sulla pelle, talvolta accompagnati da vesciche), e vasculite da ipersensibilità (che è una forma specifica di una reazione di ipersensibilità con sintomi quali diarrea, con un'eruzione cutanea o puntini violacei sulla pelle) si sono verificate negli studi clinici. Per le reazioni allergiche che possono verificarsi durante l'uso di Praluent, veda il paragrafo 4.

Informi il medico se soffre di malattie del fegato o del rene prima di usare questo medicinale, perché Praluent è stato studiato in pochi pazienti affetti da grave malattia renale e non è stato studiato nei pazienti con grave malattia epatica.

Bambini e adolescenti

Praluent non è raccomandato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, perché non c'è esperienza sull'uso del medicinale in questa fascia di età.

Altri medicinali e Praluent

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Praluent non è raccomandato durante la gravidanza o l'allattamento.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che questo medicinale abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

3. Come usare Praluent

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto medicinale iniettare

Il medico le dirà qual è la dose adatta per lei (75 mg o 150 mg). Il medico controllerà i suoi livelli di colesterolo e potrà aggiustare la dose (aumentare o diminuire) durante il trattamento.

Controlli sempre l'etichetta della siringa per accertare di avere il medicinale giusto alla concentrazione giusta.

Quando eseguire l'iniezione

Iniettare Praluent una volta ogni 2 settimane.

Prima dell'iniezione

Legga le istruzioni dettagliate per l'uso nel foglio illustrativo prima di iniettare Praluent.

Dove eseguire l'iniezione

- Legga le istruzioni dettagliate per l'uso nel foglio illustrativo su dove eseguire l'iniezione.

Imparare a usare la siringa pre-riempita

Prima di usare la siringa per la prima volta, il medico, il farmacista o l'infermiere le mostreranno come iniettare Praluent.

- Leggere sempre le **“istruzioni per l'uso”** contenute nella scatola.
- Usare sempre la siringa come descritto nelle **“istruzioni per l'uso”**.

Se usa più Praluent di quanto deve

Se usa più Praluent di quanto deve, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se dimentica di usare Praluent

Se dimentica una dose di Praluent, inietti la dose mancata non appena possibile. Prenda quindi la dose successiva due settimane dopo il giorno in cui ha saltato la dose. Per esempio, se normalmente effettua l'iniezione il martedì a settimane alterne, continui a fare le iniezioni ogni secondo martedì. In questo modo continuerà lo schema originale. Se ha dubbi su quando iniettare Praluent chiami il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Praluent

Non interrompa il trattamento con Praluent senza discutere prima con il medico. Se interrompe il trattamento con Praluent, i livelli di colesterolo potrebbero aumentare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se sviluppa una reazione allergica grave, interrompa l'uso di Praluent e si rivolga immediatamente al medico. A volte si sono verificate gravi reazioni allergiche (possono interessare fino a 1 persona su 1.000) come ipersensibilità (difficoltà respiratorie), eczema nummulare (puntini rossastri sulla pelle, talvolta accompagnati da vesciche), e vasculite da ipersensibilità (che è una forma specifica di una reazione di ipersensibilità con sintomi quali diarrea, con un'eruzione cutanea o puntini violacei sulla pelle).

Altri effetti indesiderati sono:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- rossore, prurito, gonfiore, dolore /indolenzimento nel punto in cui è stato iniettato il medicinale (reazioni nella sede dell'iniezione)
- segni e sintomi delle alte vie respiratorie come mal di gola, naso che cola, starnuti
- prurito.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- pomfi rossi e pruriginosi o orticaria

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Praluent

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Non tenere Praluent fuori dal frigorifero per più di 24 ore a temperature inferiori a 25°C (non conservare a temperature superiori a 25°C).

Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare il medicinale se presenta cambiamenti di colore o è torbido o se contiene fiocchi o particelle visibili.

Dopo l'uso gettare la siringa in un contenitore resistente alla perforazione. Tenere sempre questo contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere come smaltire il contenitore. Non riciclare il contenitore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Praluent

- Il principio attivo è alirocumab. Ogni siringa monouso contiene 75 milligrammi (75 milligrammi per ml) o 150 milligrammi (150 milligrammi per ml) di alirocumab.
- Gli altri componenti sono istidina, saccarosio, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Praluent e contenuto della confezione

Praluent è una soluzione iniettabile limpida da incolore a giallo pallido contenuta in una siringa pre-riempita.

Ogni siringa pre-riempita con stantuffo verde contiene 1 ml di soluzione e somministra una singola dose di 75 milligrammi.

Le siringhe pre-riempite sono disponibili in confezioni da 1, 2 o 6 pezzi.

Ogni siringa pre-riempita con stantuffo grigio contiene 1 ml di soluzione e somministra una singola dose di 150 milligrammi.

Le siringhe pre-riempite sono disponibili in confezioni da 1, 2 o 6 pezzi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Parigi
Francia

Produttore

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 Le Trait
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

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

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.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

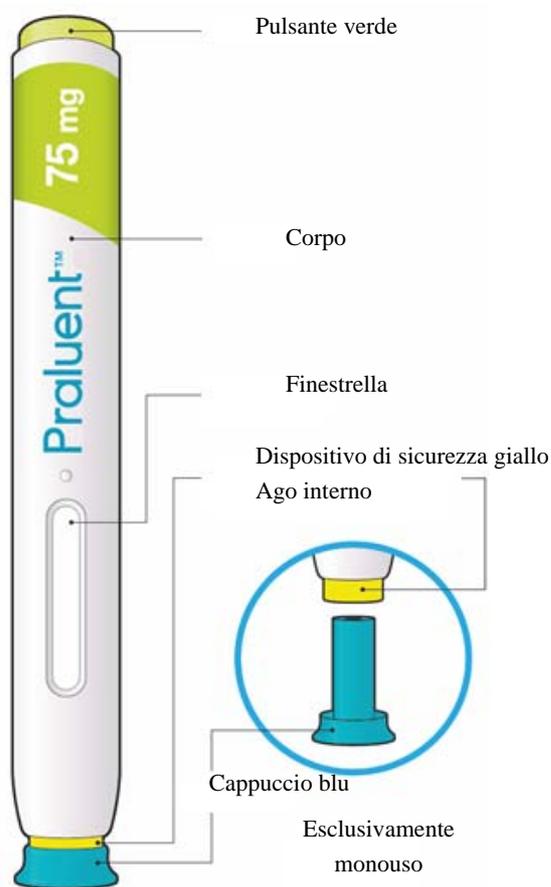
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Praluent 75 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita alirocumab

Istruzioni per l'uso

Le parti della penna Praluent sono illustrate in questa immagine.



Informazioni importanti

- Il dispositivo è una penna pre-riempita monouso. Contiene 75 mg di Praluent (alirocumab) in 1 ml.
- Il medicinale viene iniettato sottocute; può essere auto-somministrato o somministrato da qualcun altro (persona che si prende cura del paziente).
- Questa penna può essere usata per un'unica iniezione e deve essere gettata dopo l'uso.

Cosa fare

- ✓ Tenere la penna Praluent fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- ✓ Leggere attentamente tutte le istruzioni prima di usare la penna Praluent.
- ✓ Seguire le istruzioni ogni volta che si usa una penna Praluent.
- ✓ Conservare le penne non utilizzate in frigorifero a 2°C — 8°C. Per maggiori informazioni sulle condizioni di conservazione vedere il foglio illustrativo separato di Praluent.

Cosa non fare

- ✗ Non toccare il dispositivo di sicurezza giallo.
- ✗ Non usare la penna se è caduta o è danneggiata.
- ✗ Non usare la penna se il cappuccio blu è assente o non è attaccato saldamente.
- ✗ Non riutilizzare una penna.
- ✗ Non agitare la penna.

- ✗ Non congelare la penna.
- ✗ Non esporre la penna alla luce solare diretta.

Conservi questo foglio. Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere oppure chiami il numero di Sanofi indicato nel foglio illustrativo.

FASE A: Preparazione all'iniezione

Prima di iniziare sono necessari i seguenti materiali:

- la penna Praluent
- salviettine imbevute di alcol
- un batuffolo di cotone o una garza
- un contenitore resistente alla perforazione (vedere Fase B, 8).

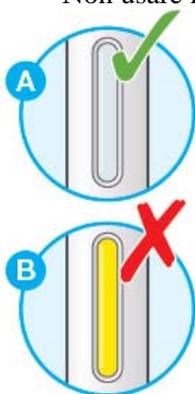
① Esaminare l'etichetta della penna.

- Controllare di avere il prodotto giusto e la dose giusta.
- Controllare la data di scadenza: non usare il medicinale se tale data è stata superata.



② Esaminare la finestrella.

- Controllare che il liquido sia limpido, da incolore a giallo pallido e privo di particelle - in caso contrario non usarlo (vedere la figura A).
- È possibile che sia presente una bollicina d'aria. È normale.
- Non usare la penna se la finestrella appare completamente gialla (vedere figura B).



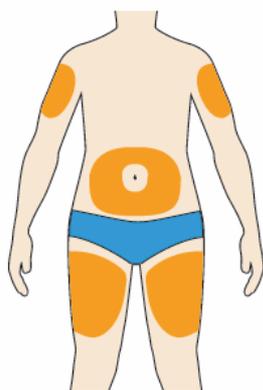
③ Lasciare riscaldare la penna a temperatura ambiente per 30-40 minuti.

- Non riscaldare la penna, lasciarla riscaldare da sola.
- Usare la penna il prima possibile dopo che si è riscaldata.
- Non rimettere la penna in frigorifero.

④ Preparare il sito di iniezione.

- Lavare le mani con acqua e sapone e asciugarle con un asciugamano.

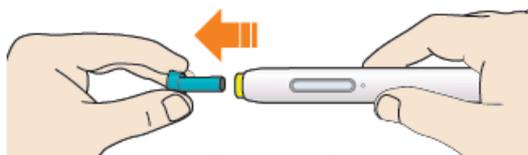
- È possibile eseguire l'iniezione:
 - nella coscia
 - nella pancia (ad eccezione dell'area di 5 cm immediatamente attorno all'ombelico)
 - nel lato esterno della parte superiore del braccio (vedere l'illustrazione).
- L'iniezione può essere somministrata in piedi o seduti.
- Pulire la pelle del sito di iniezione con una salviettina imbevuta di alcol.
- Non iniettare in zone in cui la pelle è sensibile, indurita, arrossata o calda.
- Non iniettare in aree adiacenti a una vena visibile.
- Utilizzare un punto diverso ogni volta che si fa l'iniezione.
- Non iniettare Praluent con altri medicinali iniettabili nello stesso punto



FASE B: Come eseguire l'iniezione

①Dopo aver completato tutti i punti della “Fase A: Preparazione all'iniezione”, togliere il cappuccio blu

- Togliere il cappuccio solo quando si è pronti a eseguire l'iniezione.
- Non rimettere il cappuccio.



Cappuccio blu

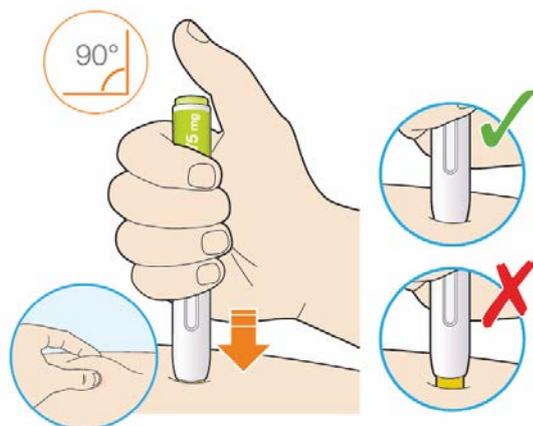
②Tenere la penna Praluent in questo modo.

- Non toccare il dispositivo di sicurezza giallo.
- Assicurarsi di essere in grado di vedere la finestrella.



③ Premere il dispositivo di sicurezza giallo sulla pelle a un'angolazione di circa 90°.

- Premere e tenere saldamente la penna contro la pelle fino a quando il dispositivo di sicurezza giallo non è più visibile. La penna non funziona se il dispositivo di sicurezza giallo non è premuto completamente.
- Se necessario, pizzicare la pelle per tenere fermo il sito di iniezione.



④ Premere e rilasciare immediatamente il pulsante verde con il pollice.

- Si udrà un clic. L'iniezione è ora iniziata.
- La finestrella inizierà a diventare gialla.



⑤ Continuare a tenere la penna contro la pelle dopo aver rilasciato il pulsante.

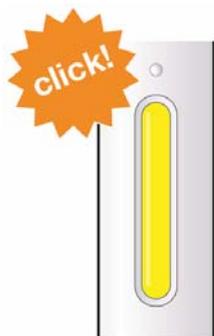
- L'iniezione potrebbe richiedere fino a 20 secondi.



⑥ Prima di rimuovere la penna controllare che la finestrella sia diventata gialla.

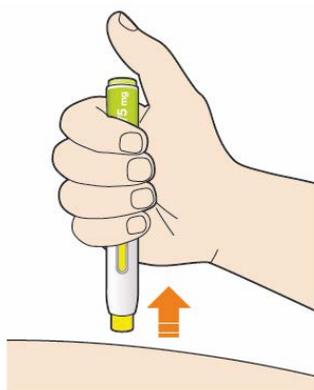
- Rimuovere la penna solo dopo che la finestrella è diventata gialla.

- L'iniezione è completa quando la finestrella è diventata completamente gialla; è possibile udire un secondo clic.
- Se la finestrella non diventa completamente gialla, chiamare Sanofi per assistenza. Non somministrare una seconda iniezione senza consultare prima il medico, il farmacista o l'infermiere.



⑦ Allontanare la penna dalla pelle.

- Non strofinare la pelle dopo l'iniezione.
- Se si osserva del sangue, premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito fino a quando il sanguinamento si interrompe.



⑧ Gettare penna e cappuccio

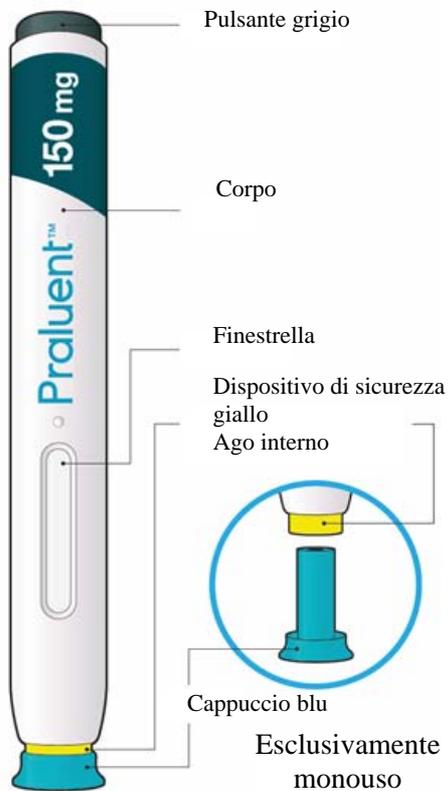
- Non rimettere il cappuccio blu.
- Gettare penna e cappuccio in un contenitore resistente alla perforazione immediatamente dopo l'uso.
- Chiedere al medico, al farmacista o all'infermiere come smaltire il contenitore.
- Tenere sempre il contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.



Praluent 150 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita alirocumab

Istruzioni per l'uso

Le parti della penna Praluent sono illustrate in questa immagine.



Informazioni importanti

- Il dispositivo è una penna pre-riempita monouso. Contiene 150 mg di Praluent (alirocumab) in 1 ml.
- Il medicinale viene iniettato sottocute; può essere auto-somministrato o somministrato da qualcun altro (persona che si prende cura del paziente).
- Questa penna può essere usata per un'unica iniezione e deve essere gettata dopo l'uso.

Cosa fare

- ✓ Tenere la penna Praluent fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- ✓ Leggere attentamente tutte le istruzioni prima di usare la penna Praluent.
- ✓ Seguire le istruzioni ogni volta che si usa una penna Praluent.
- ✓ Conservare le penne non utilizzate in frigorifero a 2°C - 8°C. Per maggiori informazioni sulle condizioni di conservazione vedere il foglio illustrativo separato di Praluent.

Cosa non fare

- ✗ Non toccare il dispositivo di sicurezza giallo.
- ✗ Non usare la penna se è caduta o è danneggiata.
- ✗ Non usare la penna se il cappuccio blu è assente o non è attaccato saldamente.
- ✗ Non riutilizzare una penna.
- ✗ Non agitare la penna.
- ✗ Non congelare la penna.
- ✗ Non esporre la penna alla luce solare diretta.

Conservi questo foglio. Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere oppure chiami il numero di Sanofi indicato nel foglio illustrativo.

FASE A: Preparazione all'iniezione

Prima di iniziare sono necessari i seguenti materiali:

- la penna Praluent
- salviettine imbevute di alcol
- un batuffolo di cotone o una garza
- un contenitore resistente alla perforazione (vedere Fase B, 8).

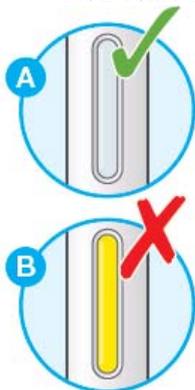
① Esaminare l'etichetta della penna.

- Controllare di avere il prodotto giusto e la dose giusta.
- Controllare la data di scadenza: non usare il medicinale se tale data è stata superata.



② Esaminare la finestrella.

- Controllare che il liquido sia limpido, da incolore a giallo pallido e privo di particelle- in caso contrario non usarlo (vedere la figura A).
- È possibile che sia presente una bollicina d'aria. È normale.
- Non usare la penna se la finestrella appare completamente gialla (vedere figura B).



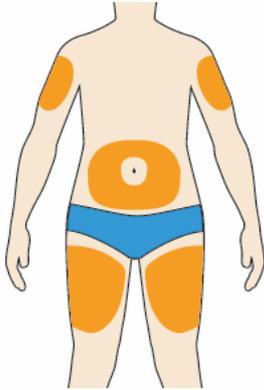
③ Lasciare riscaldare la penna a temperatura ambiente per 30-40 minuti.

- Non riscaldare la penna, lasciarla riscaldare da sola.
- Usare la penna il prima possibile dopo che si è riscaldata.
- Non rimettere la penna in frigorifero.

④ Preparare il sito di iniezione.

- Lavare le mani con acqua e sapone e asciugarle con un asciugamano.
- È possibile eseguire l'iniezione:
 - nella coscia

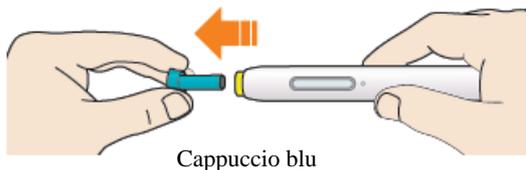
- nella pancia (ad eccezione dell'area di 5 cm immediatamente attorno all'ombelico)
- nel lato esterno della parte superiore del braccio
(vedere l'illustrazione).
- L'iniezione può essere somministrata in piedi o seduti.
- Pulire la pelle del sito di iniezione con una salviettina imbevuta di alcol.
- Non iniettare in zone in cui la pelle è sensibile, indurita, arrossata o calda.
- Non iniettare in aree adiacenti a una vena visibile.
- Utilizzare un punto diverso ogni volta che si fa l'iniezione
- Non iniettare Praluent con altri medicinali iniettabili nello stesso punto.



FASE B: Come eseguire l'iniezione

①Dopo aver completato tutti i punti della “Fase A: Preparazione all'iniezione”, togliere il cappuccio blu

- Togliere il cappuccio solo quando si è pronti a eseguire l'iniezione.
- Non rimettere il cappuccio blu.



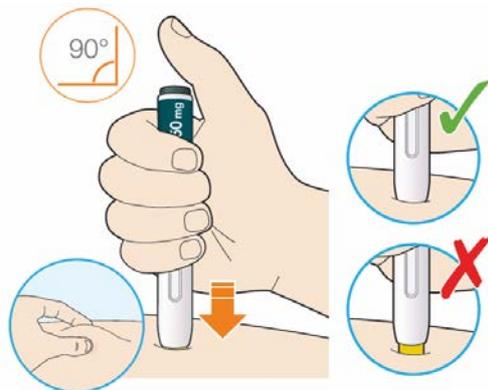
②Tenere la penna Praluent in questo modo.

- Non toccare il dispositivo di sicurezza giallo.
- Assicurarsi di essere in grado di vedere la finestrella.



③ Premere il dispositivo di sicurezza giallo sulla la pelle a un'angolazione di circa 90°.

- Premere e tenere saldamente la penna contro la pelle fino a quando il dispositivo di sicurezza giallo non è più visibile. La penna non funziona se il dispositivo di sicurezza giallo non è premuto completamente.
- Se necessario, pizzicare la pelle per tenere fermo il sito di iniezione.



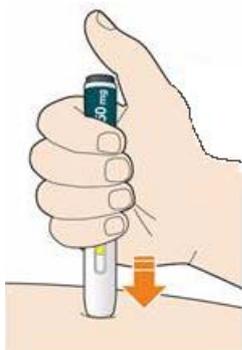
④ Premere e rilasciare immediatamente il pulsante grigio con il pollice.

- Si udrà un clic. L'iniezione è ora iniziata.
- La finestrella inizierà a diventare gialla.



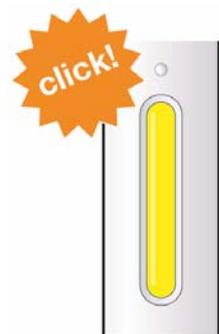
⑤ Continuare a tenere la penna contro la pelle dopo aver rilasciato il pulsante.

- L'iniezione potrebbe richiedere fino a 20 secondi.



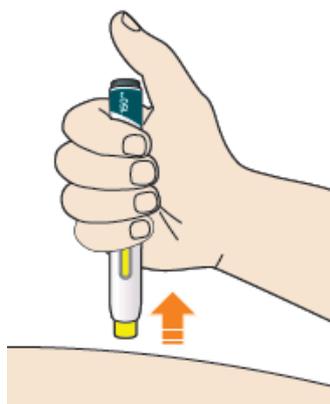
⑥ Prima di rimuovere la penna controllare che la finestrella sia diventata gialla.

- Rimuovere la penna solo dopo che la finestrella è diventata gialla.
- L'iniezione è completa quando la finestrella è diventata completamente gialla; è possibile udire un secondo clic.
- Se la finestrella non diventa completamente gialla, chiamare Sanofi per assistenza. Non somministrare una seconda iniezione senza consultare prima il medico, il farmacista o l'infermiere.



⑦ Allontanare la penna dalla pelle.

- Non strofinare la pelle dopo l'iniezione.
- Se si osserva del sangue, premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito fino a quando il sanguinamento si interrompe.



⑧ Gettare penna e cappuccio

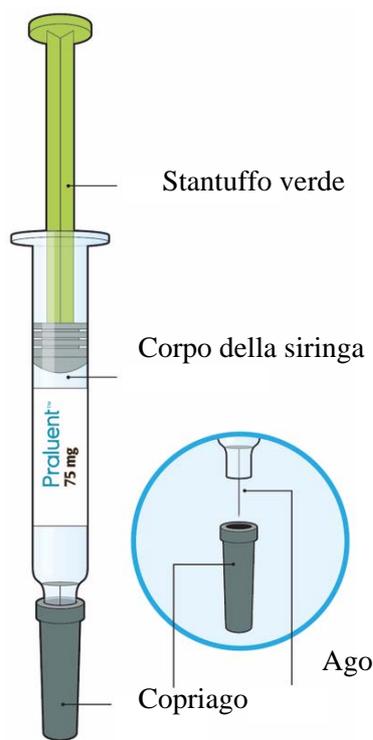
- Non rimettere il cappuccio blu.
- Gettare penna e cappuccio in un contenitore resistente alla perforazione immediatamente dopo l'uso.
- Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere come smaltire il contenitore.
- Tenere sempre questo contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.



Praluent 75 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita alirocumab

Istruzioni per l'uso

Le parti della siringa Praluent sono illustrate in questa immagine.



Informazioni importanti

- Il dispositivo è una siringa pre-riempita monouso. Contiene 75 mg di Praluent (alirocumab) in 1 ml.
- La siringa Praluent contiene il medicinale prescritto dal medico.
- Il medicinale viene iniettato sottocute; può essere auto-somministrato o somministrato da qualcun altro (persona che si prende cura del paziente).
- Questa siringa può essere usata per un'unica iniezione e deve essere gettata dopo l'uso.

Cosa fare

- ✓ Tenere la siringa Praluent fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- ✓ Leggere attentamente tutte le istruzioni prima di usare la siringa Praluent.
- ✓ Seguire le istruzioni ogni volta che si usa una siringa Praluent.
- ✓ Conservare le siringhe non utilizzate in frigorifero a 2°C – 8°C. Per maggiori informazioni sulle condizioni di conservazione vedere il foglio illustrativo separato di Praluent.

Cosa non fare

- ✗ Non toccare l'ago.
- ✗ Non usare la siringa se è caduta o è danneggiata.
- ✗ Non usare la siringa se il copriago grigio è assente o non è attaccato saldamente.
- ✗ Non riutilizzare una siringa.
- ✗ Non agitare la siringa.
- ✗ Non congelare la siringa.
- ✗ Non esporre la siringa alla luce solare diretta.

Conservi questo foglio. Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere oppure chiami il numero di Sanofi indicato nel foglio illustrativo.

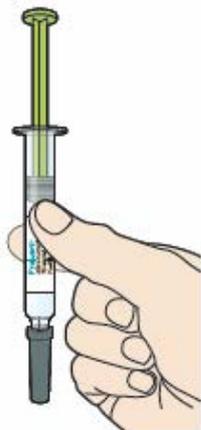
FASE A: Preparazione all'iniezione

Prima di iniziare sono necessari i seguenti materiali:

- la siringa Praluent
- salviettine imbevute di alcol
- un batuffolo di cotone o una garza
- un contenitore resistente alla perforazione (vedere Fase B, 6).

① Prima di iniziare.

- Estrarre la siringa dalla confezione tenendola per il corpo.



② Esaminare l'etichetta della siringa.

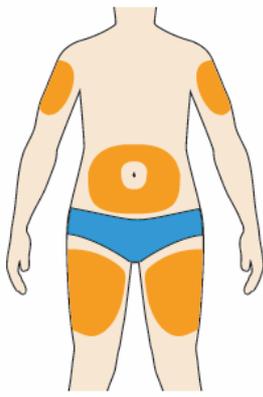
- Controllare di avere il prodotto giusto e la dose giusta (stantuffo verde per 75 mg/ml).
- Controllare la data di scadenza: non usare il medicinale se tale data è stata superata.
- Controllare che il liquido sia limpido, da incolore a giallo pallido e privo di particelle - in caso contrario non usarlo.
- Controllare che la siringa non sia aperta o danneggiata.

③ Lasciare riscaldare la siringa a temperatura ambiente per 30-40 minuti.

- Non riscaldare la siringa, lasciarla riscaldare da sola.
- Usare la siringa il prima possibile dopo che si è riscaldata.
- Non rimettere la siringa in frigorifero.

④ Preparare il sito di iniezione.

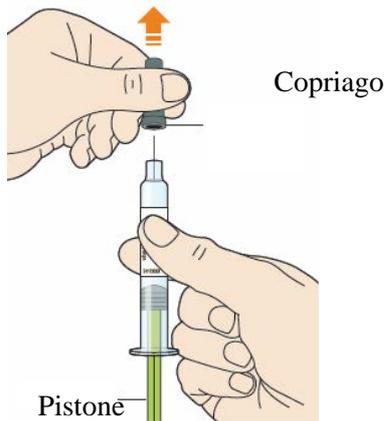
- Lavare le mani con acqua e sapone e asciugarle con un asciugamano.
- È possibile eseguire l'iniezione:
 - nella coscia
 - nella pancia (ad eccezione dell'area di 5 cm immediatamente attorno all'ombelico)
 - nella parte superiore del braccio(vedere l'illustrazione).
- L'iniezione può essere somministrata in piedi o seduti.
- Pulire la pelle del sito di iniezione con una salviettina imbevuta di alcol.
- Non iniettare in zone in cui la pelle è sensibile, indurita, arrossata o calda.
- Non iniettare in aree adiacenti a una vena visibile.
- Utilizzare un punto diverso ogni volta che si fa l'iniezione
- Non iniettare Praluent con altri medicinali iniettabili nello stesso punto.



FASE B: Come eseguire l'iniezione

① **Dopo aver completato tutti i punti della “Fase A: Preparazione all'iniezione”, togliere il copriago.**

- Togliere il copriago solo quando si è pronti a eseguire l'iniezione.
- Tenere la siringa al centro del corpo, con l'ago rivolto lontano da sé stessi.
- Tenere la mano lontana dallo stantuffo.
- Possono essere presenti delle bollicine d'aria. Ciò è normale. Non eliminare eventuali bollicine d'aria presenti nella siringa prima dell'iniezione.
- Non rimettere il copriago grigio.



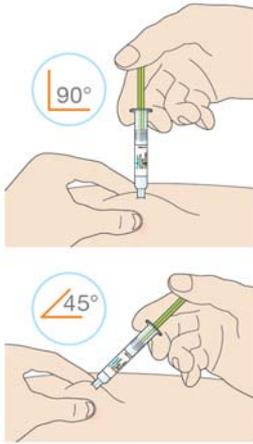
② **Se necessario, pizzicare la pelle.**

- Usare il pollice e l'indice per afferrare una piega di pelle nel sito di iniezione.
- Tenere la pelle in questo modo per l'intera durata dell'iniezione.



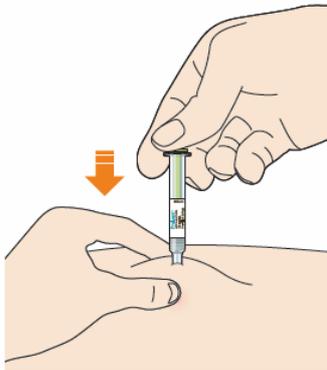
③ **Inserire l'ago nella piega di pelle con un movimento rapido e deciso.**

- Usare un'angolazione di 90° se si riescono a pizzicare 5 cm di pelle.
- Usare un'angolazione di 45° se si riescono a pizzicare solo 2 cm di pelle.



④ Premere lo stantuffo.

- Iniettare tutta la soluzione premendo lo stantuffo lentamente e uniformemente.



⑤ Prima di estrarre l'ago, controllare che la siringa sia vuota.

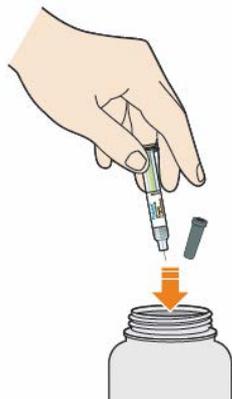
- Non rimuovere la siringa prima che sia completamente vuota.
- Estrarre l'ago dalla pelle con la stessa angolazione con cui è stato inserito.
- Non strofinare la pelle dopo l'iniezione.
- Se si osserva del sangue, premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito fino a quando il sanguinamento si interrompe.



⑥ Gettare siringa e copriago.

- Non rimettere il copriago grigio.
- Non riutilizzare la siringa.

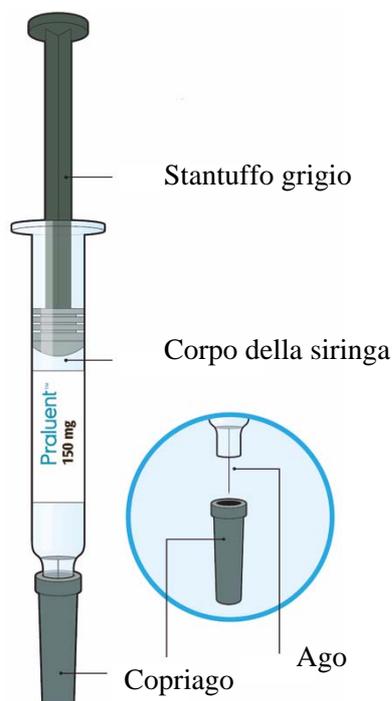
- Gettare siringa e copriago in un contenitore resistente alla perforazione immediatamente dopo l'uso.
- Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere come smaltire il contenitore.
- Tenere sempre questo contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.



Praluent 150 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita alirocumab

Istruzioni per l'uso

Le parti della siringa Praluent sono illustrate in questa immagine.



Informazioni importanti

- Il dispositivo è una siringa pre-riempita monouso. Contiene 150 mg di Praluent (alirocumab) in 1 ml.
- La siringa Praluent contiene il medicinale prescritto dal medico.
- Il medicinale viene iniettato sottocute; può essere auto-somministrato o somministrato da qualcun altro (persona che si prende cura del paziente).
- Questa siringa può essere usata per un'unica iniezione e deve essere gettata dopo l'uso.

Cosa fare

- ✓ Tenere la siringa Praluent fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- ✓ Leggere attentamente tutte le istruzioni prima di usare la siringa Praluent.
- ✓ Seguire le istruzioni ogni volta che si usa una siringa Praluent.
- ✓ Conservare le siringhe non utilizzate in frigorifero a 2°C – 8°C. Per maggiori informazioni sulle condizioni di conservazione vedere il foglio illustrativo separato di Praluent.

Cosa non fare

- ✗ Non toccare l'ago.
- ✗ Non usare la siringa se è caduta o è danneggiata.
- ✗ Non usare la siringa se il copriago grigio è assente o non è attaccato saldamente.
- ✗ Non riutilizzare una siringa.
- ✗ Non agitare la siringa.
- ✗ Non congelare la siringa.
- ✗ Non esporre la siringa alla luce solare diretta.

Conservi questo foglio. Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere oppure chiami il numero di Sanofi indicato nel foglio illustrativo.

FASE A: Preparazione all'iniezione

Prima di iniziare sono necessari i seguenti materiali:

- la siringa Praluent
- salviettine imbevute di alcol
- un batuffolo di cotone o una garza
- un contenitore resistente alla perforazione (vedere Fase B, 6).

① Prima di iniziare.

- Estrarre la siringa dalla confezione tenendola per il corpo.



② Esaminare l'etichetta della siringa.

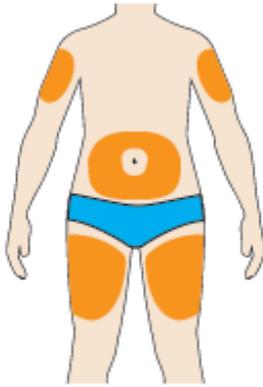
- Controllare di avere il prodotto giusto e la dose giusta (stantuffo grigio per 150 mg/ml).
- Controllare la data di scadenza: non usare il medicinale se tale data è stata superata.
- Controllare che il liquido sia limpido, da incolore a giallo pallido e privo di particelle - in caso contrario non usarlo.
- Controllare che la siringa non sia aperta o danneggiata.

③ Lasciare riscaldare la siringa a temperatura ambiente per 30-40 minuti.

- Non riscaldare la siringa, lasciarla riscaldare da sola.
- Usare la siringa il prima possibile dopo che si è riscaldata.
- Non rimettere la siringa in frigorifero.

④ Preparare il sito di iniezione.

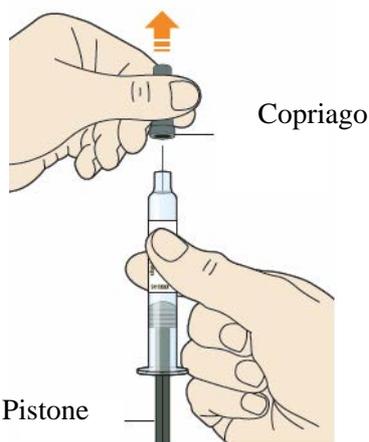
- Lavare le mani con acqua e sapone e asciugarle con un asciugamano.
- È possibile eseguire l'iniezione:
 - nella coscia
 - nella pancia (ad eccezione dell'area di 5 cm immediatamente attorno all'ombelico)
 - nella parte superiore del braccio (vedere l'illustrazione).
- L'iniezione può essere somministrata in piedi o seduti.
- Pulire la pelle del sito di iniezione con una salviettina imbevuta di alcol.
- Non iniettare in zone in cui la pelle è sensibile, indurita, arrossata o calda.
- Non iniettare in aree adiacenti a una vena visibile.
- Utilizzare un punto diverso ogni volta che si fa l'iniezione
- Non iniettare Praluent con altri medicinali iniettabili nello stesso punto.



FASE B: Come eseguire l'iniezione

① Dopo aver completato tutti i punti della “Fase A: Preparazione all'iniezione”, togliere il copriago.

- Togliere il copriago solo quando si è pronti a eseguire l'iniezione.
- Tenere la siringa al centro del corpo, con l'ago rivolto lontano da sé stessi.
- Tenere la mano lontana dallo stantuffo.
- Possono essere presenti delle bollicine d'aria. Ciò è normale. Non eliminare eventuali bollicine d'aria presenti nella siringa prima dell'iniezione.
- Non rimettere il copriago grigio.



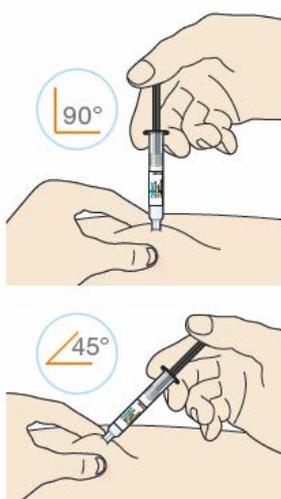
② Se necessario, pizzicare la pelle.

- Usare il pollice e l'indice per afferrare una piega di pelle nel sito di iniezione.
- Tenere la pelle in questo modo per l'intera durata dell'iniezione.



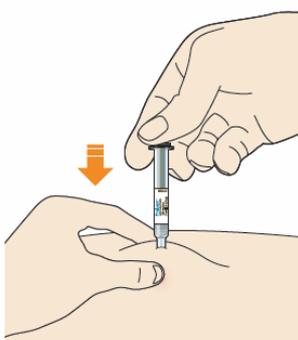
③ Inserire l'ago nella piega di pelle con un movimento rapido e deciso.

- Usare un'angolazione di 90° se si riescono a pizzicare 5 cm di pelle.
- Usare un'angolazione di 45° se si riescono a pizzicare solo 2 cm di pelle.



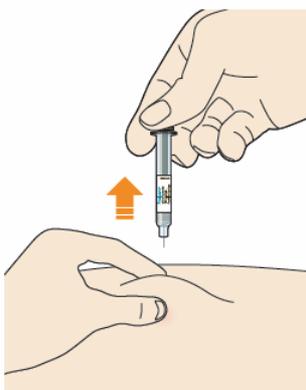
④ Premere lo stantuffo.

- Iniettare tutta la soluzione premendo lo stantuffo lentamente e uniformemente.



⑤ Prima di estrarre l'ago, controllare che la siringa sia vuota.

- Non rimuovere la siringa prima che sia completamente vuota.
- Estrarre l'ago dalla pelle con la stessa angolazione con cui è stato inserito.
- Non strofinare la pelle dopo l'iniezione.
- Se si osserva del sangue, premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito fino a quando il sanguinamento si interrompe.



⑥ Gettare siringa e copriago.

- Non rimettere il copriago grigio.
- Non riutilizzare la siringa.

- Gettare siringa e copriago in un contenitore resistente alla perforazione immediatamente dopo l'uso.
- Chieda al medico, al farmacista o all'infermiere come smaltire il contenitore.
- Tenere sempre questo contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

