

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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
Praluent 300 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Praluent 75 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

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

Praluent 75 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

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

Praluent 150 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

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

Praluent 150 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

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

Praluent 300 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

Ogni penna pre-riempita monouso contiene 300 mg di alirocumab in 2 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.

pH: 5,7 - 6,3

Osmolalità:

Praluent 75 mg soluzione iniettabile
293-439 mOsm/kg

Praluent 150 mg soluzione iniettabile
383-434 mOsm/kg

Praluent 300 mg soluzione iniettabile
383-434 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista

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.

Malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata

Praluent è indicato negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:

- in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti oppure,
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso delle statine è controindicato.

Per i risultati dello studio relativi agli effetti su C-LDL, eventi cardiovascolari e popolazioni studiate, vedere il paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La dose iniziale abituale di alirocumab 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 somministrata per via sottocutanea di 150 mg una volta ogni 2 settimane o di 300 mg una volta ogni 4 settimane (mensile).

La dose di alirocumab 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 4-8 settimane dopo l'inizio del trattamento o dopo la sua modifica e la dose può essere aggiustata (aumento o riduzione) di conseguenza.

Se è necessaria un'ulteriore riduzione di C-LDL in pazienti trattati con 75 mg una volta ogni 2 settimane o con 300 mg una volta ogni 4 settimane (mensile) il dosaggio può essere modificato fino ad un dosaggio massimo di 150 mg una volta ogni 2 settimane.

Se viene dimenticata una dose, il paziente deve effettuare l'iniezione il prima possibile e riprendere quindi il trattamento come precedentemente stabilito.

Popolazioni particolari

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 (vedere paragrafo 5.2).

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 nei pazienti in base al peso.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Praluent nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Alirocumab non è stato studiato in pazienti pediatrici di età inferiore a 8 anni.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo

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

Ogni penna pre-riempita o siringa pre-riempita è esclusivamente monouso.

Per somministrare la dose di 300 mg, devono essere praticate o un'iniezione di 300 mg o due iniezioni di 150 mg consecutive in due differenti siti d'iniezione.

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

Alirocumab 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.

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

Il paziente può iniettarsi alirocumab da solo o alirocumab 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 o della somministrazione del medicinale

La soluzione deve essere lasciata riscaldare a temperatura ambiente prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

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

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

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). Nella fase post-marketing è stato segnalato angioedema. Se compaiono segni o sintomi di reazioni allergiche gravi, il trattamento con alirocumab deve essere interrotto e deve essere avviato un opportuno trattamento sintomatico (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Negli studi clinici i pazienti con compromissione renale severa (definita come $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) sono poco rappresentati (vedere paragrafo 5.2). Alirocumab 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). Alirocumab 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 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

Non sono disponibili dati relativi all'uso di Praluent in donne in gravidanza. 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 utilizzata nell'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 durante il periodo del colostro. Per il successivo periodo di allattamento, si prevede una bassa esposizione al farmaco.

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

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, alle dosi raccomandate sono reazioni locali nel sito d'iniezione (6,1%), segni e sintomi delle alte vie respiratorie (2,0%), e prurito (1,1%). Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento nei pazienti trattati con alirocumab erano reazioni locali nel sito d'iniezione.

Il profilo di sicurezza dell'ODYSSEY OUTCOMES è stato allineato con il profilo globale di sicurezza descritto negli studi clinici controllati di fase 3.

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 seguenti reazioni avverse sono state segnalate in pazienti trattati con alirocumab negli studi controllati aggregati e/o uso post-marketing (vedere Tabella 1).

Le frequenze per tutte le reazioni avverse identificate in studi clinici sono state calcolate sulla base dell'incidenza negli studi clinici di fase 3 aggregati. 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).

La frequenza delle reazioni avverse segnalate durante l'uso post-marketing non può essere determinata poiché derivano da segnalazioni spontanee. Di conseguenza la frequenza di queste reazioni avverse è classificata come "non nota".

Tabella 1 – Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità, vasculite da ipersensibilità	

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Raro	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Segni e sintomi delle alte vie respiratorie*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Orticaria, eczema nummulare	Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nel sito d'iniezione**		Sindrome simil-influenzale

* 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). Nello studio sugli outcomes cardiovascolari (ODYSSEY OUTCOMES) le reazioni nel sito di iniezione si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con alirocumab, che in quelli trattati con placebo (3,8% alirocumab verso 2,1% placebo).

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). Nello studio sugli outcomes cardiovascolari (ODYSSEY OUTCOMES), le reazioni allergiche generali erano simili sia nei pazienti trattati con alirocumab che in quelli trattati con placebo (7,9% alirocumab, 7,8% placebo). Nessuna differenza è stata riscontrata nell'incidenza del prurito.

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 di fase 3 sull'ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista, 1.158 pazienti (34,7%) trattati con alirocumab avevano un'età ≥ 65 anni e 241 pazienti (7,2%) trattati con alirocumab avevano un'età ≥ 75 anni. Nello studio controllato sugli outcomes cardiovascolari, 2.025 pazienti (26,5%) trattati con alirocumab avevano un'età ≥ 65 anni e 493 pazienti (5,2%) trattati con alirocumab avevano un'età ≥ 75 anni. Non sono state osservate differenze significative nella sicurezza e nell'efficacia all'aumentare dell'età.

Popolazione pediatrica

L'esperienza di alirocumab in pazienti pediatriche è limitata a 18 pazienti di età compresa tra 8 e 17 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH *homozygous familial hypercholesterolaemia*). Nessun nuovo evento avverso è stato osservato rispetto al profilo di sicurezza già noto degli adulti.

Studio sulla somministrazione effettuata ogni 4 settimane

Il profilo di sicurezza di pazienti trattati con un regime posologico di 300 mg una volta ogni 4 settimane (mensile), era simile al profilo di sicurezza del programma di studi clinici con regime posologico di due settimane, ad eccezione di un tasso più alto di reazioni locali nel sito di iniezione.

Le reazioni locali nel sito di iniezione sono state riportate nel complesso con una frequenza del 16,6% nel gruppo di trattamento con alirocumab 300 mg una volta ogni 4 settimane e del 7,9% nel gruppo placebo. I pazienti nel gruppo alirocumab 300 ogni 4 settimane hanno ricevuto alternativamente iniezioni di placebo per mantenere in cieco la frequenza dell'iniezione. Escludendo le reazioni locali nel sito d'iniezione (ISR), che si sono verificate dopo queste iniezioni di placebo, la frequenza delle ISR era del 11,8%. Il tasso di abbandono dovuto alle reazioni locali nel sito d'iniezione era dello 0,7% nel gruppo di trattamento 300 mg una volta ogni 4 settimane e dello 0% nel gruppo placebo.

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

In tutti gli studi clinici la terapia ipolipemizzante di fondo non poteva essere modificata in accordo con il disegno dello studio. La percentuale dei pazienti che hanno raggiunto valori di C-LDL < 25 mg/dl (<0,65 mmol/l) dipendeva sia dai livelli basali di C-LDL sia dalla dose di alirocumab.

In un'analisi aggregata di studi controllati che ha impiegato una dose di partenza di 75 mg ogni due settimane e in cui la dose era aumentata a 150 mg ogni due settimane se il C-LDL del paziente non era < 70 mg/dl o < 100 mg/dl (1,81 mmol/l o 2,59 mmol/l), il 29,3% dei pazienti con C-LDL al basale < 100 mg/dl e il 5% dei pazienti con C-LDL al basale \geq 100 mg/dl trattati con alirocumab ha avuto due valori consecutivi di C-LDL < 25 mg/dl (<0,65 mmol/l). Nello studio ODYSSEY OUTCOMES, in cui la dose di partenza di alirocumab era 75 mg ogni due settimane e la dose era aumentata a 150 mg ogni due settimane se il C-LDL del paziente non era <50 mg/dl (1,29 mmol/l), il 54,8% dei pazienti con C-LDL < 100 mg/dl al basale e il 24,2% dei pazienti con C-LDL \geq 100 mg/dl al basale hanno avuto due valori consecutivi di C-LDL <25 mg /dl (<0,65 mmol/l) durante il periodo di trattamento con alirocumab.

Sebbene negli studi con alirocumab non siano state identificate conseguenze avverse di un C-LDL molto basso, gli effetti a lungo termine di livelli molto bassi di C-LDL prolungati non sono noti.

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

Nello studio ODYSSEY OUTCOMES, la presenza di anticorpi anti-farmaco (ADA) dopo l'inizio del trattamento è stata rilevata nel 5,5% dei pazienti trattati con alirocumab 75 mg e/o 150 mg ogni 2 settimane rispetto all'1,6% dei pazienti trattati con placebo; la maggior parte di queste risposte sono state transitorie. Risposte ADA persistenti sono state osservate nello 0,7% dei pazienti trattati con alirocumab e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo. Risposte degli anticorpi neutralizzanti (neutralising antibodies, NAb) sono state osservate nello 0,5% dei pazienti trattati con alirocumab e in <0,1% dei pazienti trattati con placebo.

Le risposte anticorpali con anticorpi anti-farmaco, inclusi i NAb, erano a basso titolo e non sembravano avere un impatto clinicamente significativo sull'efficacia e sulla sicurezza di alirocumab, ad eccezione di un tasso più alto di reazioni al sito di iniezione nei pazienti con ADA indotti dal trattamento, a confronto con i pazienti ADA-negativi (7,5% verso 3,6%). Le conseguenze a lungo termine di un trattamento continuato con alirocumab in presenza di ADA non sono note. In un pool di dieci studi aggregati controllati verso placebo e verso farmaco attivo in pazienti trattati con alirocumab 75 mg e/o 150 mg ogni due settimane così come in uno studio separato di pazienti trattati con alirocumab 75 mg ogni due settimane o con 300 mg ogni 4 settimane (inclusi alcuni pazienti con aggiustamento della dose a 150 mg ogni due settimane), l'incidenza di rilevazione di ADA e NAb era simile ai risultati ottenuti dallo studio ODYSSEY OUTCOMES descritto sopra.

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

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio di alirocumab. 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: sostanze modificatrici dei lipidi, altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10AX14

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 acquisizione 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 acquisizione 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 acquisizione 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 nell'ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista

Riepilogo del programma delle sperimentazioni cliniche di fase 3-regime di trattamento 75 mg e/o 150 mg ogni 2 settimane

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 (familiare 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 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 2 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 due anni). 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% dopo l'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)

Nelle analisi pre-specificate degli studi di fase 3 aggregati, gli eventi CV emergenti dal trattamento confermati mediante giudizio a posteriori, 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 riportati 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). Gli eventi avversi cardiovascolari maggiori ("MACE-plus", cioè morte per malattia coronarica, infarto del miocardio, ictus ischemico e angina instabile che richiede ricovero) confermati mediante giudizio a posteriori, 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 giudizio a posteriori 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-plus confermati mediante e giudizio a posteriori e 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-plus, 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 (≥ 181 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 regime di trattamento 75 mg e/o 150 mg ogni 2 settimane

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	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)

mg/dl (mmol/l)								
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/L); ^e -90,8 mg/dl (-2,35 mmol/L); ^f -50,3 mg/dl (-1,30 mmol/L); ^g -55,4 mg/dl (1,44 mmol/L); ^h -84,2 mg/dl (-2,18 mmol/L); ⁱ -66,9 mg/dl (-1,73 mmol/L)

Studio sulla somministrazione effettuata ogni 4 settimane

Studio CHOICE I

Uno studio di 48 settimane multicentrico, in doppio cieco, placebo controllato ha incluso 540 pazienti alla dose massima tollerata di statina, con o senza un'altra terapia che modificasse il profilo lipidico (308 nel gruppo alirocumab 300 mg ogni 4 settimane, 76 nel gruppo alirocumab 75 mg ogni 2 settimane e 156 nel gruppo placebo), e 252 pazienti non trattati con statine (144 nel gruppo alirocumab 300 mg ogni 4 settimane, 37 nel gruppo alirocumab 75 mg ogni 2 settimane, e 71 nel gruppo placebo). I pazienti hanno ricevuto sia alirocumab 300 mg ogni 4 settimane, sia alirocumab 75 mg una volta ogni 2 settimane, o placebo in aggiunta alla loro terapia esistente che modificava il profilo lipidico (statine, terapia non statinica o solo dieta). I pazienti nel gruppo alirocumab 300 mg ogni 4 settimane hanno ricevuto alternativamente iniezioni di placebo per mantenere in cieco la frequenza dell'iniezione. In totale, 71,6% dei pazienti sono stati classificati a rischio cardiovascolare alto o molto alto e non a target per C-LDL. La modifica della dose nei gruppi di alirocumab a 150 mg ogni 2 settimane si è verificata alla settimana 12 in pazienti con C-LDL ≥ 70 mg/dl o ≥ 100 mg/dl, a seconda del loro livello di rischio cardiovascolare o in pazienti che non avevano raggiunto una riduzione di almeno il 30% di C-LDL dal basale.

Nella coorte di pazienti in terapia con statine, la media al basale di C-LDL era 112,7 mg/dl. Alla settimana 12 la variazione percentuale media rispetto al basale con alirocumab 300 mg ogni 4 settimane per C-LDL (analisi ITT) era -55,3% rispetto a +1,1% per il placebo. Alla settimana 12 (prima dell'aggiustamento della dose) il 77,3% dei pazienti trattati con alirocumab 300 mg ogni 4 settimane ha raggiunto un C-LDL < 70 mg/dl rispetto al 9,3% del gruppo placebo.

Alla settimana 24, la variazione percentuale media rispetto al basale per alirocumab 300 mg ogni 4 settimane /150 mg ogni due settimane per C-LDL (ITT analisi) era -58,8% rispetto al -0,1% per il placebo. Alla settimana 24, la differenza media di trattamento rispetto al placebo con alirocumab 300 mg ogni 4 settimane/150 mg ogni 2 settimane nella variazione percentuale media di C-LDL rispetto al basale era di -58,7% (97,5% CI: -65,0%, -52,4%, valore p: $< 0,0001$).

Nei pazienti trattati per più di 12 settimane, la dose era modificata a 150 mg ogni due settimane in 56 pazienti (19,3%) su 290 del braccio alirocumab 300 mg ogni 4 settimane. Tra i sottogruppi dei pazienti ai quali era stata aggiustata la dose a 150 mg ogni due settimane alla settimana 12, è stata raggiunta alla settimana 24 un'ulteriore riduzione del 25,4% delle C-LDL.

Nella coorte di pazienti non in terapia con statine, la media al basale di C-LDL era 142,1 mg/dl. Alla settimana 12 la variazione percentuale media rispetto al basale con alirocumab 300 mg ogni 4 settimane per C-LDL (analisi ITT) era -58,4% rispetto a +0,3% del placebo. Alla settimana 12 (prima dell'aggiustamento della dose) il 65,2% dei pazienti trattati con alirocumab 300 mg ogni 4 settimane ha raggiunto un C-LDL < 70 mg/dl rispetto al 2,8% del gruppo placebo. Alla settimana 24, la variazione percentuale media rispetto al basale per alirocumab 300 mg ogni 4 settimane /150 mg ogni due settimane per C-LDL (ITT analisi) era -52,7% rispetto al -0,3% del placebo. Alla settimana 24, la differenza media di trattamento rispetto al placebo con alirocumab 300 mg ogni 4 settimane/150 mg ogni 2 settimane relativamente alla variazione percentuale media di C-LDL rispetto al basale era di -52,4% (97,5% CI: -59,8%, -45,0%, valore p: $< 0,0001$). Nei pazienti trattati per più di 12 settimane, la dose era modificata a 150 mg ogni due settimane in 19 pazienti (14,7%) su 129 del braccio alirocumab 300 mg ogni 4 settimane. Tra i sottogruppi dei pazienti ai quali era stata aggiustata la dose a 150 mg ogni due settimane alla settimana 12, è stata raggiunta alla settimana 24 un'ulteriore riduzione media del 7,3% delle C-LDL.

In entrambe le coorti, la differenza verso placebo era statisticamente significativa alla settimana 24 per tutti i parametri lipidici, ad eccezione di Apo A1 nel sottogruppo di pazienti in trattamento con statine.

Efficacia clinica e sicurezza nella prevenzione di eventi cardiovascolari

Studio ODYSSEY OUTCOMES

Uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo ha incluso 18.924 pazienti adulti (9.462 alirocumab, 9.462 placebo) seguiti fino a 5 anni. I pazienti avevano avuto un evento di sindrome coronarica acuta (SCA) da 4 a 52 settimane prima della randomizzazione ed erano in trattamento ipolipemizzante intensivo con statine (definito come atorvastatina 40 o 80 mg, o rosuvastatina 20 o 40 mg), o alla dose massima tollerata di statine, con o senza altre terapie ipolipemizzanti. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 per ricevere alirocumab 75 mg ogni due settimane o placebo ogni due settimane. Al secondo mese, se in base ai criteri prespecificati per i valori di C-LDL (LDL \geq 50 mg/dl o 1,29 mmol/dl) era richiesto un ulteriore abbassamento del C-LDL, la dose di alirocumab è stata aumentata a 150 mg ogni due settimane. Per i pazienti sottoposti ad aggiustamento della dose a 150 mg ogni due settimane e che avevano avuto due valori consecutivi di C-LDL sotto i 25 mg/dl (0,65 mmol/l), la dose di alirocumab è stata ridotta da 150 mg ogni due settimane a 75 mg ogni due settimane. I pazienti in trattamento con 75 mg ogni due settimane che hanno avuto due valori consecutivi di C-LDL inferiori a 15 mg/dl (0,39 mmol/l) sono stati fatti passare al placebo mantenendo il cieco.

Dei 9.451 pazienti trattati con alirocumab, un aggiustamento della dose a 150 mg ogni due settimane è stato necessario in approssimativamente 2.615 pazienti (27,7%). Di questi 2.615 pazienti, 805 (30,8%) sono stati poi sottoposti ad una riduzione della dose a 75 mg ogni due settimane. Nel complesso, 730 (7,7%) dei 9.451 pazienti sono stati fatti passare al placebo. Un totale di 99,5% dei pazienti sono stati valutati per la sopravvivenza fino alla fine dello studio. La durata mediana del follow-up è stata di 33 mesi.

L'evento indice di SCA era un infarto del miocardio nell' 83,2% dei pazienti (34,6% STEMI, 48,6% NSTEMI) e un episodio di angina instabile nel 16,8% dei pazienti. Alla randomizzazione la maggior parte dei pazienti (88,8%) era in terapia con statine ad alta intensità con o senza altre terapie ipolipemizzanti. Il valore medio del C-LDL al basale era 92,4 mg/dl (2,39 mmol/l).

Alirocumab ha ridotto significativamente il rischio per l'endpoint primario composito definito come tempo alla comparsa del primo evento avverso cardiovascolare maggiore (MACE-plus) comprendente morte per malattia coronarica, infarto del miocardio (MI) non fatale, ictus ischemico fatale e non fatale, o angina instabile che richiede ricovero (HR 0,85, 95% CI: 0,78, 0,93; p-value= 0,0003). Alirocumab ha ridotto anche significativamente i seguenti endpoint compositi: rischio di evento coronarico, evento coronarico maggiore, evento cardiovascolare, e l'endpoint composito di mortalità per tutte le cause, infarto del miocardio non fatale e ictus ischemico non fatale. È stata anche osservata una riduzione della mortalità per tutte le cause, con una significatività statistica soltanto nominale in accordo con l'approccio gerarchico (HR 0,85, 95% CI: 0,73, 0,98). I risultati sono presentati nella tabella 3.

Tabella 3: Efficacia di Alirocumab nell' ODYSSEY OUTCOMES (Popolazione complessiva)

Endpoint	Numero di eventi		Hazard ratio (95% CI) p-value
	Alirocumab N=9462 n (%)	Placebo N=9462 n (%)	
Endpoint primario (MACE-plus^a)	903 (9,5%)	1052 (11,1%)	0,85 (0,78, 0,93) 0,0003
Morte per malattia coronarica	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76, 1,11) 0,38
Infarto del miocardio non fatale	626 (6,6%)	722 (7,6%)	0,86 (0,77, 0,96) 0,006 ^f
Ictus ischemico	111 (1,2%)	152 (1,6%)	0,73 (0,57, 0,93) 0,01 ^f
Angina instabile ^b	37 (0,4%)	60 (0,6%)	0,61 (0,41, 0,92) 0,02 ^f
Endpoint secondario			
Evento coronarico ^c	1199 (12,7%)	1349 (14,3%)	0,88 (0,81, 0,95) 0,0013

Evento coronarico maggiore ^d	793 (8,4%)	899 (9,5%)	0,88 (0,80, 0,96) 0,0060	
Evento cardiovascolare ^e	1301 (13,7%)	1474 (15,6%)	0,87 (0,81, 0,94) 0,0003	
Mortalità per tutte le cause, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico non fatale	973 (10,3%)	1126 (11,9%)	0,86 (0,79, 0,93) 0,0003	
Morte per malattia coronarica	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76, 1,11) 0,3824	
Morte cardiovascolare	240 (2,5%)	271 (2,9%)	0,88 (0,74, 1,05) 0,1528	
Mortalità per tutte le cause	334 (3,5%)	392 (4,1%)	0,85 (0,73, 0,98) 0,0261 ^f	

^a MACE-plus definito come composito di: morte per malattia coronarica, infarto del miocardio non fatale (IM), ictus ischemico fatale e non fatale o angina instabile che richiede ricovero.

^b Angina instabile che richiede ricovero

^c Evento di coronaropatia definito come: evento coronarico maggiore^d, angina instabile che richiede ricovero ospedaliero, procedura di rivascularizzazione coronarica a seguito di evento ischemico.

^d Evento coronarico maggiore definito come: morte per malattia coronarica, infarto del miocardio (IM) non fatale.

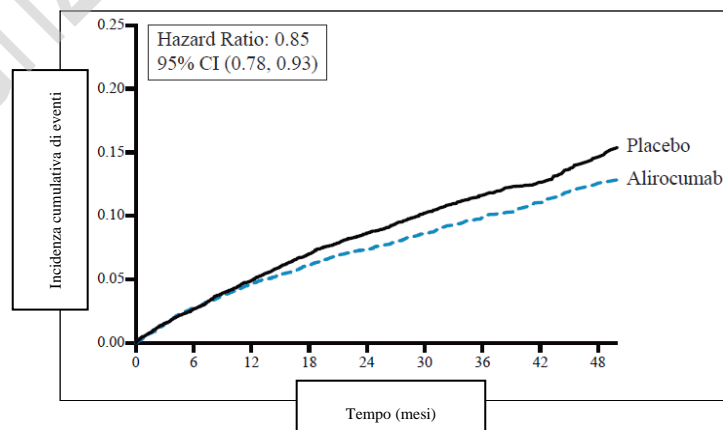
^e Evento cardiovascolare definito come segue: morte cardiovascolare (CV), qualsiasi evento di coronaropatia non fatale, e ictus ischemico non fatale.

^f Significatività nominale.

Le stime Kaplan-Meier per l'incidenza cumulativa dell'endpoint primario nella popolazione complessiva di pazienti rispetto al tempo sono presentate nella Figura 1.

Figura 1 Endpoint composito primario, incidenza cumulativa per un periodo di 4 anni nell'ODYSSEY OUTCOMES

Popolazione complessiva



Funzione neurocognitiva

Uno studio di 96 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato

l'effetto di alirocumab sulla funzione neurocognitiva dopo 96 settimane di trattamento (~2 anni) in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) o ipercolesterolemia non familiare a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato.

La funzione neurocognitiva è stata valutata utilizzando il *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB). Sono stati randomizzati 2171 pazienti in totale; 1.087 pazienti sono stati trattati con alirocumab 75 mg e/o 150 mg ogni 2 settimane e 1.084 pazienti sono stati trattati con placebo. La maggioranza (80%) dei pazienti in ciascun gruppo ha completato il periodo di trattamento in doppio cieco di 96 settimane.

Durante le 96 settimane di trattamento, alirocumab non ha mostrato alcun effetto sulla funzione neurocognitiva. La percentuale di pazienti che hanno manifestato disturbi neurocognitivi è stata bassa nei gruppi trattati con alirocumab (1,3%) e paragonabile al placebo (1,7%). Non sono stati osservati problemi di sicurezza relativi alla funzione neurocognitiva nei pazienti trattati con alirocumab che hanno avuto 2 valori consecutivi di C LDL <25 mg/dL (<0,65 mmol/L) o <15 mg/dL (<0,39 mmol/L) durante il periodo di trattamento.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio in aperto di 48 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di alirocumab 75 mg somministrato ogni 2 settimane (se il peso corporeo < 50 kg) o 150 mg somministrato ogni 2 settimane (se il peso corporeo ≥ 50 kg), in 18 pazienti pediatrici (età compresa tra 8 e 17 anni) con HoFH, in aggiunta ai trattamenti di base. I pazienti hanno ricevuto alirocumab 75 mg o 150 mg ogni 2 settimane senza aggiustamento della dose fino alla settimana 12.

La media di C-LDL al basale era 9,6 mmol/l (373 mg/dL). La variazione percentuale media dal basale di C-LDL alla settimana 12 era -4,1% (IC 95%: da -23,1% a 14,9%) nella popolazione ITT (N = 18) ed è stata associata a un'elevata variabilità nella risposta per quanto riguarda la diminuzione di C-LDL. I pazienti *responder* che hanno raggiunto una riduzione ≥15% rispetto al basale, alle settimane 12, 24 e 48 sono stati rispettivamente 50%, 50% e 39% (vedere paragrafo 4.2).

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.

L'esposizione mensile con il trattamento con 300 mg ogni 4 settimane era simile a quella con 150 mg ogni 2 settimane. Le fluttuazioni tra C_{max} e $C_{through}$ erano più alte nel regime posologico con somministrazione ogni 4 settimane.

Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 2-3 dosi, con un tasso di accumulo fino ad un massimo di circa il 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.

Popolazione pediatrica

Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica in 18 pazienti pediatrici (di età compresa tra 8 e 17 anni) con HoFH. La concentrazione media C_{trough} di alirocumab allo stato stazionario è stata raggiunta alla settimana 12 o prima della settimana 12 in entrambi i gruppi di alirocumab 75 mg e 150 mg somministrati una volta ogni due settimane. Non sono stati effettuati studi con alirocumab in pazienti pediatrici di età inferiore a 8 anni (vedere paragrafo 5.1).

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 studi convenzionali di farmacologia 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 nessuno 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 all'esposizione raggiunta 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

Praluent 75 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

3 anni

Praluent 75 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

3 anni

Praluent 150 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

2 anni

Praluent 150 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

2 anni

Praluent 300 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Praluent può essere conservato fuori dal frigorifero (sotto i 25°C) protetto dalla luce per un singolo periodo non superiore ai 30 giorni. Dopo essere stato tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere usato entro 30 giorni o gettato.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml o 2 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.

75 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita:

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

Confezioni:

1, 2 o 6 penne pre-riempite

O

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

Confezioni:

1, 2 o 6 penne pre-riempite senza pulsante di attivazione.

150 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita:

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

Confezioni:

1, 2 o 6 penne pre-riempite

O

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

Confezioni:

1, 2 o 6 penne pre-riempite senza pulsante di attivazione.

300 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita:

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

Confezioni:

1 o 3 penne pre-riempite senza pulsante di attivazione

75 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita:

La siringa è dotata di uno stantuffo di polipropilene verde chiaro

Confezioni:

1, 2 o 6 siringhe pre-riempite

150 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita:

La siringa è dotata di uno stantuffo di polipropilene grigio scuro

Confezioni:

1, 2 o 6 siringhe pre-riempite

È possibile che non tutte le presentazioni e confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dopo l'uso, la penna/siringa pre-riempita deve essere collocata in un contenitore resistente alla perforazione. Il contenitore non deve essere riciclato. 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

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
EU/1/15/1031/013
EU/1/15/1031/014
EU/1/15/1031/015

EU/1/15/1031/016
EU/1/15/1031/017
EU/1/15/1031/018

EU/1/15/1031/019
EU/1/15/1031/020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 Settembre 2015

Data dell'ultimo rinnovo: 2 Giugno 2020

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 dei produttori del principio attivo biologico

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Stati Uniti

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irlanda

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

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

O

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

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 sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR 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 dell'Agenzia europea dei medicinali.

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)