



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-000056-22-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000056-22-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada PRALUENT/ ALIROCUMAB autorizada por el Certificado N° 58.400.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. los nuevos prospectos para la

especialidad medicinal denominada PRALUENT/ ALIROCUMAB autorizada por el Certificado N° 58.400 que constan como documento: IF-2022-26105010-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.400, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTÍCULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

EXPEDIENTE N° 1-0047-2002-000056-22-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.04.13 16:38:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.13 16:38:13 -03:00



Proyecto de PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

**PRALUENT®
ALIROCUMAB 75 mg y 150 mg
Solución inyectable
Vía subcutánea**

VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA FRANCESA

Jeringa prellenada con 75 mg / 1 ml - Industria francesa Jeringa prellenada con 150 mg / 1 ml - Industria francesa Lapicera prellenada con 75 mg / 1 ml - Industria francesa Lapicera prellenada con 150 mg / 1 ml - Industria francesa

FÓRMULA Praluent® 75 mg

- Cada jeringa prellenada de un solo uso contiene 75 mg de alirocumab en 1 ml de solución. Excipientes: histidina; sacarosa; polisorbato 20; agua para inyectables
- Cada lapicera prellenada de un solo uso contiene 75 mg de alirocumab en 1 ml de solución. Excipientes: histidina; sacarosa; polisorbato 20; agua para inyectables

Praluent® 150 mg

- Cada jeringa prellenada de un solo uso contiene 150 mg de alirocumab en 1 ml de solución. Excipientes: histidina; sacarosa; polisorbato 20; agua para inyectables
- Cada lapicera prellenada de un solo uso contiene 150 mg de alirocumab en 1 ml de solución. Excipientes: histidina; sacarosa; polisorbato 20; agua para inyectables

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes modificadores de lípidos.
Código ATC: C10AX14

INDICACIONES

Hiperlipidemia primaria y dislipemia mixta

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

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

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida

Praluent está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida para reducir el riesgo cardiovascular, disminuyendo los niveles de C-LDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo:

- en combinación con la dosis máxima tolerada de una estatina con o sin otros tratamientos lipolipemiantes o
- solo o en combinación con otros tratamientos lipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a estatinas o a los que se les ha contraindicado una estatina.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN Posología

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



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

La dosis de Praluent® se puede individualizar en función de las características del paciente, tales como el nivel basal de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta. Los niveles de lípidos se pueden evaluar 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento o de su ajuste, cuando normalmente se alcanza el estado estacionario del C-LDL, y en consecuencia la dosis se puede ajustar (aumentando o disminuyendo la dosis). Los pacientes se deben tratar con las dosis más bajas necesarias para alcanzar la reducción deseada de C-LDL.

Si se necesita una reducción adicional de LDL-C en pacientes tratados con 75 mg una vez cada 2 semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas (mensual), la dosis se puede ajustar a la dosis máxima de 150 mg una vez cada 2 semanas.

Si se omite una dosis, el paciente se debe administrar la inyección lo antes posible, y a continuación, debe reanudar el tratamiento de acuerdo al esquema original.

Poblaciones especiales *Pediatría*

Los datos actualmente disponibles son insuficientes para establecer la seguridad y eficacia de Praluent® en niños y adolescentes menores de 18 años (ver Reacciones Adversas, Farmacocinética, Estudios Clínicos). No hay datos disponibles en pacientes pediátricos menores de 8 años.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada (ver Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Peso corporal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes en función del peso (ver Farmacocinética).

Modo de administración Vía

subcutánea.

Praluent® se administra como inyección subcutánea en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo. Para administrar la dosis de 300 mg, administrar dos inyecciones de 150 mg consecutivamente en dos sitios de inyección diferentes.

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

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

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

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

Se debe dejar que Praluent® se atempere a temperatura ambiente antes de su uso. Praluent® se debe utilizar lo antes posible una vez que esté a temperatura ambiente (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). Cada jeringa o lapicera prellenada es para un solo uso.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes listados bajo el título "Fórmula".



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias especiales y precauciones de uso

Reacciones alérgicas

En estudios clínicos se han notificado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, además de reacciones alérgicas raras, y en ocasiones graves, tales como hipersensibilidad, eccema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad. Se ha notificado angioedema después de la comercialización (ver Sección Reacciones adversas) En caso de que aparezcan signos o síntomas de reacciones alérgicas graves se debe interrumpir el tratamiento con Praluent® y se debe iniciar un tratamiento sintomático adecuado (ver sección Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

En estudios clínicos, hubo una representación limitada de pacientes con insuficiencia renal grave (definida como IFG <30 ml/min/1,73 m²) (Ver sección Farmacocinética). Praluent® se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

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

Insuficiencia hepática

No se han estudiado los pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh C) (ver sección Farmacocinética).

Praluent® se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave

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

Población pediátrica

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

Personas de edad avanzada

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

Peso corporal

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

Precauciones que se deben tomar antes de manipular el medicamento

Se debe dejar que Praluent® se atempere a temperatura ambiente antes de su uso. Praluent® se debe utilizar lo antes posible una vez que esté a temperatura ambiente.

Cada jeringa o lapicera prellenada es para un solo uso.

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

Después de su uso, deseche la jeringa o lapicera prellenada en un contenedor para objetos punzantes de acuerdo con la normativa local. No reciclar el contenedor.

Mantener siempre el contenedor fuera de la vista y del alcance de los niños. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos

Dado que alirocumab es un medicamento biológico, no se prevén efectos farmacocinéticos de alirocumab sobre otros medicamentos ni ningún efecto sobre las enzimas del citocromo P450. En estudios clínicos, cuando alirocumab fue administrado en combinación con atorvastatina o rosuvastatina, no se observaron cambios relevantes en las concentraciones de estatinas en presencia de la administración repetida de alirocumab, lo que indica que las enzimas del citocromo P450



(principalmente CYP3A4 y CYP2C9) y las proteínas transportadoras como P-gp y OATP no se vieron afectadas por alirocumab.

Efectos de otros medicamentos sobre alirocumab

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

Embarazo

No se recomienda utilizar Praluent® durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con alirocumab.

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

Lactancia

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

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

Conducción de vehículos o realización de tareas riesgosas

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

REACCIONES ADVERSAS:

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a alirocumab en 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto, tratados con alirocumab en una dosis de 75 y / o 150 mg, administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (Q2W), para una duración del tratamiento de hasta 18 meses (incluidos 2408 pacientes expuestos a alirocumab durante al menos 52 semanas, y 639 pacientes expuestos a alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados combinados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes con estatina de fondo) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimiba (con tres estudios en pacientes de estatina de fondo) .

Resumen del perfil de seguridad

En diez ensayos controlados de fase 3, con pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones locales en la zona de inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior, y prurito. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones en la zona de inyección.

El perfil de seguridad en ODYSSEY OUTCOMES (un ensayo de resultados cardiovasculares a largo plazo) fue consistente con el perfil de seguridad general descrito en los ensayos controlados de fase 3.



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

En estudios de fase 3 controlados en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1158 (34.7%) de los tratados con Praluent tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7.2%) tenían ≥ 75 años de edad. En el estudio de resultados cardiovasculares d, 2505 pacientes tratados con PRALUENT eran ≥ 65 años de edad y 493 pacientes tratados con PRALUENT eran ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

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

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

Tabla 1: Reacciones adversas informadas con Praluent en estudios controlados de fase 3 combinados y ODYSSEY OUTCOMES.

Sistemas de clasificación de órganos	Frecuentes	Raras
Desórdenes del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Signos y síntomas del tracto respiratorio superior*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Urticaria, eccema numular.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección**	

*incluyendo principalmente dolor orofaríngeo, rinorrea, estornudos

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en la zona de inyección

Se notificaron reacciones locales en la zona de inyección, incluidos eritema/enrojecimiento, prurito, edema, y dolor/sensibilidad, en el 6,1 % de los pacientes tratados con alirocumab comparado con el 4,1 % de los pacientes del grupo de control (que recibían inyecciones de placebo). La mayoría de éstas fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de interrupción debida a reacciones locales en la zona de inyección fue comparable entre los dos grupos (del 0,2 % en el grupo de alirocumab comparado con el 0,3 % en el grupo de control). En el estudio de resultados cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el lugar de inyección también se produjeron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab que en pacientes tratados con placebo (3,8% alirocumab, 2,1% placebo).

Reacciones alérgicas generales

Se notificaron reacciones alérgicas generales con más frecuencia en el grupo de alirocumab (8,1 % de los pacientes) que en el grupo de control (7,0 % de los pacientes), debido principalmente, a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos de prurito observados fueron, por lo general, leves y



transitorios. Además, en estudios clínicos controlados se notificaron reacciones alérgicas raras y que en alguna ocasión fueron graves, como hipersensibilidad, eccema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad. (Ver sección Advertencias y Precauciones). En el estudio de resultados cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% alirocumab 7,8% placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Estudio de dosificación cada 4 semanas

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un esquema de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensual), fue similar al perfil de seguridad descrito en el programa de estudios clínicos utilizando un régimen de dosificación cada 2 semanas, excepto por una mayor tasa de reacciones en el sitio de inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección se notificaron con una frecuencia de 16.6% en el grupo de 300 mg una vez cada 4 semanas de tratamiento y 7.9% en el grupo de placebo. Los pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab 300 mg cada 4 semanas recibieron inyecciones de placebo alternas para mantener el ciego con respecto a la frecuencia de inyección. Excluyendo las reacciones en el lugar de la inyección que ocurrieron después de estas inyecciones de placebo, la frecuencia de éstas fue 11.8%. La tasa de interrupción debido a las reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas y del 0% en el grupo de placebo.

Población pediátrica

La experiencia de Praluent® en pacientes pediátricos se limita a 18 pacientes de 8 a 17 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH). No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en comparación con el perfil de seguridad de adultos conocido.

Personas de edad avanzada

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

Valores bajos de C-LDL

En los ensayos clínicos y observacionales con Praluent no se observaron consecuencias adversas de un LDL-C muy bajo.

Eventos cardiovasculares (CV)

Se está realizando un ensayo de resultados cardiovasculares cuyo criterio de valoración principal es la adjudicación de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, es decir, muerte por ECC, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que requiere hospitalización).

En los análisis preespecíficos de los estudios combinados de fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento se confirmaron mediante adjudicación, que consistió en muerte por cardiopatía coronaria (CHD), infarto de miocardio, ictus isquémico, angina inestable que requiere hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización. Fueron informados 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC del 95%, 0,78 a 1,50). Se informaron 114 MACE confirmados por adjudicación en 52 de 3182 (1,6%) pacientes en el grupo de alirocumab y 33 de 1792 (1,8%) pacientes en el grupo control (placebo o control activo); HR = 0,81 (IC del 95%, 0,52 a 1,25).

En los análisis finales preespecificados del estudio LONG TERM, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por la adjudicación se produjeron en 72 de 1550 (4,6%) pacientes en el grupo de alirocumab y en 40 de 788 (5,1%) pacientes en el grupo de placebo; La MACE confirmada por



adjudicación se informó en 27 de 1550 (1,7%) pacientes en el grupo de alirocumab y 26 de 788 (3,3%) pacientes en el grupo de placebo. Las razones de riesgo se calcularon post-hoc; para todos los eventos CV, HR = 0,91 (IC 95%, 0,62 a 1,34); para MACE, HR = 0,52 (IC del 95%, 0,31 a 0,90).

Mortalidad por cualquier causa

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue del 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo alirocumab y del 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo control. La causa principal de muerte en la mayoría de estos pacientes fue eventos CV.

Inmunogenicidad/anticuerpos antifármaco (AAF)

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. En el ensayo ODYSSEY OUTCOMES, el 5.5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg cada 2 semanas (Q2W) tuvieron anticuerpos antidrogas (ADA) detectados después de iniciar el tratamiento en comparación con el 1.6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de éstas fueron respuestas transitorias. Se observaron respuestas persistentes de ADA en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y el 0,4% de los pacientes tratados con placebo.

Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Las respuestas de anticuerpos antidrogas, incluido NAb, fueron de bajo título y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por una mayor tasa de reacciones en el lugar de la inyección en pacientes con ADA emergente del tratamiento en comparación con los pacientes ADA negativo (7.5% vs 3.6%). Se desconocen las consecuencias a largo plazo de continuar el tratamiento con alirocumab en presencia de ADA. En un grupo de diez ensayos controlados con placebo y con control activo de pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg Q2W, así como en un estudio clínico separado de pacientes tratados con alirocumab 75 mg Q2W o 300 mg cada 4 semanas (incluido algunos pacientes con ajuste de dosis a 150 mg Q2W), la incidencia de detección de ADA y NAb fue similar a los resultados del ensayo ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente.

Los datos de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede verse influida por varios factores, entre ellos el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra alirocumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia Postcomercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Praluent. Las reacciones adversas se derivan de informes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración - Enfermedad similar a la gripe.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
 - Angioedema

Notificación de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas luego de la autorización del medicamento es importante. Permite un continuo monitoreo del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Los profesionales de la salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas (Ver datos correspondientes a su país, al final de este prospecto)

SOBREDOSIFICACIÓN

En estudios clínicos controlados, no se identificaron problemas de seguridad con una dosis más frecuente que la pauta posológica recomendada de cada 2 semanas. No existe ningún tratamiento



específico para la sobredosis con Praluent®. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento sintomático y recibir las medidas de apoyo que sean necesarias.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LEASE AL FINAL DEL PROSPECTO).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

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

Acción Farmacológica

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

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

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

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

Farmacodinamia

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

Eficacia clínica y seguridad

Resumen del programa de ensayos clínicos de fase III – esquema posológico de 75 mg y 150 mg cada 2 semanas

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

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

El criterio de valoración principal de la eficacia en todos los estudios de fase III fue el porcentaje medio de reducción con respecto al valor inicial en el C-LDL en la semana 24 en comparación con placebo o ezetimiba. Todos los estudios cumplieron su criterio de valoración principal. En general, la administración de alirocumab también produjo un mayor porcentaje de reducción estadísticamente significativo en colesterol total (C-total), colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no-HDL), apolipoproteína B (Apo B) y lipoproteína (a) [Lp(a)] en comparación con placebo/ezetimiba, tanto si los pacientes recibían tratamiento concomitante con una estatina, como si no. Alirocumab también redujo el nivel de triglicéridos (TG), y aumentó el de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y apolipoproteína A-1 (Apo A-1) en comparación con placebo. Se observó una reducción de C-LDL en todos los grupos de edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), raza, y en todos los niveles iniciales de C-LDL, en los pacientes con HFhe y sin HFhe, en los pacientes con dislipidemia mixta y en los pacientes diabéticos.

Aunque se observó una eficacia similar en pacientes de más de 75 años, los datos sobre este grupo de edad son escasos. La reducción de C-LDL fue uniforme, independientemente del uso concomitante de estatinas y de las dosis. Una proporción significativamente mayor de pacientes logró un C-LDL de <70 mg/dl (<1,81 mmol/l) en el grupo de alirocumab en comparación con el de placebo o ezetimiba en la semana 12 y la semana 24. En estudios que utilizaron la pauta de aumento de dosis en función de determinados criterios, una mayoría de los pacientes alcanzaron el nivel predefinido de C-LDL objetivo (basándose en su nivel de riesgo CV) a la dosis de 75 mg cada dos semanas, y la mayoría de los pacientes mantuvieron el tratamiento a la dosis de 75 mg cada dos semanas. Se observó el efecto hipolipemiante de alirocumab en los 15 días posteriores a la primera dosis y se alcanzó el efecto máximo a las 4 semanas, aproximadamente. Con el tratamiento a largo plazo, se mantuvo la eficacia durante la duración de todos los estudios (2 años). Tras la interrupción del tratamiento con alirocumab, no se observó efecto rebote en el C-LDL y sus niveles recuperaron gradualmente los niveles iniciales.

En análisis predefinidos antes del posible aumento de dosis en la semana 12 en los 8 estudios en los que los pacientes empezaron con la pauta posológica de 75 mg cada 2 semanas, se obtuvo una reducción media de C-LDL que varió del 44,5% al 49,2%. En los dos estudios en los que los pacientes empezaron y se mantuvieron con 150 mg cada 2 semanas, la reducción media alcanzada de C-LDL en la semana 12 fue de 62,6%. En los análisis realizados en los estudios agrupados de fase III cuyo diseño permitía el aumento de dosis, entre el subgrupo de pacientes que aumentaron la dosis, que se aumentase de 75 mg cada dos semanas a 150 mg cada dos semanas de alirocumab en la semana 12 tuvo como resultado una reducción media adicional de los niveles de C-LDL del 14% en pacientes tratados con estatina de base. En pacientes no tratados con estatina de base, el aumento de la dosis de alirocumab tuvo como resultado una reducción media adicional de los niveles de C-LDL del 3%,



observándose su efecto con más intensidad en aproximadamente el 25% de los pacientes que obtuvieron al menos una disminución adicional de los niveles de C-LDL del 10% tras el aumento de dosis. Los pacientes que aumentaron la dosis a 150 mg cada dos semanas presentaron niveles iniciales medios de C-LDL más altos. *Evaluación de los acontecimientos cardiovasculares (CV)*

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

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

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

Mortalidad por cualquier causa

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

Tratamiento combinado con una estatina

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

Estudio LONG TERM:

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

Estudio COMBO I

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

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

Estudios FH I y FH II

Dos estudios multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de 18 meses de duración que incluyeron a 732 pacientes con HFhe que recibían la dosis máxima tolerada de estatina, con o sin otro tratamiento hipolipemiante. Los pacientes recibieron alirocumab a una dosis de 75 mg cada dos semanas o placebo además del tratamiento hipolipemiante que ya estuviesen recibiendo. El aumento

de la dosis de alirocumab a 150 mg cada dos semanas se llevó a cabo en la semana 12 en pacientes con niveles de C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l). En la semana 24, la diferencia media del tratamiento con respecto al placebo en cuanto al cambio porcentual en el nivel de C-LDL con respecto al valor inicial fue de -55,8% (IC 95%: -60,0%, -51,6%; valor p: $< 0,0001$).

En la semana 12 (antes del aumento de dosis), el 50,2% de los pacientes alcanzó un C-LDL de < 70 mg/dl ($< 1,81$ mmol/l) frente al 0,6 % en el grupo de placebo. Entre el subgrupo de pacientes que aumentaron la dosis en la semana 12, se alcanzó una reducción media adicional del 15,7% en los niveles de C-LDL en la semana 24. La diferencia en comparación con el placebo fue estadísticamente significativa en la semana 24 en todos los lípidos/lipoproteínas.

Estudio HIGH FH

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

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

Estudio COMBO II

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

En monoterapia o como complemento al tratamiento hipolipemiante

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

Estudio ALTERNATIVE

Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con ezetimiba, de 24 semanas de duración que incluyó a 248 pacientes con intolerancia documentada a las estatinas debido a síntomas relacionados con el músculo esquelético. Los pacientes recibieron alirocumab 75 mg cada dos semanas, o ezetimiba 10 mg una vez al día, o atorvastatina 20 mg una vez al día (como grupo de reexposición). El aumento de la dosis de alirocumab a 150 mg cada dos semanas se llevó a cabo en la semana 12 en pacientes con niveles de C-LDL ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,81$ mmol/l) o ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,59$ mmol/l), en función de su nivel de riesgo CV. En la semana 24, la diferencia media del tratamiento con respecto a ezetimiba en cuanto al cambio porcentual en el nivel de C-LDL con respecto al valor inicial fue de -30,4% (IC 95%: -36,6%, -24,2%; valor p: $< 0,0001$). En la semana 12 (antes del aumento de dosis), el

34,9% de los pacientes alcanzó un C-LDL de <70 mg/dl (<1,81 mmol/l) frente al 0% en el grupo de ezetimiba. Entre el subgrupo de pacientes que aumentaron la dosis en la semana 12, se alcanzó una reducción media adicional del 3,6 % en los niveles de C-LDL en la semana 24. La diferencia en comparación con ezetimiba fue estadísticamente significativa en la semana 24 en C-LDL, C-total, C-no-HDL, Apo B y Lp(a).

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

Estudio MONO

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

Régimen de dosificación cada 4 semanas (Q4W)

Estudio CHOICE I

Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 48 semanas incluyó a 540 pacientes con una dosis máxima de estatina, con o sin otra terapia modificadora de lípidos (308 en el grupo de alirocumab 300 mg Q4W, 76 en el alirocumab 75 mg grupo Q2W y 156 en el grupo placebo), y 252 pacientes no tratados con estatina (144 en el grupo alirocumab 300 mg Q4W, 37 en el grupo alirocumab 75 mg Q2W y 71 en el grupo placebo). Los pacientes recibieron alirocumab 300 mg Q4W, alirocumab 75 mg Q2W o placebo además de su terapia de modificación de lípidos existente (estatinas, terapia sin estatinas o dieta sola). En general, el 71,6% de los pacientes se clasificaron con un riesgo CV alto o muy alto y no en su objetivo de LDL-C. El ajuste de la dosis en los brazos de alirocumab a 150 mg Q2W ocurrió en la semana 12 en pacientes con LDL-C ≥ 70 mg / dL o ≥ 100 mg / dL, dependiendo de su nivel de riesgo CV, o en pacientes que no tenían al menos una reducción del 30% de LDL-C desde el inicio. En la cohorte de pacientes con estatinas de base, el LDL-C basal promedio fue de 112,7 mg / dL. En la semana 12, el cambio porcentual medio desde el inicio con 300 mg de alirocumab Q4W en LDL-C (análisis ITT) fue de -55.3% comparado con + 1.1% para el placebo. En la semana 12 (antes del ajuste de la dosis), el 77,3% de los pacientes tratados con alirocumab 300 mg Q4W alcanzaron un LDL-C de <70 mg / dL en comparación con el 9,3% en el grupo de placebo. En la semana 24, el cambio porcentual medio desde el inicio con 300 mg de alirocumab Q4W / 150 mg Q2W en LDL-C (análisis ITT) fue del -58.8% comparado con el 0.1% para el placebo. En la semana 24, la diferencia de tratamiento promedio para alirocumab 300 mg Q4W / 150 mg Q2W de placebo en el porcentaje de cambio de LDL-C desde el inicio fue de 58.7% (97.5% CI: -65.0%, -52.4%; valor p: 0.0001). En pacientes tratados más de 12 semanas, la dosis se ajustó a 150 mg Q2W en 56 (19.3%) de 290 pacientes en el brazo de alirocumab 300 mg Q4W. Entre el subgrupo de pacientes con dosis

ajustadas a 150 mg Q2W en la semana 12, se logró una reducción adicional del 25,4% en LDL-C en la semana 24.

En la cohorte de pacientes no tratados con una estatina concomitante, el LDL-C basal promedio fue de 142,1 mg / dL. En la semana 12, el cambio porcentual medio desde el inicio con 300 mg de alirocumab Q4W en LDL-C (análisis ITT) fue de -58.4% comparado con + 0.3% para el placebo. En la semana 12 (antes del ajuste de la dosis), el 65,2% de los pacientes tratados con alirocumab 300 mg Q4W alcanzaron un LDL-C de <70 mg / dL en comparación con el 2,8% en el grupo de placebo. En la semana 24, el cambio porcentual medio desde el inicio con 300 mg de alirocumab Q4W / 150 mg Q2W en LDL-C (análisis ITT) fue de -52.7% comparado con -0.3% para el placebo. En la semana 24, la diferencia de tratamiento promedio para alirocumab 300 mg Q4W / 150 mg Q2W de placebo en el porcentaje de cambio de LDL-C desde el inicio fue de -52.4% (97.5% CI: -59.8%, 45.0%; valor de p: < 0.0001). En pacientes tratados más de 12 semanas, la dosis se ajustó a 150 mg Q2W en 19 (14.7%) de 129 pacientes en el brazo de alirocumab 300 mg Q4W. Entre el subgrupo de pacientes con dosis ajustadas a 150 mg Q2W en la semana 12, se logró una reducción media adicional del 7,3% en LDL-C en la semana 24.

En ambas cohortes, la diferencia frente a placebo fue estadísticamente significativa en la semana 24 para todos los parámetros lipídicos, excepto para Apo A-1 en el subgrupo de pacientes con estatinas de base.

Estudio ODYSSEY OUTCOMES

Un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en 18,924 pacientes adultos (9462 alirocumab; 9462 placebo) seguido por hasta 5 años. Los pacientes habían experimentado un evento de síndrome coronario agudo (SCA) de 4 a 52 semanas antes de la aleatorización y se trataron con un régimen de terapia modificadora de lípidos (LMT, por sus siglas en inglés) que fue intensivo en estatinas (definido como atorvastatina 40 u 80 mg, o rosuvastatina 20 o 40 mg) o en dosis máximas toleradas de esas estatinas, con o sin otro LMT. Todos los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir alirocumab 75 mg una vez cada dos semanas (Q2W) o placebo Q2W. En el mes 2, si se requería una reducción adicional de LDL-C basada en criterios de LDL-C pre especificados (LDL-C \geq 50 mg / dL o 1.29 mmol / L), el alirocumab se ajustó a 150 mg Q2W. Para los pacientes que tenían su dosis ajustada a 150 mg Q2W y que tenían dos valores de LDL-C consecutivos por debajo de 25 mg / dL (0,65 mmol / L), se realizó una titulación descendente de 150 mg Q2W a 75 mg Q2W. Los pacientes con 75 mg Q2W que tenían dos valores de LDL-C consecutivos por debajo de 15 mg / dL (0,39 mmol / L) se cambiaron a placebo de forma ciega. Aproximadamente 2615 (27.7%) de 9451 pacientes tratados con alirocumab requirieron un ajuste de dosis de 150 mg Q2W. De estos 2615 pacientes, 805 (30.8%) obtuvieron una titulación inferior a 75 mg Q2W. En total, 730 (7.7%) de 9451 pacientes cambiaron a placebo. Un total de 99.5% de los pacientes fueron seguidos para determinar supervivencia hasta el final de la prueba. La mediana de seguimiento fue de 33 meses.

El índice de evento SCA fue un infarto de miocardio en el 83,2% de los pacientes (34,6% STEMI, 48,6% NSTEMI) y un episodio de angina inestable en el 16,8% de los pacientes. Antes del evento del índice SCA, el 19,2% tenía un infarto de miocardio y el 22,7% tenía procedimientos de revascularización coronaria (CABG / PCI). La mayoría de los pacientes (88,8%) estaban recibiendo tratamiento con estatinas de alta intensidad con o sin otro LMT en la asignación al azar. El valor medio de LDL-C al inicio del estudio fue de 92.4 mg / dL (2.39 mmol / L).

Alirocumab redujo significativamente el riesgo de punto final compuesto primario para tiempo hasta la primera aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) que consisten en muerte por enfermedad coronaria (cardiopatía coronaria), infarto de miocardio no fatal (IM), accidente cerebrovascular (ACV) isquémico fatal y no fatal o angina inestable (AI) que requiere hospitalización (HR 0,85; IC del 95%: 0,78; 0,93; valor de p = 0,0003). Alirocumab también redujo significativamente los siguientes puntos finales compuestos: riesgo de evento de cardiopatía coronaria; evento mayor de CHD; evento cardiovascular y el compuesto de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no fatal y ACV isquémico no fatal. También se observó una reducción de la mortalidad por todas las causas. En el subgrupo de pacientes de alto riesgo con LDL-C basal

\geq 100 mg / dL (\geq 2.59 mmol / L), los puntos finales primarios y todos los secundarios mejoraron con el tratamiento con alirocumab, incluida la muerte por enfermedad coronaria la muerte cardiovascular y la mortalidad por todas las causas.

Función neurocognitiva

Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 96 semanas evaluó el efecto de alirocumab sobre la función neurocognitiva después de 96 semanas de tratamiento (~ 2 años) en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFH) o hipercolesterolemia no familiar, con riesgo cardiovascular alto o muy alto.

La función neurocognitiva se evaluó mediante la batería automatizada de pruebas neuropsicológicas de Cambridge (CANTAB). Se aleatorizó un total de 2.171 pacientes; 1.087 pacientes fueron tratados con 75 mg y/o 150 mg de alirocumab cada 2 semanas y 1.084 pacientes fueron tratados con placebo. La mayoría (> 80%) de los pacientes de cada grupo completaron el período de tratamiento doble ciego de 96 semanas.

Durante las 96 semanas de tratamiento, alirocumab no mostró ningún efecto sobre la función neurocognitiva. El porcentaje de pacientes que experimentaron trastornos neurocognitivos fue bajo en los grupos de tratamiento con alirocumab (1,3%) y comparable al de placebo (1,7%). No se observaron problemas de seguridad relacionados con la función neurocognitiva en pacientes tratados con alirocumab que experimentaron 2 valores consecutivos de c-LDL <25 mg / dl (<0,65 mmol / l) o <15 mg / dl (<0,39 mmol / l) durante el período de tratamiento.

Población pediátrica

Se realizó un estudio abierto de 48 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de Praluent® 75 mg C2S (si el peso corporal < 50 kg) o 150 mg C2S (si el peso corporal ≥ 50 kg) en 18 pacientes pediátricos (8 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH) recibiendo el máximo tratamiento de base. Los pacientes recibieron Praluent® 75 o 150 mg cada 2 semanas sin ajuste de dosis hasta la semana 12.

El LDL-C basal medio fue de 373 mg / dL. El cambio porcentual medio desde el inicio en el C-LDL hasta la semana 12 fue de -4,1% (IC del 95%: -23,1% a 14,9%) en la población ITT (N = 18) y se asoció con una alta variabilidad en la respuesta con respecto a la disminución de LDL-C (ver sección Poblaciones especiales).

Farmacocinética Absorción

Tras la administración subcutánea de 50 mg a 300 mg de alirocumab, las medianas de los tiempos hasta la concentración sérica máxima (tm_{ax}) fueron de 3 a 7 días.

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

La biodisponibilidad absoluta de alirocumab después de la administración subcutánea fue de alrededor del 85% según se determinó mediante el análisis farmacocinético de la población. La exposición mensual con 300 mg cada 4 semanas de tratamiento fue similar a la de 150 mg cada 2 semanas.

Se alcanzó el estado de equilibrio tras 2 o 3 dosis, con una tasa de acumulación de un máximo del doble. *Distribución*

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

Cuando se coadministró con una estatina, la mediana de la semivida aparente de alirocumab fue de 12 días.

Linealidad/No linealidad

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

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Población pediátrica

Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en 18 pacientes pediátricos (de 8 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH). Las concentraciones medias de C_{min} de alirocumab en el estado estacionario se alcanzaron en la semana 12 o antes en los grupos Praluent® 75 C2S y 150 mg C2S. No se han realizado estudios con Praluent® en pacientes pediátricos menores de 8 años (ver sección Estudios clínicos).

Sexo

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

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

El efecto farmacodinámico de alirocumab en la disminución del C-LDL es indirecto y mediado a través de la unión a PCSK9. Se observa una reducción en función de la concentración en el nivel de PCSK9

libre y de C-LDL hasta que se logra la saturación objetivo. Tras la saturación de la unión de la PCSK9, mayores aumentos en las concentraciones de alirocumab no provocan una mayor reducción del C-LDL, aunque sí se observa una duración ampliada del efecto hipolipemiante sobre la C-LDL.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

PRESENTACIONES Praluent® 75 mg

- Estuches con 1, 2 o 6 jeringas prellenadas con 1 ml. La jeringa está equipada con un émbolo de polipropileno de color verde claro.
- Estuches con 1, 2 o 6 lapiceras prellenadas con 1 ml. La lapicera está equipada con capuchón azul y botón pulsador de activación color verde claro.

Praluent® 150 mg

- Estuches con 1, 2 o 6 jeringas prellenadas con 1 ml. La jeringa está equipada con un émbolo de polipropileno de color gris oscuro.
- Estuches con 1, 2 o 6 lapiceras prellenadas con 1 ml. La lapicera está equipada con capuchón azul y botón pulsador de activación color gris oscuro.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera/refrigerador (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Si fuera necesario, por ejemplo, cuando viaja, las lapiceras prellenadas o las jeringas prellenadas se pueden mantener a temperatura ambiente hasta 25 ° C durante un máximo de 30 días.

Después de retirarlo de la heladera, PRALUENT debe usarse dentro de los 30 días o ser desechado. Mantener la jeringa o la lapicera dentro del estuche para protegerla de la luz.

Después de su uso, deseche la jeringa o lapicera prellenada en un contenedor para objetos punzantes de acuerdo con la normativa local. No reciclar el contenedor.

Mantener siempre el contenedor fuera de la vista y del alcance de los niños. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Jeringas prellenadas



Elaboradas por: Sanofi Winthrop Industrie, 1051 Boulevard Industriel, 76580 Le Trait, Francia
Lapiceras prellenadas

Elaboradas por: Sanofi Winthrop Industrie, 1051 Boulevard Industriel, 76580 Le Trait, Francia.
Acondicionadas en Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Hoechst, Brüningstraße 50,
65926 Frankfurt am Main, Alemania.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 58400

Dirección Técnica: Javier Cirrincione, Farmacéutico

Tel: 011 - 4732 5000 www.sanofi.com.ar

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777 HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767**

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Última Revisión: CCDS V11_Praluent®_PI_sav004/Ene/21 - Aprobado por Disposición ANMAT N°

REVISIÓN LOCAL: 01/2022

REFERENCIA

CCDS v12.0 LRC - 02-diciembre-2021

CCDS v11.1 - Cambios editoriales

CCDS v11.0 LRC - 22-abril-2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.18 13:17:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.18 13:17:28 -03:00