

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Praluent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu sadrži 75 mg aliokumaba u 1 ml otopine.

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu sadrži 75 mg aliokumaba u 1 ml otopine.

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu sadrži 150 mg aliokumaba u 1 ml otopine.

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu sadrži 150 mg aliokumaba u 1 ml otopine.

Praluent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu sadrži 300 mg aliokumaba u 2 ml otopine.

Aliokumab je ljudsko IgG1 monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina.

pH: 5,7 – 6,3

Osmolalnost:

Praluent 75 mg otopina za injekciju
293 – 439 mOsm/kg

Praluent 150 mg otopina za injekciju
383 – 434 mOsm/kg

Praluent 300 mg otopina za injekciju
383 – 434 mOsm/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Primarna hiperkolesterolemija i miješana dislipidemija

Praluent je indiciran u odraslih osoba s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotna obiteljska i stečena) ili miješanom dislipidemijom i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 godina i starijih s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (engl. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH) kao dodatak dijeti:

- u kombinaciji sa statinom ili sa statinom i drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL-C (engl. *Low Density Lipoprotein-Cholesterol*) uz maksimalno podnošljive doze statina ili
- samostalno ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne podnose statine ili u kojih je primjena statina kontraindicirana.

Utvrđena aterosklerotska kardiovaskularna bolest

Praluent je indiciran u odraslih bolesnika s utvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti za smanjenje kardiovaskularnog rizika snižavanjem razine LDL-C, kao dodatak korekciji drugih faktora rizika:

- u kombinaciji s maksimalnom podnošljivom dozom statina s ili bez drugih terapija za snižavanje lipida
- samostalno ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne podnose statine ili u kojih je primjena statina kontraindicirana

Za rezultate ispitivanja vezano uz učinke na LDL-C, kardiovaskularne događaje i ispitivane populacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Prije početka liječenja alirokumabom potrebno je isključiti sekundarne uzroke hiperlipidemije ili miješane dislipidemije (npr. nefrotski sindrom, hipotireozu).

Preporučene doze alirokumaba su 75 mg jednom svaka 2 tjedna, 150 mg jednom svaka 2 tjedna, 300 mg jednom svaka 4 tjedna (jednom mjesečno), primijenjeno supkutano. Sve doze se mogu koristiti za početak liječenja.

Doza alirokumaba može se prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno na temelju značajki poput početne vrijednosti LDL-C, terapijskog cilja i odgovora na liječenje. Vrijednosti lipida mogu se ocijeniti 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja ili titracije doze te se sukladno nalazu može prilagoditi doza (postupno povećati ili smanjiti). Intenzivno smanjenje vrijednosti LDL-C očekuje se s primjenom doza alirokumaba od 150 mg jednom svaka 2 tjedna i od 300 mg jednom svaka 4 tjedna (jednom mjesečno), pri čemu je doza od 150 mg jednom svaka 2 tjedna maksimalna doza (vidjeti dio 5.1).

HeFH u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 godina i starijih

Tjelesna težina bolesnika	Preporučena doza	Preporučena doza ako je potrebno dodatno smanjenje vrijednosti LDL-C-a*
Manje od 50 kg	150 mg jednom svaka 4 tjedna	75 mg jednom svaka 2 tjedna
50 kg ili više	300 mg jednom svaka 4 tjedna	150 mg jednom svaka 2 tjedna

* Razine lipida mogu se ocijeniti 8 tjedana nakon početka liječenja ili titracije, a doza se tada može prilagoditi po potrebi.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu, dozu treba primijeniti što je prije moguće i zatim treba nastaviti doziranje prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Tjelesna težina

Nije potrebno prilagođavati dozu na temelju tjelesne težine bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Praluent u djece mlađe od 8 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Supkutana primjena.

Alirokumab se primjenjuje kao supkutana injekcija u bedro, abdomen ili nadlakticu.

Jedna napunjena brizgalica ili napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Kako bi se primijenila doza od 300 mg, potrebno je dati ili jednu injekciju od 300 mg ili dvije uzastopne injekcije od 150 mg na dva različita mjesta injiciranja.

Preporučuje se mijenjati mjesto injiciranja kod svake injekcije.

Alirokumab se ne smije injicirati u područja zahvaćena aktivnom kožnom bolešću ili ozljedom poput sunčanih opekлина, kožnih osipa, upale ili kožnih infekcija.

Alirokumab se ne smije primijeniti istodobno s drugim lijekovima koji se primjenjuju injekcijom na istome mjestu injiciranja.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Prije primjene treba pričekati da se otopina ugrije na sobnu temperaturu (vidjeti dio 6.6).

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 8 godina i stariji

U adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, preporučuje se da Praluent primjenjuje odrasla osoba ili se primjenjuje pod nadzorom odrasle osobe.

Djeci mlađoj od 12 godina Praluent mora dati skrbnik.

Odrasli

Nakon što ih zdravstveni radnik pouči pravilnoj tehnici supkutanog injiciranja, odrasli bolesnici mogu primjenjivati alirokumab samostalno ili im ga može injicirati njihov skrbnik.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Alergijske reakcije

U kliničkim su ispitivanjima prijavljene opće alergijske reakcije, uključujući pruritus, ali i rijetke te ponekad ozbiljne alergijske reakcije, kao što su preosjetljivost, numularni ekcem, urtikarija i hipersenzitivni vaskulitis. Angioedem je prijavljen nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave znakovi ili simptomi ozbiljnih alergijskih reakcija, mora se prekinuti liječenje alirokumabom i uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

U klinička je ispitivanja bio uključen ograničen broj bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (koje se definiralo kao eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 5.2). Alirokumab treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2). Alirokumab treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci alirokumaba na druge lijekove

Budući da je alirokumab biološki lijek, ne očekuje se da će imati farmakokinetičkih učinaka na druge lijekove, niti se očekuje da će utjecati na enzime citokroma P450.

Učinci drugih lijekova na alirokumab

Poznato je da statini i druge terapije koje modificiraju lipide pojačavaju proizvodnju PCSK9 (engl. *Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9*), proteina na koji alirokumab ciljano djeluje. To dovodi do pojačanog klirensa alirokumaba posredovanog ciljnim proteinom te smanjene sistemske izloženosti alirokumabu. U usporedbi s monoterapijom alirokumabom, izloženost alirokumabu pri njegovoj istodobnoj primjeni sa statinima, ezetimibom i fenofibratom smanjuje se za 40%, 15% odnosno 35%. Međutim, kada se alirokumab primjenjuje svaka dva tjedna, sniženje vrijednosti LDL-C održano je tijekom intervala doziranja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Praluent u trudnica. Budući da je alirokumab rekombinantno IgG1 protutijelo, očekuje se da će proći kroz placentarnu barijeru (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na očuvanje trudnoće ili embriofetalni razvoj; toksičnost za majku primijećena je u štakora, ali ne i u majmuna pri dozama većima od onih preporučenih za ljude, a u mladunčadi majmuna primijećen je slabiji sekundarni imuni odgovor na izlaganje antigenu (vidjeti dio 5.3). Primjena lijeka Praluent ne preporučuje se tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje alirokumabom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se alirokumab u majčino mlijeko. Humani imunoglobulin G (IgG) izlučuje se u majčino mlijeko, osobito u kolostrum; stoga se primjena lijeka Praluent u dojilja ne preporučuje tijekom tog razdoblja. Očekuje se da će izloženost tijekom preostalog razdoblja dojenja biti mala. Budući da nisu poznati učinci alirokumaba na dojenče, potrebno je donijeti odluku o tome hoće li se tijekom tog razdoblja prekinuti dojenje ili liječenje lijekom Praluent.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama nisu primijećeni štetni učinci na zamjenske biljege plodnosti (vidjeti dio 5.3). Nema podataka o štetnim učincima na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Praluent ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave, kod preporučenih doza, su lokalne reakcije na mjestu injiciranja (6,1%), znakovi i simptomi gornjih dišnih putova (2,0%) te pruritus (1,1%). Najčešće nuspojave koje su dovodile do prekida liječenja u bolesnika liječenih alirokumabom bile su lokalne reakcije na mjestu injiciranja. Sigurnosni profil u ispitivanju ODYSSEY OUTCOMES bio je konzistentan s ukupnim sigurnosnim profilom opisanim u kontroliranim ispitivanjima faze 3.

Nije primijećena nikakva razlika u sigurnosnom profilu između dviju doza (75 mg i 150 mg) koje su se primjenjivale u programu ispitivanja faze 3.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih alirokumabom u objedinjenim podacima iz kontroliranih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti Tablicu 1).

Učestalost svih nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima izračunata je na temelju incidencije u objedinjenim podacima kliničkih ispitivanja faze 3. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalost nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet ne može se utvrditi budući da su izvedene iz spontanijih prijava. Posljedično, učestalost tih nuspojava određena je kao "nepoznato".

Tablica 1 – Nuspojave

Organski sustav	Često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost, hipersenzitivni vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	znakovi i simptomi gornjih dišnih putova*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	urtikarija, numularni ekcem	angioedem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu injiciranja**		bolest nalik gripi

* uključujući pretežno orofaringealnu bol, rinoreju, kihanje

** uključujući eritem/crvenilo, svrbež, oticanje, bol/osjetljivost

Opis odabranih nuspojava

Lokalne reakcije na mjestu injiciranja

Lokalne reakcije na mjestu injiciranja, uključujući eritem/crvenilo, svrbež, oticanje i bol/osjetljivost, prijavljene su u 6,1% bolesnika liječenih alirokumabom naspram 4,1% bolesnika u kontrolnoj skupini (koji su primali injekcije placeba). Većina reakcija na mjestu injiciranja bila je prolazna i blaga. Stopa prekida liječenja zbog lokalnih reakcija na mjestu injiciranja bila je usporediva između tih dviju skupina (0,2% u skupini koja je primala alirokumab naspram 0,3% u kontrolnoj skupini). U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda (ODYSSEY OUTCOMES), reakcije na mjestu injiciranja su se također pojavljivale češće u bolesnika liječenih alirokumabom nego u bolesnika koji su primali placebo (3,8% alirokumab naspram 2,1% placebo).

Opće alergijske reakcije

Opće alergijske reakcije prijavljene su češće u skupini liječenoj alirokumabom (8,1% bolesnika) nego u kontrolnoj skupini (7,0% bolesnika), prvenstveno zbog razlike u incidenciji pruritusa. Primijećeni slučajevi pruritusa obično su bili blagi i prolazni. Uz to su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima prijavljene i rijetke te ponekad ozbiljne alergijske reakcije poput preosjetljivosti, numularnog ekcema, urtikarije i hipersenzitivnog vaskulitisa (vidjeti dio 4.4). U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda (ODYSSEY OUTCOMES), opće alergijske reakcije bile su slične u bolesnika liječenih alirokumabom i u bolesnika koji su primali placebo (7,9% alirokumab, 7,8% placebo). Nije zapažena razlika u incidenciji pruritusa.

Posebne populacije

Starije osobe

Iako nisu primijećeni sigurnosni problemi među bolesnicima starijima od 75 godina, podaci o primjeni u toj dobnoj skupini su ograničeni.

U kontroliranim ispitivanjima primarne hiperkolesterolemije i miješane dislipidemije faze 3, 1158 (34,7%) bolesnika liječenih alirokumabom bilo je u dobi od ≥ 65 godina, dok je njih 241 (7,2%) bilo u dobi od ≥ 75 godina. U kontroliranom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda, 2505 bolesnika (26,5%) liječenih alirokumabom bili su u dobi od ≥ 65 godina, a 493 bolesnika (5,2%) liječenih alirokumabom u dobi od ≥ 75 godina. Nisu primijećene značajne razlike u sigurnosti i djelotvornosti koje bi se povezivale s povećanjem dobi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Praluent utvrđene su u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (HeFH). Kliničko ispitivanje za procjenu učinaka lijeka Praluent provedeno je na 153 bolesnika u dobi od 8 do 17 godina s HeFH-om. Nisu ustanovljeni novi podaci o sigurnosti, a podaci o sigurnosti u ovoj populaciji bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom lijeka u odraslih bolesnika s HeFH-om.

Iskustvo primjene alirokumaba u pedijatrijskih bolesnika s homozigotnim oblikom obiteljske hiperkolesterolemije (engl. *homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH) ograničeno je na 18 bolesnika u dobi od 8 do 17 godina. Nisu uočeni novi podaci povezani sa sigurnošću primjene lijeka u usporedbi s poznatim sigurnosnim profilom u odraslih bolesnika.

Ispitivanje doziranja svaka 4 tjedna

Sigurnosni profil u bolesnika liječenih na režimu doziranja od 300 mg jednom svaka 4 tjedna (jednom mjesečno) bio je sličan sigurnosnom profilu opisanom za program kliničkih ispitivanja s režimom doziranja svaka 2 tjedna, osim za višu stopu lokalnih reakcija na mjestu injiciranja. Lokalne reakcije na mjestu injiciranja sveukupno su prijavljene s učestalošću od 16,6% u skupini liječenoj s 300 mg jednom svaka 4 tjedna te 7,9% u placebo skupini. Bolesnici u skupini liječenoj s dozom od 300 mg alirokumaba svaka 4 tjedna primili su naizmjenično injekcije s placebom kako bi se održalo zasljepljivanje s obzirom na učestalost injiciranja. Isključujući reakcije na mjestu injiciranja koje su se javile nakon ovih injekcija s placebom, učestalost reakcija na mjestu injiciranja bila je 11,8%. Stopa prekida terapije zbog reakcija na mjestu injiciranja bila je 0,7% u skupini liječenoj s 300 mg jednom svaka 4 tjedna i 0% u placebo skupini.

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

U svim kliničkim ispitivanjima, sukladno dizajnu ispitivanja, osnovne terapije za snižavanje razine lipida nisu se mogle prilagođavati. Postotak bolesnika koji su dostigli vrijednosti LDL-C <0,65 mmol/l (<25 mg/dl) ovisio je o početnoj vrijednosti LDL-C i o dozi alirokumaba.

U skupini kontroliranih ispitivanja uz primjenu početne doze od 75 mg svaka 2 tjedna pri čemu je doza povećana na 150 mg svaka 2 tjedna ako bolesnikova razina LDL-C nije bila <1,81 mmol/l ili <2,59 mmol/l (<70 mg/dl ili <100 mg/dl), 29,3% bolesnika s početnom razinom LDL-C <2,59 mmol/l (<100 mg/dl) i 5,0% bolesnika s početnom razinom LDL-C ≥2,59 mmol/l (≥100 mg/dl) liječenih alirokumabom imalo je dvije uzastopne vrijednosti LDL-C <0,65 mmol/l (<25 mg/dl). U ispitivanju ODYSSEY OUTCOMES, u kojem je početna doza alirokumaba bila 75 mg svaka 2 tjedna, a doza je povećana na 150 mg svaka 2 tjedna ako bolesnikova razina LDL-C nije bila <1,29 mmol/l (<50 mg/dl), 54,8% bolesnika s početnom razinom LDL-C <2,59 mmol/l (<100 mg/dl) i 24,2% bolesnika s početnom razinom LDL-C ≥2,59 mmol/l (≥100 mg/dl) liječenih alirokumabom imali su dvije uzastopne vrijednosti LDL-C <0,65 mmol/l (<25 mg/dl).

Iako nisu bile zabilježene nuspojave vrlo niske razine LDL-C u ispitivanjima alirokumaba, dugoročni učinci neprekidno vrlo niskih razina LDL-C nisu poznati.

Imunogenost/protutijela na lijek

U ispitivanju ODYSSEY OUTCOMES, 5,5% bolesnika liječenih sa 75 mg i/ili 150 mg alirokumaba svaka 2 tjedna imalo je protutijela na lijek nakon početka liječenja u usporedbi s 1,6% bolesnika koji su primali placebo, od kojih je većina imala prolazne odgovore. Perzistirajući odgovori protutijelima na lijek bili su zabilježeni u 0,7% bolesnika liječenih alirokumabom i u 0,4% bolesnika koji su primali placebo. Odgovori neutralizirajućim protutijelima bili su zabilježeni u 0,5% bolesnika liječenih alirokumabom i u <0,1% bolesnika koji su primali placebo.

Odgovori protutijelima na lijek, uključujući neutralizirajuća protutijela, bili su niskog titra i nije se činilo da imaju klinički značajan utjecaj na djelotvornost ili sigurnost alirokumaba, osim veće stope reakcija na mjestu injiciranja u bolesnika s protutijelima na lijek u usporedbi s bolesnicima koji

nemaju protutijela na lijek (7,5% nasuprot 3,6%). Dugoročne posljedice nastavka liječenja alirokumabom u prisutnosti protutijela na lijek nisu poznate.

U skupini od deset ispitivanja kontroliranih placebo i aktivno kontroliranih ispitivanja s bolesnicima liječenim alirokumabom u dozi od 75 mg i/ili 150 mg svaka 2 tjedna, kao i u odvojenom kliničkom ispitivanju bolesnika liječenih alirokumabom 75 mg svaka 2 tjedna ili 300 mg svaka 4 tjedna (uključujući i neke bolesnike s prilagodbom doze do 150 mg svaka 2 tjedna), učestalost razvoja protutijela na lijek i neutralizirajućih protutijela bila je slična rezultatima iz gore opisanog ispitivanja ODYSSEY OUTCOMES.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog liječenja za predoziranje alirokumabom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski te po potrebi uvesti potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji modificiraju lipide, ostali lijekovi koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10AX14.

Mehanizam djelovanja

Alirokumab je potpuno ljudsko IgG1 monoklonsko protutijelo koje se s visokim afinitetom i specifičnošću vezuje za proproteinsku konvertazu suptilizin keksin tipa 9 (engl. *proprotein convertase subtilisin kexin type 9*, PCSK9). PCSK9 se vezuje za receptore lipoproteina niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein receptors*, LDLR) na površini hepatocita kako bi potaknuo razgradnju LDLR-a unutar jetre. LDLR je primarni receptor koji odstranjuje cirkulirajući LDL i stoga pad vrijednosti LDLR-a uzrokovan djelovanjem PCSK9 dovodi do viših vrijednosti LDL-C u krvi. Inhibiranjem vezivanja PCSK9 za LDLR, alirokumab povećava broj LDLR-a dostupnih za odstranjivanje LDL-a i na taj način snizuje vrijednosti LDL-C.

LDLR vezuje i trigliceridima bogate ostatne lipoproteine vrlo niske gustoće (engl. *very low density lipoprotein*, VLDL) te lipoproteine srednje gustoće (engl. *intermediate-density lipoprotein*, IDL). Dakle, liječenje alirokumabom može dovesti do sniženja vrijednosti tih ostatnih lipoproteina, što dokazuje sniženje vrijednosti apolipoproteina B (Apo B), kolesterola koji isključuje kolesterol sadržan u lipoproteinima visoke gustoće (engl. *non-high-density lipoprotein cholesterol*, ne-HDL-C) i triglicerida (TG). Alirokumab dovodi i do snižavanja vrijednosti lipoproteina (a) [Lp(a)], jednog oblika LDL-a koji se vezuje za apolipoprotein (a). Međutim, pokazalo se da LDLR ima nizak afinitet prema Lp(a) pa stoga točan mehanizam kojim alirokumab snizuje vrijednost Lp(a) nije posve razjašnjen.

U genetskim ispitivanjima u ljudi pronađene su varijante PCSK9 s mutacijama koje smanjuju funkciju (engl. *loss-of-function*) ili mutacijama koje poboljšavaju funkciju (engl. *gain-of-function*). Osobe s mutacijom PCSK9 koja smanjuje funkciju na samo jednom alelu imaju niže vrijednosti LDL-C, što je u korelaciji sa značajno manjom incidencijom koronarne srčane bolesti. Postoje izvješća o nekoliko pojedinaca s mutacijama PCSK9 koje smanjuju funkciju na dva alela, a koji su imali izrazito niske vrijednosti LDL-C, uz vrijednosti HDL-C i TG-a unutar normalnog raspona. Nasuprot tome, mutacije

gena PCSK9 koje poboljšavaju funkciju pronađene su u bolesnika s povišenim vrijednostima LDL-C i kliničkom dijagnozom obiteljske hiperkolesterolemije.

U multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, 14-tjednom ispitivanju provedenom u 13 bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom nastalom zbog mutacija gena PCSK9 koje poboljšavaju funkciju, bolesnici su bili randomizirani za primanje alirokumaba u dozi od 150 mg jednom svaka 2 tjedna ili placebo. Srednja početna vrijednost LDL-C bila je 3,90 mmol/l (151,5 mg/dl). U 2. tjednu srednja vrijednost sniženja LDL-C u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 62,5% među bolesnicima liječenima alirokumabom u usporedbi sa 8,8% u bolesnika koji su primali placebo. U 8. tjednu srednja vrijednost sniženja LDL-C u odnosu na početnu vrijednost u svih bolesnika liječenih alirokumabom iznosila je 72,4%.

Farmakodinamički učinci

U testovima *in vitro* alirokumab nije inducirao aktivnost efektorske funkcije posredovanu Fc-ulomkom (stanično posredovanu toksičnost ovisnu o protutijelima i citotoksičnost ovisnu o komplementu) ni u prisustvu ni u odsustvu PCSK9, a nisu primijećeni ni topljivi imunokompleksi sposobni vezivati proteine komplementa kada se alirokumab vezao za PCSK9.

Klinička djelotvornost i sigurnost u primarnoj hiperkolesterolemiji i miješanoj dislipidemiji

Sažetak programa kliničkih ispitivanja faze 3 – režim doziranja 75 mg i/ili 150 mg svaka 2 tjedna

Djelotvornost alirokumaba ocjenjivala se u deset ispitivanja faze 3 (pet placebom kontroliranih i pet ezetimibom kontroliranih ispitivanja), u kojima je sudjelovalo 5296 randomiziranih bolesnika s hiperkolesterolemijom (heterozigotnom obiteljskom ili stečenom) ili miješanom dislipidemijom, od kojih je njih 3188 bilo randomizirano za liječenje alirokumabom. U ispitivanjima faze 3, 31% bolesnika imalo je šećernu bolest tipa 2, dok je njih 64% imalo koronarnu srčanu bolest u anamnezi. Tri od tih deset ispitivanja bila su provedena isključivo u bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Većina bolesnika u programu ispitivanja faze 3 uzimala je osnovnu terapiju koja modificira lipide, koja se sastojala od maksimalne podnošljive doze statina u kombinaciji s drugim terapijama koje modificiraju lipide ili bez njih, te je u njih postojao visok ili vrlo visok kardiovaskularni (KV) rizik. Dva su ispitivanja provedena u bolesnika koji nisu istodobno bili liječeni statinima, uključujući jedno ispitivanje u bolesnika s dokumentiranim nepodnošenjem statina.

U dva ispitivanja (*LONG TERM* i *HIGH FH*), koja su ukupno uključivala 2416 bolesnika, primjenjivala se samo doza od 150 mg jednom svaka 2 tjedna. U osam se ispitivanja ocjenjivala doza od 75 mg jednom svaka 2 tjedna, koja se u 12. tjednu postupno povećala u skladu sa zadanim kriterijima na 150 mg jednom svaka 2 tjedna u bolesnika koji nisu postigli unaprijed određenu ciljnu vrijednost LDL-C utvrđenu na temelju njihove razine KV rizika u 8. tjednu.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u svim ispitivanjima faze 3 bila je srednja vrijednost postotka sniženja vrijednosti LDL-C u 24. tjednu u odnosu na početne vrijednosti u usporedbi s placebom ili ezetimibom. Sva su ispitivanja postigla primarnu mjeru ishoda. Općenito je primjena alirokumaba dovela i do statistički značajno većeg postotka sniženja vrijednosti ukupnog kolesterola, kolesterola koji isključuje kolesterol sadržan u lipoproteinima visoke gustoće (ne-HDL-C), apolipoproteina B (Apo B) i lipoproteina (a) [Lp(a)] u usporedbi s placebom/ezetimibom, neovisno o tome jesu li se bolesnici istodobno liječili statinom ili ne. U usporedbi s placebom, alirokumab je snizio i vrijednost triglicerida (TG) te povisio vrijednost kolesterola sadržanog u lipoproteinima visoke gustoće (HDL-C) i apolipoproteina A-1 (Apo A-1). Za detaljne rezultate vidjeti Tablicu 2 u nastavku. Sniženje vrijednosti LDL-C primijećeno je kod svih dobni skupina, oba spola, svih indeksa tjelesne mase (ITM), rasa, početnih vrijednosti LDL-C, bolesnika s heterozigotnom obiteljskom i stečenom hiperkolesterolemijom, bolesnika s miješanom dislipidemijom te bolesnika sa šećernom bolešću. Iako je slična djelotvornost primijećena i u bolesnika starijih od 75 godina, podaci o primjeni u toj dobnoj skupini su ograničeni. Sniženje vrijednosti LDL-C bilo je dosljedno, neovisno o istodobno primjenjivanim statinima i dozama. Vrijednost LDL-C od <1,81 mmol/l (<70 mg/dl) u 12. i 24. tjednu

postigao je značajno veći udio bolesnika u skupini liječenoj aliokumabom u odnosu na skupine koje su primale placebo ili ezetimib. U ispitivanjima u kojima se primjenjivao režim postupnog povećanja doze na temelju zadanih kriterija, većina bolesnika postigla je unaprijed određenu ciljnu vrijednost LDL-C (određenu na temelju njihove vrijednosti KV rizika) uz dozu od 75 mg jednom svaka 2 tjedna te je većina bolesnika nastavila liječenje dozom od 75 mg jednom svaka 2 tjedna. Hipolipemijski učinak aliokumaba primijećen je unutar 15 dana nakon primjene prve doze, a maksimalni je učinak postignut nakon približno 4 tjedna. Kod dugoročnog se liječenja djelotvornost održala tijekom čitavog trajanja ispitivanja (do 2 godine). Nakon prekida primjene aliokumaba nije primijećen nagli skok vrijednosti LDL-C, već su se vrijednosti LDL-C postupno vratile na početne vrijednosti.

Prema unaprijed određenim analizama provedenima prije mogućeg postupnog povećanja doze u 12. tjednu u 8 ispitivanja u kojima su bolesnici započeli liječenje dozom od 75 mg jednom svaka 2 tjedna, postignute su srednje vrijednosti sniženja LDL-C u rasponu od 44,5% do 49,2%. U dvama ispitivanjima u kojima su bolesnici započeli i nastavili liječenje dozom od 150 mg jednom svaka 2 tjedna, postignuta srednja vrijednost sniženja LDL-C u 12. tjednu iznosila je 62,6%. Prema analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3 koja su dopuštala postupno povećanje doze, u podskupini bolesnika kojima je doza aliokumaba u 12. tjednu postupno povećana sa 75 mg jednom svaka 2 tjedna na 150 mg jednom svaka 2 tjedna, to je povećanje dovelo do dodatnog sniženja srednje vrijednosti LDL-C od 14% u bolesnika koji su primali osnovnu terapiju statinom. Među bolesnicima koji nisu primali osnovnu terapiju statinom, postupno povećanje doze aliokumaba dovelo je do dodatnog sniženja srednje vrijednosti LDL-C od 3%, a glavnina tog učinka primijećena je u približno 25% bolesnika koji su nakon postupnog povećanja doze postigli najmanje dodatnih 10% sniženja vrijednosti LDL-C. Bolesnici kojima je doza bila postupno povećana na 150 mg jednom svaka 2 tjedna imali su veću srednju vrijednost LDL-C na početku ispitivanja.

Ocjenjivanje kardiovaskularnih (KV) događaja

Prema unaprijed određenim analizama objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3, neovisno potvrđeni KV događaji koji su se javili tijekom liječenja, a uključivali su smrt zbog koronarne srčane bolesti, infarkt miokarda, ishemijski moždani udar, nestabilnu anginu koja je zahtijevala hospitalizaciju, hospitalizaciju uslijed kongestivnog zatajenja srca i revaskularizaciju, prijavljeni su u 110 (3,5%) bolesnika u skupini liječenoj aliokumabom te 53 (3,0%) bolesnika u kontrolnoj skupini (placebo ili aktivni kontrolni lijek), uz HR=1,08 (95% CI: 0,78 – 1,50). Neovisno potvrđeni veliki kardiovaskularni štetni događaji (engl. *major cardiovascular adverse events*, MACE) („MACE-plus“, tj. smrt zbog koronarne srčane bolesti, infarkt miokarda, ishemijski moždani udar i nestabilna angina koja zahtijeva hospitalizaciju) bili su prijavljeni u 52 od 3182 (1,6%) bolesnika u skupini liječenoj aliokumabom te 33 od 1792 (1,8%) bolesnika u kontrolnoj skupini (placebo ili aktivni kontrolni lijek); HR=0,81 (95% CI: 0,52 – 1,25).

Prema unaprijed određenim konačnim analizama podataka iz ispitivanja LONG TERM, neovisno potvrđeni KV događaji koji su se javili tijekom liječenja zabilježeni su u 72 od 1550 (4,6%) bolesnika u skupini liječenoj aliokumabom te u 40 od 788 (5,1%) bolesnika u skupini koja je primala placebo; neovisno potvrđeni MACE-plus događaji bili su prijavljeni u 27 od 1550 (1,7%) bolesnika liječenih aliokumabom te 26 od 788 (3,3%) onih koji su primali placebo. Omjeri hazarda (HR) izračunavali su se *post-hoc*; za sve KV događaje, HR=0,91 (95% CI, 0,62 – 1,34); za MACE-plus događaje, HR=0,52 (95% CI, 0,31 – 0,90).

Smrtnost zbog bilo kojeg uzroka

Smrtnost zbog bilo kojeg uzroka u ispitivanjima faze 3 iznosila je 0,6% (20 od 3182 bolesnika) u skupini liječenoj aliokumabom i 0,9% (17 od 1792 bolesnika) u kontrolnoj skupini. Primarni uzrok smrti u većine tih bolesnika bili su KV događaji.

Kombinirana terapija sa statinom

Placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 (uz osnovnu terapiju statinima) u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom

Ispitivanje LONG TERM

Ovo multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, 18-mjesečno ispitivanje uključivalo je 2310 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom i visokim ili vrlo visokim KV rizikom, koji su primali maksimalnu podnošljivu dozu statina, uz dodatnu terapiju koja modificira lipide ili bez nje. Bolesnici su uz postojeću terapiju koja modificira lipide primali ili aliokumab u dozi od 150 mg jednom svaka 2 tjedna ili placebo. Ispitivanje LONG TERM uključivalo je 17,7% bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, 34,6% sa šećernom bolešću tipa 2 te 68,8% s koronarnom srčanom bolešću u anamnezi. U 24. tjednu srednja razlika između liječenja i placeba s obzirom na postotnu promjenu vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti iznosila je -61,9% (95% CI: -64,3%, -59,4%; p-vrijednost: <0,0001). Za detaljne rezultate vidjeti Tablicu 2. Vrijednost LDL-C od <1,81 mmol/l (<70 mg/dl) je u 12. tjednu postiglo 82,1% bolesnika liječenih aliokumabom u odnosu na 7,2% bolesnika koji su primali placebo. Razlika naspram placeba u 24. tjednu bila je statistički značajna za sve lipide/lipoproteine.

Ispitivanje COMBO I

Ovo multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, 52-tjedno ispitivanje uključivalo je 311 bolesnika koji su bili kategorizirani kao bolesnici s vrlo visokim KV rizikom i koji nisu postigli unaprijed određenu ciljnu vrijednost LDL-C maksimalnom podnošljivom dozom statina, uz dodatnu terapiju koja modificira lipide ili bez nje. Bolesnici su uz postojeću terapiju koja modificira lipide primali ili aliokumab u dozi od 75 mg jednom svaka 2 tjedna ili placebo. U 12. tjednu se doza aliokumaba postupno povećala na 150 mg jednom svaka 2 tjedna u bolesnika čija je vrijednost LDL-C bila $\geq 1,81$ mmol/l (≥ 70 mg/dl). U 24. tjednu srednja razlika između liječenja i placeba s obzirom na postotnu promjenu vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti iznosila je -45,9% (95% CI: -52,5%, -39,3%; p-vrijednost: <0,0001). Za detaljne rezultate vidjeti Tablicu 2. Vrijednost LDL-C od <1,81 mmol/l (<70 mg/dl) je u 12. tjednu (prije postupnog povećanja doze) postiglo 76,0% bolesnika liječenih aliokumabom u usporedbi sa 11,3% bolesnika koji su primali placebo. Doza je postupno povećana na 150 mg jednom svaka 2 tjedna u 32 (16,8%) bolesnika koji su liječenje nastavili i nakon 12. tjedna. U podskupini bolesnika kojima je u 12. tjednu postupno povećana doza postignuto je dodatno sniženje srednje vrijednosti LDL-C u 24. tjednu od 22,8%. Razlika naspram placeba u 24. tjednu bila je statistički značajna za sve lipide/lipoproteine osim TG-a i Apo A-1.

Placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 (uz osnovnu terapiju statinima) u bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom

Ispitivanja FH I i FH II

Ova dva multicentrična, placebo kontrolirana, dvostruko slijepa, 18-mjesečna ispitivanja uključivala su 732 bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji su primali maksimalnu podnošljivu dozu statina, uz dodatnu terapiju koja modificira lipide ili bez nje. Bolesnici su uz postojeću terapiju koja modificira lipide primali ili aliokumab u dozi od 75 mg jednom svaka 2 tjedna ili placebo. U 12. tjednu, doza aliokumaba postupno je povećana na 150 mg jednom svaka 2 tjedna u bolesnika čija je vrijednost LDL-C bila $\geq 1,81$ mmol/l (≥ 70 mg/dl). U 24. tjednu srednja razlika između liječenja i placeba s obzirom na postotnu promjenu vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti iznosila je -55,8% (95% CI: -60,0%, -51,6%; p-vrijednost: < 0,0001). Za detaljne rezultate vidjeti Tablicu 2. Vrijednost LDL-C od <1,81 mmol/l (<70 mg/dl) je u 12. tjednu (prije postupnog povećanja doze) postiglo 50,2% bolesnika liječenih aliokumabom u usporedbi sa 0,6% bolesnika koji su primali placebo. U podskupini bolesnika kojima je u 12. tjednu postupno povećana doza postignuto je dodatno

sniženje srednje vrijednosti LDL-C u 24. tjednu od 15,7%. Razlika naspram placeba u 24. tjednu bila je statistički značajna za sve lipide/lipoproteine.

Ispitivanje HIGH FH

Treće multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, 18-mjesečno ispitivanje uključivalo je 106 bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom koji su primali maksimalnu podnošljivu dozu statina, uz dodatne terapije koje modificiraju lipide ili bez njih i koji su imali početnu vrijednost LDL-C od $\geq 4,14$ mmol/l (≥ 160 mg/dl). Bolesnici su uz postojeću terapiju koja modificira lipide primali ili alirokumab u dozi od 150 mg jednom svaka 2 tjedna ili placebo. U 24. tjednu srednja razlika između liječenja i placeba s obzirom na postotnu promjenu vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti iznosila je -39,1% (95% CI: -51,1%, -27,1%; p-vrijednost: $<0,0001$). Za detaljne rezultate vidjeti Tablicu 2. Srednje promjene za sve ostale lipide/lipoproteine bile su slične onima zabilježenima u ispitivanjima FH I i FH II, ali nije postignuta statistička značajnost za TG, HDL-C ni Apo A-1.

Ezetimibom kontrolirano ispitivanje faze 3 (uz osnovnu terapiju statinima) u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom ili miješanom dislipidemijom

Ispitivanje COMBO II

Multicentrično, dvostruko slijepo, ezetimibom kontrolirano, 2-godišnje ispitivanje uključivalo je 707 bolesnika koji su bili kategorizirani kao bolesnici s vrlo visokim KV rizikom i koji nisu postigli unaprijed određenu ciljnu vrijednost LDL-C uz maksimalnu podnošljivu dozu statina. Bolesnici su uz postojeću terapiju koja modificira lipide primali ili alirokumab u dozi od 75 mg jednom svaka 2 tjedna ili ezetimib u dozi od 10 mg jednom dnevno. U 12. tjednu je doza alirokumaba postupno povećana na 150 mg jednom svaka 2 tjedna u bolesnika čija je vrijednost LDL-C bila $\geq 1,81$ mmol/l (≥ 70 mg/dl). U 24. tjednu srednja razlika u odnosu na ezetimib s obzirom na postotnu promjenu vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti iznosila je -29,8% (95% CI: -34,4%, -25,3%; p-vrijednost: $<0,0001$). Za detaljne rezultate vidjeti Tablicu 2. Vrijednost LDL-C od $<1,81$ mmol/l (<70 mg/dl) je u 12. tjednu (prije postupnog povećanja doze) postiglo 77,2% bolesnika liječenih alirokumabom u usporedbi sa 46,2% bolesnika koji su primali ezetimib. U podskupini bolesnika kojima je u 12. tjednu postupno povećana doza postignuto je dodatno sniženje srednje vrijednosti LDL-C od 10,5% u 24. tjednu. Razlika naspram ezetimiba u 24. tjednu bila je statistički značajna za sve lipide/lipoproteine osim za TG-a i Apo A-1.

Monoterapija ili kao dodatak terapiji koja modificira lipide, a koja ne uključuje statine

Ezetimibom kontrolirana ispitivanja faze 3 u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (bez osnovne terapije statinom)

Ispitivanje ALTERNATIVE

Multicentrično, dvostruko slijepo, ezetimibom kontrolirano, 24-tjedno ispitivanje uključivalo je 248 bolesnika s dokumentiranim nepodnošenjem statina zbog simptoma povezanih sa skeletnim mišićima. Bolesnici su primali ili alirokumab u dozi od 75 mg jednom svaka 2 tjedna ili ezetimib u dozi od 10 mg jednom dnevno, ili atorvastatin u dozi od 20 mg jednom dnevno (skupina ponovno izložena statinima [engl. *re-challenge arm*]). U 12. tjednu je doza alirokumaba postupno povećana na 150 mg jednom svaka 2 tjedna u bolesnika koji su imali vrijednosti LDL-C od $\geq 1,81$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) ili $\geq 2,59$ mmol/l (≥ 100 mg/dl), ovisno o razini KV rizika. U 24. tjednu srednja razlika u odnosu na ezetimib s obzirom na postotnu promjenu vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti iznosila je -30,4% (95% CI: -36,6%, -24,2%; p-vrijednost: $<0,0001$). Za detaljne rezultate vidjeti Tablicu 2. Vrijednost LDL-C od $<1,81$ mmol/l (<70 mg/dl) je u 12. tjednu (prije postupnog povećanja doze) postiglo 34,9% bolesnika liječenih alirokumabom u usporedbi sa 0% bolesnika koji su primali ezetimib. U podskupini bolesnika kojima je u 12. tjednu postupno povećana doza postignuto je dodatno sniženje

srednje vrijednosti LDL-C od 3,6% u 24. tjednu. Razlika naspram ezetimiba u 24. tjednu bila je statistički značajna za LDL-C, ukupni kolesterol, ne-HDL-C, Apo B i Lp(a).

U ovom su se ispitivanju ocjenjivali bolesnici koji nisu podnosili najmanje dva statina (barem jedan od njih u najmanjoj odobrenoj dozi). U tih su se bolesnika štetni događaji u mišićno-koštanom sustavu javljali s manjom učestalošću u skupini liječenoj alirokumabom (32,5%) nego u onoj liječenoj atorvastatinom (46,0%) (HR= 0,61 [95% CI, 0,38 – 0,99]), te je liječenje zbog štetnih događaja u mišićno-koštanom sustavu prekinuo manji postotak bolesnika liječenih alirokumabom (15,9%) nego onih koji su primali atorvastatin (22,2%). U pet placebom kontroliranih ispitivanja u bolesnika koji su primali maksimalnu podnošljivu dozu statina (n=3752), stopa prekida liječenja zbog štetnih događaja u mišićno-koštanom sustavu iznosila je 0,4% u skupini liječenoj alirokumabom i 0,5% u onoj koja je primala placebo.

Ispitivanje MONO

Ovo multicentrično, dvostruko slijepo, ezetimibom kontrolirano, 24-tjedno ispitivanje uključivalo je 103 bolesnika s umjerenim KV rizikom koji nisu uzimali statine ni druge terapije koje modificiraju lipide, a imali su početnu vrijednost LDL-C između 2,59 mmol/l (100 mg/dl) i 4,91 mmol/l (190 mg/dl). Bolesnici su primali ili alirokumab u dozi od 75 mg jednom svaka 2 tjedna ili ezetimib u dozi od 10 mg jednom dnevno. U 12. tjednu je doza alirokumaba postupno povećana na 150 mg jednom svaka 2 tjedna u bolesnika koji su imali vrijednost LDL-C od $\geq 1,81$ mmol/l (≥ 70 mg/dl). U 24. tjednu srednja razlika u odnosu na ezetimib s obzirom na postotnu promjenu vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti iznosila je -31,6% (95% CI: -40,2%, -23,0%; p-vrijednost: <0,0001). Za detaljne rezultate vidjeti Tablicu 2. Vrijednost LDL-C od <1,81 mmol/l (<70 mg/dl) je u 12. tjednu (prije postupnog povećanja doze) postiglo 57,7% bolesnika u odnosu na 0% bolesnika koji su primali ezetimib. Doza je postupno povećana na 150 mg jednom svaka 2 tjedna u 14 (30,4%) bolesnika koji su liječenje nastavili i nakon 12. tjedna. U podskupini bolesnika kojima je u 12. tjednu postupno povećana doza postignuto je dodatno sniženje srednje vrijednosti LDL-C od 1,4 % u 24. tjednu. Razlika naspram ezetimiba u 24. tjednu bila je statistički značajna za LDL-C, ukupni kolesterol, ne-HDL-C i Apo B.

Tablica 2: Srednja vrijednost postotka promjene vrijednosti LDL-C i drugih lipida/lipoproteina u odnosu na početnu vrijednost u placebom i ezetimibom kontroliranim ispitivanjima – režim doziranja 75 mg i/ili 150 mg svaka 2 tjedna

Srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti u placebom kontroliranim ispitivanjima uz osnovnu terapiju statinima								
	LONG TERM (N=2310)		FHI i FHII (N=732)		High FH (N=106)		COMBO I (N=311)	
	placeb o	alirokuma b	placeb o	alirokuma b	placeb o	alirokuma b	placeb o	alirokuma b
Broj bolesnika	780	1530	244	488	35	71	106	205
Srednji početni LDL-C u mmol/l (mg/dl)	3,16 (122,0)	3,18 (122,8)	3,65 (140,9)	3,66 (141,3)	5,21 (201,0)	5,10 (196,3)	2,71 (104,6)	2,60 (100,3)
12. tjedan								
LDL-C (ITT) ^a	1,5	-63,3	5,4	-43,6	-6,6	-46,9	1,1	-46,3
LDL-C (liječena populacija) ^b	1,4	-64,2	5,3	-44,0	-6,6	-46,9	1,7	-47,6
24. tjedan								
LDL-C (ITT) ^a	0,8	-61,0 ^c	7,1	-48,8 ^d	-6,6	-45,7 ^e	-2,3	-48,2 ^f
LDL-C (liječena populacija) ^b	0,7	-62,8	6,8	-49,3	-6,6	-45,5	-0,8	-50,7
ne-HDL-C	0,7	-51,6	7,4	-42,8	-6,2	-41,9	-1,6	-39,1
Apo B	1,2	-52,8	1,9	-41,7	-8,7	-39,0	-0,9	-36,7
Ukupni kolesterol	-0,3	-37,8	5,5	-31,2	-4,8	-33,2	-2,9	-27,9
Lp(a)	-3,7	-29,3	-8,5	-26,9	-8,7	-23,5	-5,9	-20,5
TG	1,8	-15,6	4,3	-9,8	-1,9	-10,5	-5,4	-6,0
HDL-C	-0,6	4,0	0,2	7,8	3,9	7,5	-3,8	3,5
Apo A-1	1,2	4,0	-0,4	4,2	2,0	5,6	-2,5	3,3

Srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti u ezetimibom kontroliranim ispitivanjima						
	Uz osnovnu terapiju statinima		Bez osnovne terapije statinima			
	COMBO II (N=707)		ALTERNATIVE (N=248)		MONO (N=103)	
	ezetimib	alirokuma b	ezetimib	alirokuma b	ezetimib	alirokumab
Broj bolesnika	240	467	122	126	51	52
Srednji početni LDL-C u mmol/l (mg/dl)	2,71 (104,5)	2,81 (108,3)	5,03 (194,2)	5,0 (191,1)	3,58 (138,3)	3,65 (141,1)
12. tjedan						
LDL-C (ITT) ^a	-21,8	-51,2	-15,6	-47,0	-19,6	-48,1
LDL-C (liječena populacija) ^b	-22,7	-52,4	-18,0	-51,2	-20,4	-53,2
24. tjedan						
LDL-C (ITT) ^a	-20,7	-50,6 ^g	-14,6	-45,0 ^h	-15,6	-47,2 ⁱ
LDL-C (liječena populacija) ^b	-21,8	-52,4	-17,1	-52,2	-17,2	-54,1
ne-HDL-C	-19,2	-42,1	-14,6	-40,2	-15,1	-40,6
Apo B	-18,3	-40,7	-11,2	-36,3	-11,0	-36,7
Ukupni kolesterol	-14,6	-29,3	-10,9	-31,8	-10,9	-29,6
Lp(a)	-6,1	-27,8	-7,3	-25,9	-12,3	-16,7
TG	-12,8	-13,0	-3,6	-9,3	-10,8	-11,9
HDL-C	0,5	8,6	6,8	7,7	1,6	6,0
Apo A-1	-1,3	5,0	2,9	4,8	-0,6	4,7

^a ITT analiza – populacija koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent-to-treat*, ITT); uključuje sve podatke o lipidima prikupljene tijekom čitavog ispitivanja, neovisno o pridržavanju ispitivanog liječenja.

^b Analiza liječene populacije – analiza ograničena na vremensko razdoblje u kojem su bolesnici uistinu primali liječenje.

Postotak smanjenja vrijednosti LDL-C u 24. tjednu odgovara srednjoj apsolutnoj promjeni od:

^c -1,92 mmol/l (-74,2 mg/dl); ^d -1,84 mmol/l (-71,1 mg/dl); ^e -2,35 mmol/l (-90,8 mg/dl); ^f -1,30 mmol/l (-50,3 mg/dl); ^g -1,44 mmol/l (-55,4 mg/dl); ^h -2,18 mmol/l (-84,2 mg/dl); ⁱ -1,73 mmol/l (-66,9 mg/dl)

Režim doziranja svaka 4 tjedna

Ispitivanje CHOICE I

Multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, 48-tjedno ispitivanje uključilo je 540 bolesnika na maksimalno podnošljivoj dozi statina, s nekom drugom terapijom koja modificira lipide ili bez nje (308 u skupini s 300 mg aliokumaba svaka 4 tjedna, 76 u skupini sa 75 mg aliokumaba svaka 2 tjedna te 156 u placebo skupini) i 252 bolesnika koji nisu liječeni statinom (144 u skupini s 300 mg aliokumaba svaka 4 tjedna, 37 u skupini sa 75 mg aliokumaba svaka 2 tjedna te 71 u placebo skupini). Bolesnici su primili aliokumab 300 mg svaka 4 tjedna, aliokumab 75 mg svaka 2 tjedna ili placebo kao dodatak na svoju već postojeću terapiju koja modificira lipide (statini, nestatinska terapija ili samo dijeta). Bolesnici u skupini liječenoj s 300 mg aliokumaba svaka 4 tjedna primili su naizmjenično injekcije s placebom kako bi se održalo zasljepljivanje u odnosu na učestalost injiciranja. Sveukupno, 71,6% bolesnika kategorizirano je s visokim ili vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom i izvan svojih ciljnih vrijednosti LDL-C. Prilagodba doze na 150 mg svaka 2 tjedna dogodila se u 12.tjednu u skupinama s aliokumabom u bolesnika s vrijednostima LDL-C

$\geq 1,81$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) ili $\geq 2,59$ mmol/l (≥ 100 mg/dl), ovisno o njihovom kardiovaskularnom riziku, ili u bolesnika koji nisu imali barem 30% smanjenja vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti.

U kohorti bolesnika koji su kao osnovnu terapiju uzimali statine, srednja početna vrijednost LDL-C bila je 2,91 mmol/l (112,7 mg/dl). U 12. je tjednu srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti s 300 mg alirokumaba svaka 4 tjedna za LDL-C (ITT analiza) bila -55,3% u usporedbi s +1,1% za placebo. U 12.tjednu (prije prilagodbe doze), 77,3% bolesnika liječenih s 300 mg alirokumaba svaka 4 tjedna doseglo je vrijednost LDL-C $< 1,81$ mmol/l (< 70 mg/dl) u usporedbi s 9,3% u placebo skupini. U 24.tjednu srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti LDL-C uz 300 mg alirokumaba svaka 4 tjedna/150 mg svaka 2 tjedna (ITT analiza) bila je -58,8% u usporedbi s -0,1% za placebo. U 24.tjednu srednja terapijska razlika između primjene 300 mg alirokumaba svaka 4 tjedna/150 mg alirokumaba svaka 2 tjedna i placeba u postotku promjene LDL-C od početne vrijednosti bila je -58,7% (97,5% CI: -65,0%, -52,4%; p-vrijednost: $< 0,0001$). U bolesnika liječenih preko 12 tjedana, doza je prilagođena na 150 mg svaka dva tjedna u 56 (19,3%) od 290 bolesnika u skupini na režimu doziranja 300 mg alirokumaba svaka 4 tjedna. U podskupini bolesnika kojima je u 12.tjednu doza prilagođena na 150 mg svaka 2 tjedna, postignuto je dodatno smanjenje u vrijednosti LDL-C od 25,4% u 24.tjednu. U bolesnika koji su započeli liječenje s alirokumabom u dozi od 300 mg svaka 4 tjedna čija doza nije bila prilagođena na 150 mg svaka 2 tjedna (80,7% bolesnika), srednja vrijednost postotka promjene izračunatog LDL-C u odnosu na početnu vrijednost bila je -63,4% u 12.tjednu i -62,0% u 24.tjednu.

U kohorti bolesnika koji nisu istodobno liječeni statinom, srednja početna vrijednost LDL-C bila je 3,67 mmol/l (142,1 mg/dl). U 12. tjednu srednja vrijednost postotka promjene LDL-C od početne vrijednosti uz 300 mg alirokumaba svaka 4 tjedna (ITT analiza) bila je -58,4% u usporedbi s +0,3% za placebo. U 12. tjednu (prije prilagodbe doze), 65,2% bolesnika liječenih s 300 mg alirokumaba svaka 4 tjedna doseglo je LDL-C vrijednost $< 1,81$ mmol/l (< 70 mg/dl) u usporedbi s 2,8% u placebo skupini. U 24.tjednu, srednja vrijednost postotka promjene LDL-C od početne vrijednosti uz 300 mg alirokumaba svaka 4 tjedna/150 mg alirokumaba svaka 2 tjedna (ITT analiza) bila je -52,7% u usporedbi s -0,3% za placebo. U 24.tjednu srednja terapijska razlika između primjene 300 mg alirokumaba svaka 4 tjedna/150 mg alirokumaba svaka 2 tjedna i placeba u postotku promjene LDL-C od početne vrijednosti bila je -52,4% (97,5% CI: -59,8%, -45,0%; p-vrijednost: $< 0,0001$). U bolesnika liječenih preko 12 tjedana, doza je prilagođena na 150 mg svaka 2 tjedna u 19 (14,7%) od 129 bolesnika u skupini na režimu doziranja 300 mg alirokumaba svaka 4 tjedna. U podskupini bolesnika kojima je doza u 12.tjednu prilagođena na 150 mg svaka 2 tjedna, postignuto je dodatno srednje smanjenje LDL-C vrijednosti od 7,3% u 24. tjednu.

U obje je kohorte razlika u odnosu na placebo bila statistički značajna u 24. tjednu za sve lipidne parametre, osim za ApoA-1 u podskupini bolesnika koji su primali osnovnu terapiju statinima.

Prosječna sniženja vrijednosti LDL-C od početne vrijednosti do 21.-24. tjedna bila su koprimaryna mjera ishoda ispitivanja. Značajno veća prosječna sniženja od početne vrijednosti do 21.-24.tjedna uočena su s dozom alirokumaba od 300 mg svaka 4 tjedna/150 mg svaka 2 tjedna u odnosu na placebo u bolesnika koji nisu primali (-56,9% naspram -1,6%) i koji su primali statin (-65,8% naspram -08,%).

Sveukupno, većina bolesnika (344/419, 82,1%) koji su započeli s režimom doziranja od 300 mg svaka 4 tjedna postigla je u 8.tjednu LDL-C ciljeve definirane u ispitivanju i nisu trebali prilagodbu doze u 12.tjednu. LDL-C je smanjen za 60,5% - 71,9% tijekom 20.-24.tjedna u bolesnika na dozi od 300 mg svaka 4 tjedna i 57,2% - 63,0% u bolesnika s prilagodbom doze s 300 mg svaka 4 tjedna na 150 mg svaka 2 tjedna.

Ispitivanje SYDNEY

Multicentrično, randomizirano, otvoreno, 16-tjedno ispitivanje upotrebljivosti napunjene brizgalice alirokumaba od 2 ml. Sastojalo se od dvije paralelne ispitivane skupine (primjena jednom mjesečno putem jedne napunjene brizgalice od 2 ml [1 x 300 mg] i primjena jednom mjesečno putem dvije napunjene brizgalice od 1 ml [2 x 150 mg]). Ispitivanje je uključilo 69 bolesnika s visokim ili vrlo

visokim kardiovaskularnim rizikom s hiperkolesterolemijom koja nije adekvatno kontrolirana terapijom za snižavanje lipida (početna vrijednost LDL-C $\geq 1,81$ mmol/l [≥ 70 mg/dl]). Srednje vrijednosti sniženja LDL-C u 4. tjednu u odnosu na početnu vrijednost bila su 66,2% uz primjenu jednom mjesečno putem jedne napunjene brizgalice od 2 ml i 51,2% uz primjenu jednom mjesečno putem dviju napunjenih brizgalica od 1 ml. Nakon prilagodbe za razlike u spolu između grupa, srednje vrijednosti smanjenja LDL-C bile su 63,5% odnosno 53,9%. Sniženje vrijednosti LDL-C bilo je održano tijekom 16 tjedana.

Klinička djelotvornost i sigurnost u prevenciji kardiovaskularnih događaja

Ispitivanje ODYSSEY OUTCOMES

Multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje uključivalo je 18 924 odrasla bolesnika (9462 liječena alirokumabom; 9462 koji su primali placebo) koji su praćeni do 5 godina. Bolesnici su doživjeli akutni koronarni sindrom 4 do 52 tjedna prije randomizacije i bili su liječeni terapijom za modificiranje lipida koja je uključivala intenzivnu dozu statina (definirana kao atorvastatin 40 ili 80 mg, ili rosuvastatin 20 ili 40 mg) ili maksimalno podnošljivu dozu tih statina, s ili bez druge terapije za modificiranje lipida. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 kako bi jednom svaka dva tjedna primali 75 mg alirokumaba ili placebo. U drugom mjesecu, ako je bilo potrebno dodatno snižavanje razine LDL-C na temelju unaprijed određenih kriterija LDL-C (LDL-C $\geq 1,29$ mmol/l ili ≥ 50 mg/dl), doza alirokumaba je prilagođena na 150 mg jednom svaka dva tjedna. Za bolesnike kojima je doza prilagođena na 150 mg jednom svaka dva tjedna i koji su imali dvije uzastopne vrijednosti LDL-C ispod 0,65 mmol/l (25 mg/dl), provedeno je snižavanje doze od 150 mg jednom svaka dva tjedna na 75 mg jednom svaka dva tjedna. Bolesnici na dozi od 75 mg jednom svaka dva tjedna koji su imali dvije uzastopne vrijednosti LDL-C ispod 0,39 mmol/l (15 mg/dl) prebačeni su na placebo na slijepi način. Približno 2615 (27,7%) od 9451 bolesnika liječenih alirokumabom zahtijevalo je prilagodbu doze na 150 mg jednom svaka dva tjedna. Od tih 2615 bolesnika, u 805 (30,8%) doza je smanjena na 75 mg jednom svaka dva tjedna. Ukupno, 730 (7,7%) od 9451 bolesnika je prešlo na placebo. Kod ukupno 99,5% bolesnika praćeno je preživljavanje do kraja ispitivanja. Medijan trajanja praćenja bio je 33 mjeseca.

Prvi događaj akutnog koronarnog sindroma bio je infarkt miokarda u 83,2% bolesnika (34,6% STEMI, 48,6% NSTEMI) i epizoda nestabilne angine kod 16,8% bolesnika. Većina bolesnika (88,8%) primala je terapiju statinima visokog intenziteta s ili bez drugih terapija za modificiranje lipida pri randomizaciji. Srednja vrijednost LDL-C na početku bila je 2,39 mmol/l (92,4 mg/dl).

Alirokumab je značajno smanjio rizik za primarnu kompozitnu mjeru ishoda vremena do prvog pojavljivanja velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (MACE-plus) koji je uključivao smrt zbog koronarne srčane bolesti, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, ishemijski moždani udar s ili bez smrtnog ishoda ili nestabilnu anginu koja zahtijeva hospitalizaciju (HR 0,85; 95% CI: 0,78; 0,93; p-vrijednost = 0,0003). Alirokumab je također značajno smanjio sljedeće kompozitne mjere ishoda: rizik od koronarne srčane bolesti; veliki događaj koronarne bolesti srca; kardiovaskularni događaj; i kompozitni ishod smrtnosti od svih uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i ishemijskog moždanog udara bez smrtnog ishoda. Uočeno je također i smanjenje smrtnosti od svih uzroka, uz samo nominalnu statističku značajnost hijerarhijskim ispitivanjem (HR 0,85, 95% CI: 0,73; 0,98). Rezultati su prikazani u Tablici 3.

populacija)

Subgroup	Relative Risk (approx.)	95% CI (approx.)
Overall	0.85	0.75 - 0.95
Age 65 years and older	0.85	0.75 - 0.95
Age 65 years and younger	0.85	0.75 - 0.95
Weight 70 kg and heavier	0.85	0.75 - 0.95
Weight 70 kg and lighter	0.85	0.75 - 0.95
LDL-C 190 mg/dL and higher	0.85	0.75 - 0.95
LDL-C 190 mg/dL and lower	0.85	0.75 - 0.95
Previous MI	0.85	0.75 - 0.95
Previous stroke	0.85	0.75 - 0.95
Previous PVD	0.85	0.75 - 0.95
Previous angina	0.85	0.75 - 0.95
Previous hypertension	0.85	0.75 - 0.95
Previous diabetes	0.85	0.75 - 0.95
Previous hyperlipidemia	0.85	0.75 - 0.95
Previous peripheral vascular disease	0.85	0.75 - 0.95
Previous atrial fibrillation	0.85	0.75 - 0.95
Previous heart failure	0.85	0.75 - 0.95
Previous myocardial infarction	0.85	0.75 - 0.95
Previous stroke	0.85	0.75 - 0.95
Previous PVD	0.85	0.75 - 0.95
Previous angina	0.85	0.75 - 0.95
Previous hypertension	0.85	0.75 - 0.95
Previous diabetes	0.85	0.75 - 0.95
Previous hyperlipidemia	0.85	0.75 - 0.95
Previous peripheral vascular disease	0.85	0.75 - 0.95
Previous atrial fibrillation	0.85	0.75 - 0.95
Previous heart failure	0.85	0.75 - 0.95
Previous myocardial infarction	0.85	0.75 - 0.95

^a MACE-plus definirano kao kompozitna mjera ishoda koja se sastoji od: koronarne srčane bolesti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, ishemijskog moždanog udara s ili bez smrtnog ishoda ili nestabilne angine koja zahtijeva hospitalizaciju

^b Nestabilna angina koja zahtijeva hospitalizaciju

^c Događaj koronarne srčane bolesti definiran kao: veliki događaj koronarne srčane bolesti^d, nestabilna angina koja zahtijeva hospitalizaciju, postupak koronarne revaskularizacije potaknut ishemijom

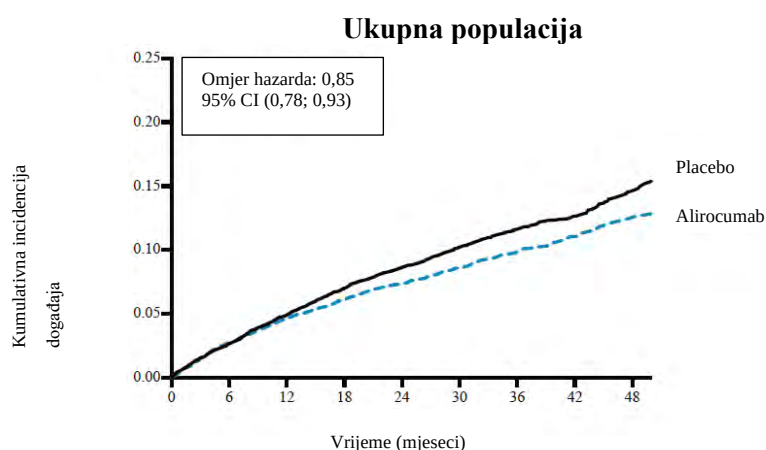
^d veliki događaj koronarne srčane bolesti definiran kao: smrt uzrokovana koronarnom srčanom bolesti, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda

^e Kardiovaskularni događaj definiran kao: kardiovaskularna smrt, bilo koji događaj koronarne srčane bolesti ili ishemijskog moždanog udara bez smrtnog ishoda

^f Nominalna značajnost

Kaplan-Meier procjena kumulativne incidencije primarne mjere ishoda za ukupnu populaciju bolesnika tijekom vremena prikazana je na Slici 1.

Slika 1 Kumulativna incidencija primarne kompozitne mjere ishoda tijekom 4 godine u ispitivanju ODYSSEY OUTCOMES



Neurokognitivna funkcija

U 96-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju ocjenjivao se učinak alirokumaba na neurokognitivnu funkciju nakon 96 tjedana liječenja (~ 2 godine) u bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (engl. *heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH) ili stečenom (engl. *non-familial*) hiperkolesterolemijom pri visokom ili jako visokom kardiovaskularnom riziku.

Neurokognitivna funkcija ocijenjena je primjenom Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Ukupno je randomiziran 2171 bolesnik; 1087 bolesnika liječeno je alirokumabom u dozi od 75 mg i/ili 150 mg svaka 2 tjedna, a 1084 bolesnika liječeno je placebo. Većina (>80%) bolesnika u svakoj skupini završila je 96-tjedno, dvostruko slijepo razdoblje liječenja.

Alirokumab nije pokazao učinak na neurokognitivnu funkciju tijekom 96 tjedana liječenja. Postotak bolesnika koji su imali neurokognitivne poremećaje bio je nizak u skupinama bolesnika koji su liječeni alirokumabom (1,3%) te je bio usporediv s placebo (1,7%). Nisu uočeni sigurnosni problemi povezani s neurokognitivnom funkcijom u bolesnika liječenih alirokumabom koji su imali 2 uzastopne vrijednosti LDL-C <0,65 mmol/l (<25 mg/dl) ili <0,39 mmol/l (<15 mg/dl) tijekom razdoblja liječenja.

Pedijatrijska populacija

Liječenje homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije (HoFH) u pedijatrijskih bolesnika

Provedeno je 48-tjedno, otvoreno ispitivanje kako bi se ocijenile djelotvornost i sigurnost alirokumaba u dozi od 75 mg svaka 2 tjedna (ako je tjelesna težina < 50 kg) ili u dozi od 150 mg svaka 2 tjedna (ako je tjelesna težina ≥ 50 kg) primijenjenim kao dodatak osnovnoj terapiji, u 18 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 8 do 17 godina) s homozigotnim oblikom obiteljske hiperkolesterolemije. Bolesnici su primali 75, odnosno 150 mg alirokumaba svaka 2 tjedna bez prilagodbe doze do 12. tjedna.

Srednja početna vrijednost LDL-C bila je 9,6 mmol/l (373 mg/dl). Srednja vrijednost postotne promjene od početne vrijednosti LDL-C do 12. tjedna bila je -4,1% (95% CI: -23,1% do 14,9%) u ITT populaciji (N=18) i bila je povezana s velikom varijabilnošću u odgovoru s obzirom na smanjenje vrijednosti LDL-C. Udio ispitanika koji su postigli smanjenje LDL-C ≥15% u odnosu na početnu vrijednost u 12., 24. i 48. tjednu bio je 50%, 50% odnosno 39%.

Liječenje heterozigotne obiteljske hiperkolesterolemije (HeFH) u pedijatrijskih bolesnika

Djelotvornost i sigurnost alirokumaba procijenjene su u multicentričnom ispitivanju faze 3 u 153 bolesnika s HeFH-om u dobi od 8 – ≤ 17 godina. Ovo ispitivanje sastojalo se od 24-tjednog randomiziranog, dvostruko slijepog liječenja gdje su bolesnici primali placebo ili alirokumab. Nakon toga uslijedilo je 80-tjedno otvoreno liječenje alirokumabom. Bolesnici su morali biti na dijeti s niskim udjelom masti i primati osnovnu terapiju za snižavanje lipida. Uključeni bolesnici bili su randomizirani u omjeru 2:1 da primaju alirokumab po režimu svaka 2 tjedna ili svaka 4 tjedna i placebo. U režimu doziranja svaka 4 tjedna, 79 bolesnika primalo je dozu od 150 mg kod tjelesne težine (TT) <50 kg ili 300 mg kod TT ≥50 kg. U bolesnika s LDL-C-om ≥2,84 mmol/l (≥110 mg/dl) u 12. tjednu su kod TT <50 kg titirali dozu alirokumaba na 75 mg svaka 2 tjedna, a kod TT ≥50 kg na 150 mg svaka 2 tjedna.

Dvostruko slijepo razdoblje liječenja:

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ovom ispitivanju bila je postotna promjena od početne vrijednosti LDL-C-a do 24. tjedna. Podaci su detaljnije prikazani u tablici 4. Srednje apsolutne vrijednosti LDL-C-a u 24. tjednu bile su 2,847 mmol/l (110,09 mg/dl) u skupini koja je primala alirokumab i 4,177 mmol/l (161,52 mg/dl) u skupini koja je primala placebo u kohorti s režimom doziranja svaka 4 tjedna. Nakon početne procjene je tijekom prve procjene u 8. tjednu primijećeno smanjenje LDL-C-a i održano je tijekom 24 tjedna dvostruko slijepog razdoblja liječenja.

Tablica 4: Učinci liječenja alirokumabom i placeboom u pedijatrijskih bolesnika s HeFH-om

Srednja vrijednost postotne promjene u odnosu na početnu vrijednost u 24. tjednu (u %)		
Režim doziranja svaka 4 tjedna		
	placebo	alirokumab
Broj bolesnika	N= 27	N= 52
LDL-C	-4,4	-38,2
Ne-HDL-C	-3,7	-35,6
TC	-3,6	-34,6
ApoB	-3,6	-34,3

LDL-C = kolesterol u lipoproteinima male gustoće (engl. *low density lipoprotein cholesterol*); HDL-C = kolesterol u lipoproteinima velike gustoće (engl. *high density lipoprotein cholesterol*); TC = ukupni kolesterol (engl. *total cholesterol*); ApoB = apolipoprotein B. Sve prilagođene p-vrijednosti <0,0001.

Razdoblje otvorenog liječenja:

Ukupno 74 bolesnika iz kohorte s režimom doziranja svaka 4 tjedna sudjelovalo je u 80-tjednom otvorenom ispitivanju s jednom skupinom. Početna doza bila je doza alirokumaba odabrana za razdoblje dvostruko slijepog liječenja, u skladu s tjelesnom težinom i režimom doziranja. Istraživači su

mogli povećavati ili smanjivati dozu na temelju svoje medicinske procjene. Srednja vrijednost (SE, standardna pogreška, engl. *standard error*) postotne promjene LDL-C-a u odnosu na početnu vrijednost (randomizacija u razdoblju dvostruko slijepog liječenja) bila je -23,4% (4,7) u 104. tjednu. Srednja vrijednost (SE) postotne promjene u odnosu na početnu vrijednost do 104. tjedna u drugim mjerama ishoda za lipide bila je: -21,5 % (26,2) za ne-HDL-C, -17,8 % (21,7) za ApoB, -17,4 % (19,9) za ukupni kolesterol.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene 50 mg do 300 mg alirokumaba, medijani vremena do postizanja maksimalne serumske koncentracije (t_{max}) iznosili su 3 – 7 dana. Farmakokinetika alirokumaba bila je slična nakon primjene jednokratne supkutane doze od 75 mg u abdomen, nadlakticu ili bedro. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, apsolutna bioraspoloživost alirokumaba nakon supkutane primjene iznosila je približno 85%. Mjesečna izloženost kod primjene 300 mg alirokumaba svaka 4 tjedna bila je slična onoj kod primjene 150 mg svaka 2 tjedna. Fluktuacije između C_{max} i C_{trough} bile su veće za režim doziranja svaka 4 tjedna. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 2 do 3 doze, uz najviše dvostruki omjer akumulacije.

Distribucija

Volumen distribucije nakon intravenske primjene iznosio je približno 0,04 do 0,05 l/kg, što ukazuje na to da se alirokumab prvenstveno raspodjeljuje u cirkulacijski sustav.

Biotransformacija

Budući da je alirokumab protein, nisu provedena posebna ispitivanja metabolizma. Očekuje se da će se alirokumab razgraditi u malene peptide i pojedinačne aminokiseline.

Eliminacija

Primijećene su dvije faze eliminacije alirokumaba. Pri niskim se koncentracijama eliminacija odvija prvenstveno putem saturabilnog vezivanja za ciljni protein (PCSK9), dok se pri većim koncentracijama eliminacija alirokumaba uvelike odvija nesaturabilnim proteolitičkim putem.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, medijan prividnog poluvijeka alirokumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 17 do 20 dana u bolesnika koji su primali monoterapiju alirokumabom u supkutanim dozama od 75 mg jednom svaka 2 tjedna ili 150 mg jednom svaka 2 tjedna. Kada se primjenjivao istodobno sa statinom, medijan prividnog poluvijeka alirokumaba iznosio je 12 dana.

Linearnost/nelinearnost

Pri udvostručenju doze sa 75 mg na 150 mg jednom svaka 2 tjedna primijećeno je povećanje neznatno veće od onog proporcionalnoga dozi, uz povećanje ukupnih koncentracija alirokumaba za 2,1 do 2,7 puta.

Posebne populacije

Starije osobe

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob je povezana s malom razlikom u izloženosti alirokumabu u stanju dinamičke ravnoteže, koja ne utječe ni na djelotvornost ni na sigurnost.

Spol

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, spol ne utječe na farmakokinetiku alirokumaba.

Rasa

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, rasa ne utječe na farmakokinetiku alirokumaba. Nakon primjene jednokratne supkutane doze alirokumaba od 100 do 300 mg nije bilo značajne razlike u izloženosti lijeku između zdravih ispitanika japanskog podrijetla i ispitanika bijele rase.

Tjelesna težina

U konačnom populacijskom farmakokinetičkom modelu tjelesna je težina identificirana kao jedna od značajnih kovarijanti koje utječu na farmakokinetiku alirokumaba. U bolesnika tjelesne težine veće od 100 kg, izloženost alirokumabu (AUC_{0-14d}) u stanju dinamičke ravnoteže smanjila se za 29% kod primjene doze od 75 mg jednom svaka 2 tjedna te za 36% kod primjene doze od 150 mg jednom svaka 2 tjedna u odnosu na bolesnike tjelesne težine između 50 kg i 100 kg. To nije dovelo do klinički značajne razlike u snižavanju vrijednosti LDL-C.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jednokratne supkutane doze od 75 mg u jednom ispitivanju faze 1, farmakokinetički profili alirokumaba u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije bili su slični onome u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se monoklonska protutijela ne izlučuju kroz bubrege, ne očekuje se da će bubrežna funkcija utjecati na farmakokinetiku alirokumaba. Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da se izloženost alirokumabu (AUC_{0-14d}) u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene doze od 75 i 150 mg jednom svaka 2 tjedna povećala za 22 – 35% u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije odnosno za 49 – 50% u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. Raspodjela tjelesne težine i dobi, dvije kovarijante koje utječu na izloženost alirokumabu, razlikovale su se između različitih kategorija bubrežne funkcije i stoga su najvjerojatnije objašnjenje za primijećene farmakokinetičke razlike. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije; u tih je bolesnika izloženost alirokumabu bila približno dvostruko veća nego u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lijeka Praluent procijenjena je u 140 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 8 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (HeFH). Srednja vrijednost C_{trough} u stanju dinamičke ravnoteže postignuta je prije ili u 8. tjednu (prvo farmakokinetičko uzorkovanje tijekom ponovljenog doziranja) uz preporučeni režim doziranja (vidjeti dio 4.2).

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci za 18 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 8 do 17 godina) s homozigotnim oblikom obiteljske hiperkolesterolemije. Srednja vrijednost koncentracija alirokumaba C_{trough} u stanju dinamičke ravnoteže postignuta je prije ili u 12. tjednu u skupini koja je primala 75 mg alirokumaba svaka 2 tjedna i u skupini koja je primala 150 mg alirokumaba svaka 2 tjedna. Nisu provedena ispitivanja alirokumaba u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 8 godina (vidjeti dio 5.1).

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Farmakodinamički učinak alirokumaba na sniženje vrijednosti LDL-C je neizravan, te se odvija putem vezivanja za PCSK9. Primjetno je o koncentraciji ovisno smanjenje udjela nevezanog PCSK9 i LDL-C do postizanja ciljane zasićenosti. Nakon zasićenja vezivanja za PCSK9, daljnja povećanja

koncentracije alirokumaba ne dovode do daljnjih sniženja vrijednosti LDL-C, ali je primjetno dulje trajanje učinka sniženja vrijednosti LDL-C.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

Toksikološka ispitivanja učinaka na reprodukciju provedena na štakorima i majmunima ukazala su na to da alirokumab, baš kao i druga IgG protutijela, prolazi kroz placentarnu barijeru.

Nisu primijećeni štetni učinci na zamjenske biljege plodnosti (npr. estrusnu cikličnost, volumen testisa, volumen ejakulata, pokretljivost spermatozoida ili ukupan broj spermatozoida po ejakulatu) u majmuna. Osim toga, ni u jednom toksikološkom ispitivanju provedenom na štakorima ili majmunima nisu primijećene nikakve patološko-anatomske ni histopatološke promjene reproduktivnih tkiva povezane s alirokumabom.

Nije bilo štetnih učinaka na rast i razvoj ploda u štakora ni majmuna. Nije primijećena toksičnost za majku u gravidnih ženki majmuna pri sistemskim izloženostima koje su bile 81 puta veće od one koja se postiže u ljudi nakon primjene doze od 150 mg jednom svaka 2 tjedna. Međutim, toksičnost za majku primijećena je u gravidnih ženki štakora pri sistemskim izloženostima za koje je procijenjeno da su približno 5,3 puta veće od one koja se postiže u ljudi nakon primjene doze od 150 mg jednom svaka 2 tjedna (utvrđeno na temelju izloženosti izmjerene u negravidnih ženki štakora tijekom 5-tjednog toksikološkog ispitivanja).

Mladunčad ženki majmuna koje su primale visoke doze alirokumaba svaki tjedan tijekom graviditeta imala je slabiji sekundarni imunološki odgovor na izlaganje antigenu nego mladunčad kontrolnih životinja. U mladunčadi nisu pronađeni drugi dokazi disfunkcije imunosnog sustava povezane s alirokumabom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
saharoza
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

3 godine.

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

3 godine.

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

3 godine.

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

3 godine.

Praluent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Praluent se može čuvati izvan hladnjaka (ispod 25°C) zaštićen od svjetlosti u jednokratnom razdoblju koje nije duže od 30 dana. Nakon vađenja iz hladnjaka, lijek se mora upotrijebiti unutar 30 dana ili baciti.

Čuvati brizgalicu ili štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml ili 2 ml otopine u silikoniziranoj štrcaljki od bezbojnog stakla (tipa 1), opremljenoj pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika, zaštitnim pokrovom igle od stiren-butadienske gume i čepom klipa od brombutilne gume obloženim etilen-tetrafluoroetilenom.

75 mg otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici

Komponente štrcaljke sastavljene su u napunjenu brizgalicu za jednokratnu uporabu s plavim zatvaračem i svjetlozelenim aktivacijskim dugmetom.

Veličina pakiranja:

1, 2 ili 6 napunjenih brizgalica.

Ili

Komponente štrcaljke sastavljene su u napunjenu brizgalicu za jednokratnu uporabu s plavim zatvaračem bez aktivacijskog dugmeta.

Veličina pakiranja:

1, 2, 3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta ili višestruko pakiranje koje sadrži 6 (2 pakiranja po 3) napunjenih brizgalica bez aktivacijskog dugmeta.

150 mg otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici

Komponente štrcaljke sastavljene su u napunjenu brizgalicu za jednokratnu uporabu s plavim zatvaračem i tamnosivim aktivacijskim dugmetom.

Veličina pakiranja:

1, 2 ili 6 napunjenih brizgalica.

Ili

Komponente štrcaljke sastavljene su u napunjenu brizgalicu za jednokratnu uporabu s plavim zatvaračem bez aktivacijskog dugmeta.

Veličina pakiranja:

1, 2, 3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta ili višestruko pakiranje koje sadrži 6 (2 pakiranja po 3) napunjenih brizgalica bez aktivacijskog dugmeta.

300 mg otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici

Komponente štrcaljke sastavljene su u napunjenu brizgalicu za jednokratnu uporabu s plavim zatvaračem bez aktivacijskog dugmeta.

Veličina pakiranja:

1 ili 3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta.

75 mg otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Štrcaljka je opremljena svjetlozelenim polipropilenskim potisnikom klipa.

Veličina pakiranja:

1, 2 ili 6 napunjenih štrcaljki.

150 mg otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Štrcaljka je opremljena tamnosivim polipropilenskim potisnikom klipa.

Veličina pakiranja:

1, 2 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti svi farmaceutski oblici i veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nakon primjene, potrebno je odložiti napunjenu brizgalicu/napunjenu štrcaljku u neprobojan spremnik. Spremnik se ne smije reciklirati.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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
EU/1/15/1031/021
EU/1/15/1031/022
EU/1/15/1031/023
EU/1/15/1031/024

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. rujna 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 2. lipnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI
ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE
LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
Sjedinjene Američke Države

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Irska

Sanofi Winthrop Industrie
9 Quai Jules Guesde
94403 Vitry-sur-Seine
Francuska

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Za napunjene štrcaljke
Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 Le Trait
Francuska

Za napunjene brizgalice
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Njemačka

ili

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE – Napunjena brizgalica od 75 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
alirokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 75 mg alirokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica
2 napunjene brizgalice
6 napunjenih brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu
Otvoriti ovdje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C u jednokratnom razdoblju do 30 dana zaštićen od svjetlosti.

Čuvati brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1031/001 1 napunjena brizgalica
EU/1/15/1031/002 2 napunjene brizgalice
EU/1/15/1031/003 6 napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Praluent 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE – Napunjena brizgalica od 75 mg (bez aktivacijskog dugmeta)****1. NAZIV LIJEKA**

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
alirokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 75 mg alirokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica bez aktivacijskog dugmeta
2 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta
3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu
Otvoriti ovdje

1 napunjena brizgalica bez aktivacijskog dugmeta
2 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta
3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta
Prije uporabe brizgalice pročitajte „Upute za uporabu“

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C u jednokratnom razdoblju do 30 dana zaštićen od svjetlosti.

Čuvati brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1031/013 1 napunjena brizgalica

EU/1/15/1031/014 2 napunjene brizgalice

EU/1/15/1031/023 3 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Praluent 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VIŠESTRUKO PAKIRANJE (S PLAVIM OKVIROM) – Napunjena brizgalica od 75 mg (bez aktivacijskog dugmeta)****1. NAZIV LIJEKA**

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
alirokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 75 mg alirokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 6 (2 pakiranja po 3) napunjenih brizgalica bez aktivacijskog dugmeta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu
Otvoriti ovdje

Višestruko pakiranje: 6 (2 pakiranja po 3) napunjenih brizgalica bez aktivacijskog dugmeta
Prije uporabe brizgalice pročitajte „Upute za uporabu“

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C u jednokratnom razdoblju do 30 dana zaštićen od svjetlosti.

Čuvati brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1031/015 Višestruko pakiranje: 6 (2 pakiranja po 3) napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Praluent 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VIŠESTRUKO PAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA) – Napunjena brizgalica od 75 mg (bez aktivacijskog dugmeta)

1. NAZIV LIJEKA

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
alirokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 75 mg alirokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, saharoza, polisorbat 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta.
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu
Otvoriti ovdje

3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta
Prije uporabe brizgalice pročitajte „Upute za uporabu“

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C u jednokratnom razdoblju do 30 dana zaštićen od svjetlosti.

Čuvati brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1031/015 Višestruko pakiranje: 6 (2 pakiranja po 3) napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Praluent 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**NALJEPNICA BRIZGALICE – 75 mg****NALJEPNICA BRIZGALICE – 75 mg (bez aktivacijskog dugmeta)****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Praluent 75 mg injekcija

alirokumab

Za supkutanu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE – Napunjena brizgalica od 150 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
alirokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg alirokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica
2 napunjene brizgalice
6 napunjenih brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu
Otvoriti ovdje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C u jednokratnom razdoblju do 30 dana zaštićen od svjetlosti.

Čuvati brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1031/007 1 napunjena brizgalica
EU/1/15/1031/008 2 napunjene brizgalice
EU/1/15/1031/009 6 napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Praluent 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE – Napunjena brizgalica od 150 mg (bez aktivacijskog dugmeta)****1. NAZIV LIJEKA**

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
alirokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg alirokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica bez aktivacijskog dugmeta
2 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta
3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu
Otvoriti ovdje

1 napunjena brizgalica bez aktivacijskog dugmeta
2 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta
3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta
Prije uporabe brizgalice pročitajte „Upute za uporabu“

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C u jednokratnom razdoblju do 30 dana zaštićen od svjetlosti.

Čuvati brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1031/016 1 napunjena brizgalica

EU/1/15/1031/017 2 napunjene brizgalice

EU/1/15/1031/024 3 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Praluent 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VIŠESTRUKO PAKIRANJE (S PLAVIM OKVIROM) – Napunjena brizgalica od 150 mg (bez aktivacijskog dugmeta)

1. NAZIV LIJEKA

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
alirokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg alirokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 6 (2 pakiranja po 3) napunjenih brizgalica bez aktivacijskog dugmeta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu
Otvoriti ovdje

Višestruko pakiranje: 6 (2 pakiranja po 3) napunjenih brizgalica bez aktivacijskog dugmeta
Prije uporabe brizgalice pročitajte „Upute za uporabu“

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C u jednokratnom razdoblju do 30 dana zaštićen od svjetlosti.

Čuvati brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1031/018 Višestruko pakiranje: 6 (2 pakiranja po 3) napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Praluent 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VIŠESTRUKO PAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA) – Napunjena brizgalica od 150 mg (bez aktivacijskog dugmeta)

1. NAZIV LIJEKA

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
alirokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg alirokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta.
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu
Otvoriti ovdje

3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta
Prije uporabe brizgalice pročitajte „Upute za uporabu“

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C u jednokratnom razdoblju do 30 dana zaštićen od svjetlosti.

Čuvati brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1031/018 Višestruko pakiranje: 6 (2 pakiranja po 3) napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Praluent 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BRIZGALICE – 150 mg

NALJEPNICA BRIZGALICE – 150 mg (bez aktivacijskog dugmeta)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Praluent 150 mg injekcija

alirokumab

Za supkutanu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE – Napunjena brizgalica od 300 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Praluent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
alirokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 300 mg alirokumaba u 2 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica bez aktivacijskog dugmeta

3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu

Otvoriti ovdje

1 napunjena brizgalica bez aktivacijskog dugmeta

3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta

Prije uporabe brizgalice pročitajte „Upute za uporabu“

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C u jednokratnom razdoblju do 30 dana zaštićen od svjetlosti.

Čuvati brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1031/019 1 napunjena brizgalica

EU/1/15/1031/020 3 napunjene brizgalice

EU/1/15/1031/021 1 napunjena brizgalica

EU/1/15/1031/022 3 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Praluent 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BRIZGALICE – 300 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Praluent 300 mg injekcija
alirokumab
Za supkutanu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

150 mg/ml
2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE – Napunjena štrcaljka od 75 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
alirokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 75 mg alirokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka
2 napunjene štrcaljke
6 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C u jednokratnom razdoblju do 30 dana zaštićen od svjetlosti.

Čuvati štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/15/1031/004 1 napunjena štrcaljka
EU/1/15/1031/005 2 napunjene štrcaljke
EU/1/15/1031/006 6 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Praluent 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER – Napunjena štrcaljka od 75 mg

1. NAZIV LIJEKA

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
alirokumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ŠTRCALJKE – 75 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Praluent 75 mg injekcija
alirokumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE – Napunjena štrcaljka od 150 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
alirokumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg alirokumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka
2 napunjene štrcaljke
6 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Može se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C u jednokratnom razdoblju do 30 dana zaštićen od svjetlosti.

Čuvati štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1031/010 1 napunjena štrcaljka
EU/1/15/1031/011 2 napunjene štrcaljke
EU/1/15/1031/012 6 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Praluent 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER – Napunjena štrcaljka od 150 mg

1. NAZIV LIJEKA

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
alirokumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ŠTRCALJKE – 150 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Praluent 150 mg injekcija
alirokumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Praluent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
alirokumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Praluent i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Praluent
3. Kako primjenjivati Praluent
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Praluent
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Praluent i za što se koristi

Što je Praluent

- Praluent sadrži djelatnu tvar alirokumab.
- Praluent je monoklonsko protutijelo (jedna vrsta specijaliziranog proteina oblikovanog tako da se pričvrsti za ciljnu tvar u tijelu). Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju druge jedinstvene proteine i vezuju se za njih. Alirokumab se vezuje za PCSK9.

Kako Praluent djeluje

Praluent pomaže sniziti vrijednosti 'lošeg' kolesterola (koji se još naziva i 'LDL kolesterolom'). Praluent blokira protein koji se zove PCSK9.

- PCSK9 je protein koji luče jetrene stanice.
- 'Loš' kolesterol obično se uklanja iz krvi vezivanjem za specifične 'receptore' (mjesto spajanja ili povezivanja) u jetri.
- PCSK9 smanjuje broj tih receptora u jetri – zbog toga vrijednosti 'lošeg' kolesterola postaju više nego što bi trebale biti.
- Blokiranjem PCSK9, Praluent povećava broj receptora dostupnih za uklanjanje 'lošeg' kolesterola i tako snizuje vrijednosti 'lošeg' kolesterola.

Za što se Praluent koristi

- Praluent se koristi u odraslih osoba s visokim vrijednostima kolesterola u krvi (hiperkolesterolemijom [heterozigotnom obiteljskom i stečenom] ili miješanom dislipidemijom) i u djece i adolescenata u dobi od 8 godina i starijih s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (HeFH).
- Praluent se koristi u odraslih osoba s visokim vrijednostima kolesterola u krvi i s kardiovaskularnom bolešću kako bi se smanjio kardiovaskularni rizik.

Daje se:

- zajedno sa statinom (lijekom koji se često koristi za liječenje visokog kolesterola) ili drugim lijekovima koji snižuju vrijednosti kolesterola, ako maksimalna doza statina ne uspije dovoljno sniziti vrijednosti kolesterola, ili
- samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima koji snižuju vrijednosti kolesterola kada bolesnik ne podnosi statine ili ih ne može uzimati.

Nastavite se pridržavati dijete za snižavanje vrijednosti kolesterola tijekom liječenja ovim lijekom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Praluent

Nemojte primjenjivati Praluent

- ako ste alergični na alirokumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Praluent.

Ako razvijete ozbiljnu alergijsku reakciju, prestanite primjenjivati Praluent i odmah se obratite svom liječniku. Ponekad su se javljale ozbiljne alergijske reakcije kao što su preosjetljivost, uključujući angioedem (otežano disanje ili oticanje lica, usana, grla ili jezika), numularni ekcem (crvenkaste točkice na koži ponekad praćene mjehurićima na koži) i hipersenzitivni vaskulitis (specifičan oblik reakcije preosjetljivosti koju prate simptomi poput proljeva, osipa ili ljubičastih točkica na koži). Za alergijske reakcije koje bi mogle nastupiti tijekom liječenja lijekom Praluent pogledajte dio 4.

Prije nego što primijenite ovaj lijek, recite svom liječniku ako imate bolest bubrega ili jetre, jer se Praluent ispitivao u malobrojnih bolesnika s teškom bubrežnom bolešću, dok se u bolesnika s teškom jetrenom bolešću uopće nije ispitivao.

Djeca i adolescenti

Praluent se ne smije davati djeci mlađoj od 8 godina jer nema iskustva s njegovom primjenom u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Praluent

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Ne preporučuje se primjena lijeka Praluent u trudnica i dojilja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da bi ovaj lijek mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

3. Kako primjenjivati Praluent

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka injicirati

Liječnik će Vam reći koja je doza primjerena za Vas i koliko često se injicira (75 mg ili 150 mg jednom svaka 2 tjedna ili 300 mg jednom svaka 4 tjedna/jednom mjesečno). Vaš će liječnik tijekom liječenja provjeravati vrijednosti kolesterola i možda prilagoditi dozu lijeka (povećati ili smanjiti).

Uvijek provjerite naljepnicu brizgalice kako biste bili sigurni da imate pravi lijek i pravu jačinu.

Kada injicirati lijek

Odrasli

Praluent injicirajte jednom svaka 2 tjedna (za doze od 75 mg ili 150 mg) ili jednom svaka 4 tjedna/jednom mjesečno (za dozu od 300 mg). Za primjenu doze od 300 mg, jedna injekcija od 300 mg ili dvije uzastopne injekcije od 150 mg moraju se primijeniti na dva različita mjesta injiciranja.

Djeca i adolescenti u dobi od 8 godina i stariji s HeFH-om:

Praluent injicirajte jednom svaka 2 tjedna (za dozu od 75 mg ili 150 mg) ili jednom svaka 4 tjedna/mjesečno (za dozu od 150 mg ili 300 mg).

U adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, Praluent treba davati odrasla osoba ili se primjenjuje pod nadzorom odrasle osobe. Djeci mlađoj od 12 godina Praluent mora dati skrbnik.

Prije injiciranja

Prije primjene treba pričekati da se Praluent ugrije na sobnu temperaturu.

Prije nego što injicirate Praluent, pročitajte detaljne upute za uporabu.

Gdje injicirati lijek

Praluent se injicira pod kožu u bedro, trbuh ili nadlakticu.

Za informacije o tome gdje injicirati lijek pročitajte detaljne upute za uporabu.

Kako upotrijebiti napunjenu brizgalicu

Prije nego što prvi puta upotrijebite brizgalicu, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako injicirati Praluent.

- Uvijek pročitajte '**Upute za uporabu**' priložene u kutiji.
- Uvijek rukujte brizgalicom kako je opisano u '**Uputama za uporabu**'.

Ako primijenite više lijeka Praluent nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Praluent nego što ste trebali, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti Praluent

Ako propustite dozu lijeka Praluent, injicirajte propuštenu dozu što je prije moguće. Zatim primijenite sljedeću dozu prema svom uobičajenom rasporedu. Na taj ćete se način nastaviti pridržavati prvotnog rasporeda. Ako niste sigurni kada trebate injicirati Praluent, nazovite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako prestanete primjenjivati Praluent

Nemojte prestati primjenjivati Praluent bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prestanete primjenjivati Praluent, vrijednosti kolesterola mogle bi Vam porasti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako razvijete ozbiljnu alergijsku reakciju, prestanite primjenjivati Praluent i odmah se obratite svom liječniku. Ponekad su se javljale ozbiljne alergijske reakcije kao što su preosjetljivost (otežano disanje), numularni ekcem (crvenkaste točkice na koži ponekad praćene mjehurićima na koži) i hipersenzitivni vaskulitis (specifičan oblik reakcije preosjetljivosti koju prate simptomi poput proljeva, osipa ili ljubičastih točkica na koži) (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).

Ostale nuspojave su:

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- crvenilo, svrbež, oticanje, bol/osjetljivost na mjestu injiciranja lijeka (lokalne reakcije na mjestu injiciranja)
- znakovi ili simptomi u gornjim dišnim putovima, poput grlobolje, curenja iz nosa i kihanja
- svrbež (pruritus)

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- crvene izdignute kvržice praćene svrbežom ili koprivnjača (urtikarija).

Nepoznato

Sljedeće su nuspojave prijavljene nakon stavljanja u promet lijeka Praluent, ali nije poznato koliko često se javljaju:

- bolest nalik gripi
- otežano disanje ili oticanje lica, usana, grla ili jezika (angioedem)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Praluent

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ako je potrebno, pojedinačne napunjene brizgalice mogu se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C najviše 30 dana. Zaštititi od svjetlosti. Nakon vađenja iz hladnjaka, Praluent se mora primijeniti unutar 30 dana ili baciti.

Lijek se ne smije primijeniti ako je promijenio boju, ako je mutan ili ako sadrži vidljive pahuljice ili čestice.

Nakon primjene brizgalicu odložite u neprobojan spremnik. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik. Spremnik se ne smije reciklirati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Praluent sadrži

- Djelatna tvar je alirokumab.

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 75 miligrama alirokumaba.

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 miligrama alirokumaba.

Praluent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sadrži 300 miligrama alirokumaba.

- Drugi sastojci su histidin, saharoza, polisorbat 20 i voda za injekcije.

Kako Praluent izgleda i sadržaj pakiranja

Praluent je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina za injekciju koja dolazi u napunjenoj brizgalici.

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sa zelenim dugmetom sadrži 1 ml otopine i isporučuje jednu jednokratnu dozu od 75 miligrama alirokumaba.
Dostupna je u pakiranjima od 1, 2 ili 6 napunjenih brizgalica.

Jedna napunjena brizgalica bez aktivacijskog dugmeta sadrži 1 ml otopine i isporučuje jednu jednokratnu dozu od 75 miligrama.
Dostupna je u pakiranjima od 1, 2, 3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta ili višestruko pakiranje koje sadrži 6 (2 pakiranja po 3) napunjenih brizgalica bez aktivacijskog dugmeta.

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica sa sivim dugmetom sadrži 1 ml otopine i isporučuje jednu jednokratnu dozu od 150 miligrama alirokumaba.
Dostupna je u pakiranjima od 1, 2 ili 6 napunjenih brizgalica.

Jedna napunjena brizgalica bez aktivacijskog dugmeta sadrži 1 ml otopine i isporučuje jednu jednokratnu dozu od 150 miligrama.
Dostupna je u pakiranjima od 1, 2, 3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta ili višestruko pakiranje koje sadrži 6 (2 pakiranja po 3) napunjenih brizgalica bez aktivacijskog dugmeta.

Praluent 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Jedna napunjena brizgalica bez aktivacijskog dugmeta sadrži 2 ml otopine i isporučuje jednu jednokratnu dozu od 300 miligrama.
Dostupna je u pakiranjima od 1 ili 3 napunjene brizgalice bez aktivacijskog dugmeta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti svi farmaceutski oblici i veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Njemačka

Proizvođač

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford

Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

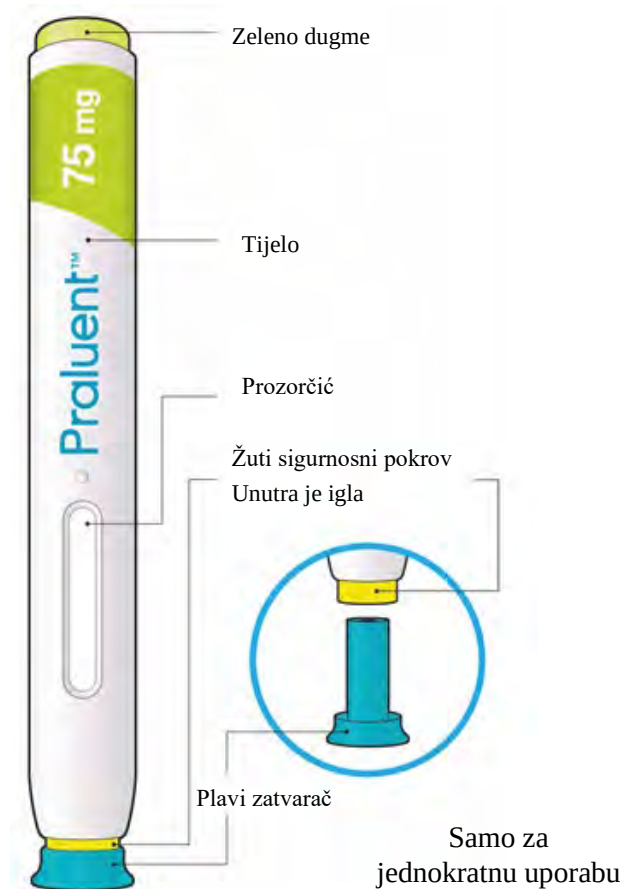
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Praluent napunjena brizgalica

Upute za uporabu

Dijelovi Praluent brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

- Lijek se injicira pod kožu, a možete ga primijeniti samostalno ili Vam ga može injicirati netko drugi (skrbnik).
- Ova se brizgalica može primijeniti samo za jednu injekciju, nakon čega se mora baciti.
- U adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, preporučuje se da Praluent primjenjuje odrasla osoba ili se primjenjuje pod nadzorom odrasle osobe.
- Djeci mlađoj od 12 godina Praluent mora dati skrbnik.

Učinite

- ✓ Praluent brizgalicu čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- ✓ Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego primijenite Praluent brizgalicu.
- ✓ Pridržavajte se ovih uputa svaki puta kada primjenjujete Praluent brizgalicu.

Nemojte

- ✗ Nemojte dirati žuti sigurnosni pokrov.
- ✗ Nemojte primijeniti brizgalicu ako je ispala iz ruku ili je oštećena.
- ✗ Nemojte primijeniti brizgalicu ako plavi zatvarač nedostaje ili ako on nije čvrsto pričvršćen.
- ✗ Nemojte ponovno primijeniti istu brizgalicu.
- ✗ Nemojte tresti brizgalicu.
- ✗ Nemojte zamrzavati brizgalicu.

- ✘ Nemojte izlagati brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Sačuvajte ovu uputu. Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja navedenog u uputi o lijeku.

KORAK A: Priprema za injekciju

Prije nego što počnete, trebat će Vam:

- Praluent brizgalica
- tupferi natopljeni alkoholom
- komad pamučne vate ili gaza
- neprobojan spremnik (pogledajte korak B, 8).

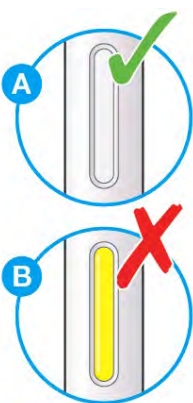
① Pogledajte naljepnicu na brizgalici

- Provjerite imate li pravi lijek i pravu dozu.
- Provjerite rok valjanosti: nemojte primijeniti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.



② Pogledajte prozorčić

- Provjerite je li tekućina bistra, bezbojna do blijedo žuta i da ne sadrži čestice – u suprotnom je nemojte primijeniti (pogledajte sliku A).
- Možda ćete vidjeti mjehurić(e) zraka. To je normalno.
- Nemojte primijeniti lijek ako je prozorčić posve žut (pogledajte sliku B).



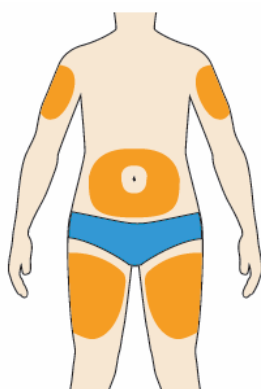
③ Pričekajte 30 do 40 minuta da se brizgalica ugrije na sobnu temperaturu.

- Nemojte zagrijavati brizgalicu, pričekajte da se sama ugrije.
- Nemojte vraćati brizgalicu u hladnjak.



④ Pripremite mjesto injiciranja.

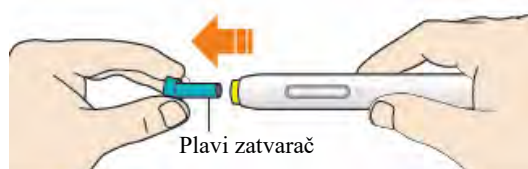
- Operite ruke sapunom i vodom i osušite ih ručnikom.
- Lijek možete injicirati u:
 - bedro
 - trbuh (izbjegavajući područje od 5 cm oko pupka)
 - vanjski dio nadlaktice
 (Pogledajte sliku).
- Injekciju možete primijeniti u sjedećem ili stojećem položaju.
- Očistite kožu na mjestu injiciranja tupferom natopljenim alkoholom.
- Nemojte injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva, tvrda, crvena ili vruća.
- Nemojte injicirati lijek blizu vidljive vene.
- Lijek injicirajte svaki puta na drugo mjesto.
- Nemojte injicirati Praluent na istom mjestu s drugim lijekovima koji se primjenjuju injekcijom.



KORAK B: Kako injicirati

① Nakon što ste dovršili sve korake iz 'Koraka A: Priprema za injekciju', skinite plavi zatvarač

- Zatvarač skinite tek kada ste spremni injicirati lijek.
- Nemojte vraćati plavi zatvarač na brizgalicu.



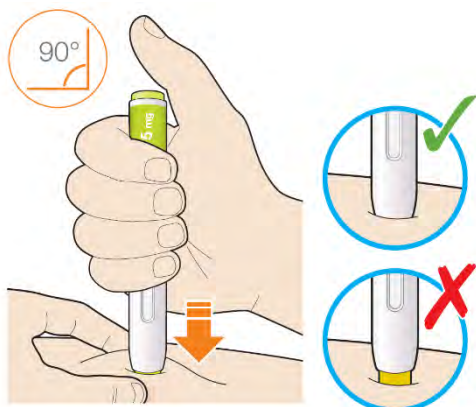
② Držite Praluent brizgalicu ovako

- Nemojte dirati žuti sigurnosni pokrov.
- Pobrinite se da vidite prozorčić.



③ Pritisnite žuti sigurnosni pokrov u kožu pod kutom od približno 90°.

- U djece mlađe od 12 godina potrebno je uhvatiti nabor kože prije i tijekom injekcije.
- U adolescenata u dobi od 12 godina i starijih te odraslih može biti potrebno uhvatiti nabor kože kako bi se mjesto injiciranja učvrstilo.
- Pritisnite brizgalicu uz tijelo i držite je čvrsto pritisnutom dok žuti sigurnosni pokrov više ne bude vidljiv. Brizgalice neće raditi ako žuti sigurnosni pokrov posve ne utisnete.



④ Pritisnite zeleno dugme palcem i odmah ga otpustite.

- Čut ćete 'klik'. Injekcija je sada započela.
- Prozorčić će početi poprimati žutu boju.



⑤ Brizgalicu držite pritisnutom u kožu i nakon što otpustite dugme

- Injekcija može trajati do 20 sekundi.



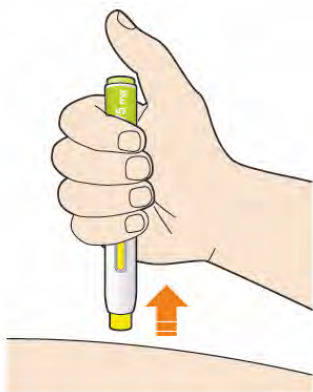
⑥ Prije nego što uklonite brizgalicu, provjerite je li prozorčić postao žut.

- Nemojte ukloniti brizgalicu dok cijeli prozorčić ne bude žut.
- Injekcija je gotova kada prozorčić postane posve žut; možda ćete čuti 'klik' po drugi put.
- Ako prozorčić ne postane posve žut, nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za pomoć. Nemojte primijeniti još jednu dozu bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.



⑦ Podignite brizgalicu s kože.

- Nemojte trljati kožu nakon injekcije.
- Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja dok krvarenje ne prestane.



⑧ Bacite brizgalicu i zatvarač

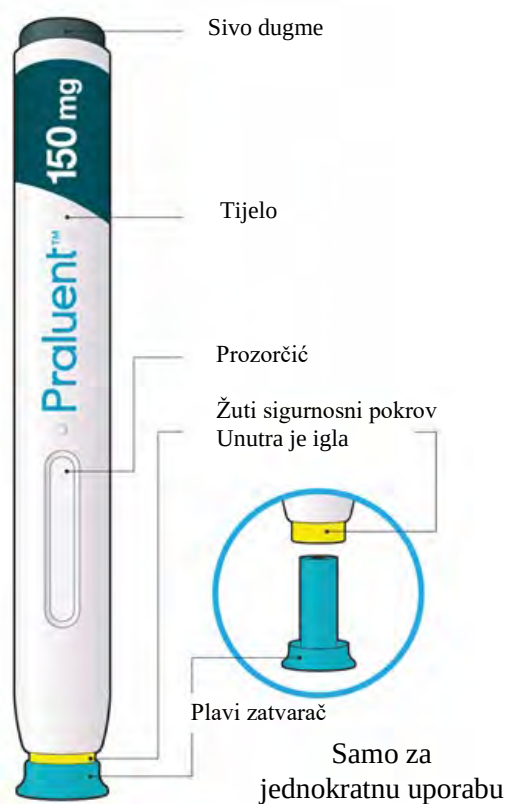
- Nemojte vraćati plavi zatvarač na brizgalicu.
- Bacite brizgalicu i zatvarač u neprobojan spremnik odmah nakon primjene.
- Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik.
- Spremnik uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.



Praluent napunjena brizgalica

Upute za uporabu

Dijelovi Praluent brizgalice prikazani su na slici u nastavku.



Važne informacije

- Lijek se injicira pod kožu, a možete ga primijeniti samostalno ili Vam ga može injicirati netko drugi (skrbnik).
- Ova se brizgalica može primijeniti samo za jednu injekciju, nakon čega se mora baciti.
- U adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, preporučuje se da Praluent primjenjuje odrasla osoba ili se primjenjuje pod nadzorom odrasle osobe.
- Djeci mlađoj od 12 godina Praluent mora dati skrbnik.

Učinite

- ✓ Praluent brizgalicu čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- ✓ Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego primijenite Praluent brizgalicu.
- ✓ Pridržavajte se ovih uputa svaki puta kada primjenjujete Praluent brizgalicu.

Nemojte

- ✗ Nemojte dirati žuti sigurnosni pokrov.
- ✗ Nemojte primijeniti brizgalicu ako je ispala iz ruku ili je oštećena.
- ✗ Nemojte primijeniti brizgalicu ako plavi zatvarač nedostaje ili ako on nije čvrsto pričvršćen.
- ✗ Nemojte ponovno primijeniti istu brizgalicu.
- ✗ Nemojte tresti brizgalicu.
- ✗ Nemojte zamrzavati brizgalicu.
- ✗ Nemojte izlagati brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Sačuvajte ovu uputu. Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja navedenog u uputi o lijeku.

KORAK A: Priprema za injekciju

Prije nego što počnete, trebat će Vam:

- Praluent brizgalica
- tupferi natopljeni alkoholom
- komad pamučne vate ili gaza
- neprobojan spremnik (pogledajte korak B, 8).

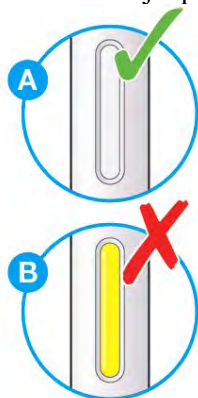
① Pogledajte naljepnicu na brizgalici

- Provjerite imate li pravi lijek i pravu dozu.
- Provjerite rok valjanosti: nemojte primijeniti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.



② Pogledajte prozorčić

- Provjerite je li tekućina bistra, bezbojna do blijedo žuta i da ne sadrži čestice - u suprotnom je nemojte primijeniti (pogledajte sliku A).
- Možda ćete vidjeti mjehurić(e) zraka. To je normalno.
- Nemojte primijeniti lijek ako je prozorčić posve žut (pogledajte sliku B).



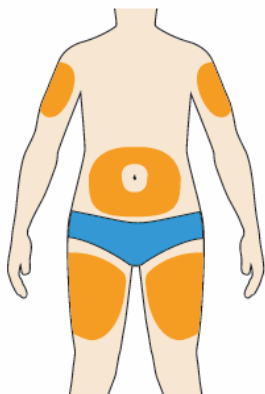
③ Pričekajte 30 do 40 minuta da se brizgalica ugrije na sobnu temperaturu.

- Nemojte zagrijavati brizgalicu, pričekajte da se sama ugrije.
- Nemojte vraćati brizgalicu u hladnjak.



④ Pripremite mjesto injiciranja.

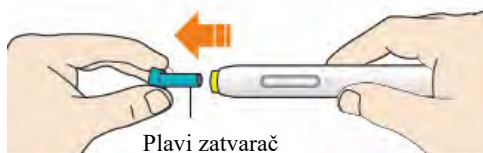
- Operite ruke sapunom i vodom i osušite ih ručnikom.
- Lijek možete injicirati u:
 - bedro
 - trbuh (izbjegavajući područje od 5 cm oko pupka)
 - vanjski dio nadlaktice(Pogledajte sliku).
- Injekciju možete primijeniti u sjedećem ili stojećem položaju.
- Očistite kožu na mjestu injiciranja tupferom natopljenim alkoholom.
- Nemojte injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva, tvrda, crvena ili vruća.
- Nemojte injicirati lijek blizu vidljive vene.
- Lijek injicirajte svaki puta na drugo mjesto.
- Nemojte injicirati Praluent na istom mjestu s drugim lijekovima koji se primjenjuju injekcijom.



KORAK B: Kako injicirati

① Nakon što ste dovršili sve korake iz 'Koraka A: Priprema za injekciju', skinite plavi zatvarač

- Zatvarač skinite tek kada ste spremni injicirati lijek.
- Nemojte vraćati plavi zatvarač na brizgalicu.



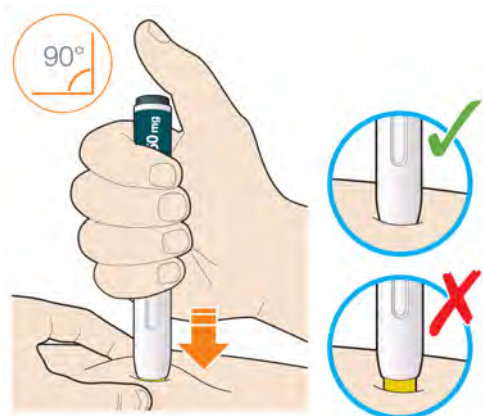
② Držite Praluent brizgalicu ovako

- Nemojte dirati žuti sigurnosni pokrov.
- Pobrinite se da vidite prozorčić.



③ Pritisnite žuti sigurnosni pokrov u kožu pod kutom od približno 90°.

- U djece mlađe od 12 godina potrebno je uhvatiti nabor kože prije i tijekom injekcije.
- U adolescenata u dobi od 12 godina i starijih te odraslih može biti potrebno uhvatiti nabor kože kako bi se mjesto injiciranja učvrstilo.
- Pritisnite brizgalicu uz tijelo i držite je čvrsto pritisnutom dok žuti sigurnosni pokrov više ne bude vidljiv. Brizgalice neće raditi ako žuti sigurnosni pokrov posve ne utisnete.



④ Pritisnite sivo dugme palcem i odmah ga otpustite.

- Čut ćete 'klik'. Injekcija je sada započela.
- Prozorčić će početi poprimati žutu boju.



⑤ Brizgalicu držite pritisnutom u kožu i nakon što otpustite dugme

- Injekcija može trajati do 20 sekundi.



⑥ Prije nego što uklonite brizgalicu, provjerite je li prozorčić postao žut.

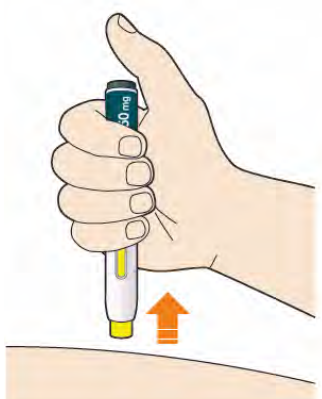
- Nemojte ukloniti brizgalicu dok cijeli prozorčić ne bude žut.
- Injekcija je gotova kada prozorčić postane posve žut; možda ćete čuti 'klik' po drugi put.

- Ako prozorčić ne postane posve žut, nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za pomoć. Nemojte primijeniti još jednu dozu bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.



⑦ Podignite brizgalicu s kože.

- Nemojte trljati kožu nakon injekcije.
- Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja dok krvarenje ne prestane.



⑧ Bacite brizgalicu i zatvarač

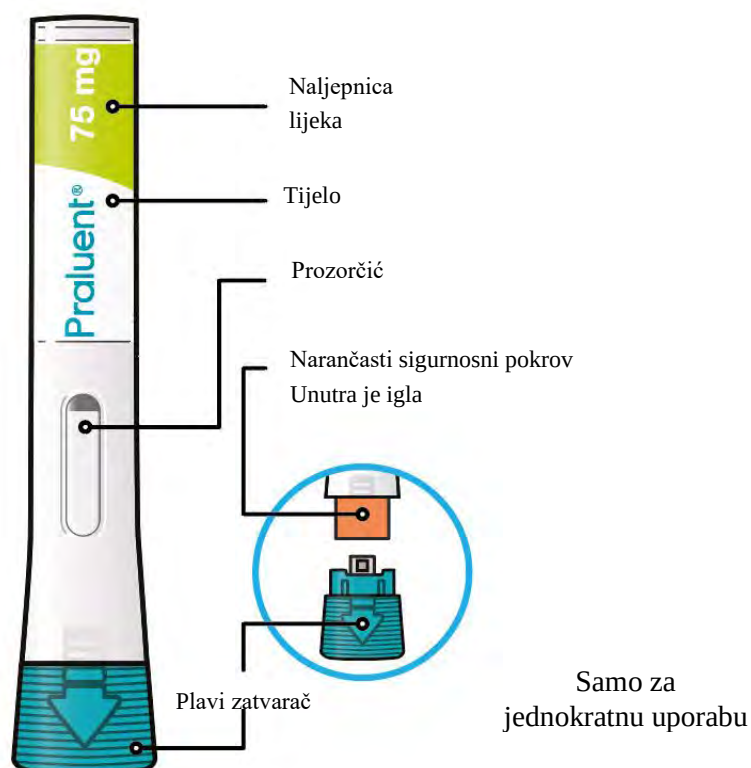
- Nemojte vraćati plavi zatvarač na brizgalicu.
- Bacite brizgalicu i zatvarač u neprobojan spremnik odmah nakon primjene.
- Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik.
- Spremnik uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.



Praluent napunjena brizgalica

Upute za uporabu

Dijelovi Praluent brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

- Ovaj uređaj je napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu. Sadrži 75 mg lijeka Praluent (alirokumaba) u 1 ml. Praluent brizgalica sadrži lijek koji Vam je propisao liječnik.
- Lijek se injicira pod kožu, a možete ga primijeniti sami sebi ili Vam ga može injicirati netko drugi (skrbnik).
- Važno je da injekciju ne pokušate dati sami sebi niti nekom drugom osim ako niste prošli obuku od svog liječnika.
- Ova se brizgalica može primijeniti samo za jednu injekciju, nakon čega se mora baciti.

Učinite

- ✓ Praluent brizgalicu čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- ✓ Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego primijenite Praluent brizgalicu.
- ✓ Pridržavajte se ovih uputa svaki puta kada primjenjujete Praluent brizgalicu.
- ✓ Čuvajte u hladnjaku (2°C do 8°C).
- ✓ Brizgalicu čuvajte u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte

- ✗ **Nemojte** dirati narančasti sigurnosni pokrov.
- ✗ **Nemojte** primijeniti brizgalicu ako je ispala iz ruku ili je oštećena.
- ✗ **Nemojte** primijeniti brizgalicu ako plavi zatvarač nedostaje ili ako on nije čvrsto pričvršćen.
- ✗ **Nemojte** ponovno primijeniti istu brizgalicu.
- ✗ **Nemojte** tresti brizgalicu.
- ✗ **Nemojte** zamrzavati brizgalicu.

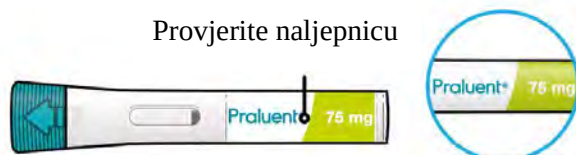
- ✗ **Nemojte** izlagati brizgalicu jakoj vrućini.
- ✗ **Nemojte** izlagati brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Sačuvajte ovu uputu. Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja navedenog u uputi o lijeku.

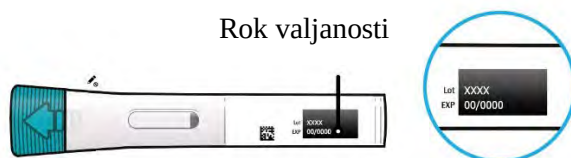
KORAK A: Priprema za injekciju

1. Pogledajte naljepnicu na brizgalici

- Provjerite imate li pravi lijek i pravu dozu.



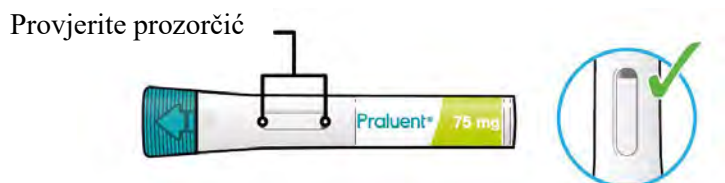
- Provjerite rok valjanosti: nemojte primijeniti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.



Nemojte primijeniti Praluent brizgalicu ako je ispala iz ruku na tvrdi površinu ili je oštećena.

2. Pogledajte prozorčić

- Provjerite je li tekućina bistra, bezbojna do blijedo žuta i da ne sadrži čestice. Možda ćete vidjeti mjehurić(e) zraka. To je normalno.



Nemojte primijeniti lijek ako je otopina promijenila boju, ako je mutna ili ako sadrži vidljive pahuljice ili čestice.

Nemojte primijeniti lijek ako je prozorčić posve žut. Posve žuta boja u prozorčiću znači da je uređaj korišten.



3. Zagrijte brizgalicu i prikupite potrebne stvari

a. Pričekajte 45 minuta da se brizgalica ugrije na sobnu temperaturu.



Nemojte zagrijavati brizgalicu, pričekajte da se sama ugrije.

Nemojte stavljati brizgalicu na izravnu sunčevu svjetlost.

Nemojte vraćati brizgalicu natrag u hladnjak.

b. Dok čekate da brizgalica postigne sobnu temperaturu, prikupite sljedeće stvari:

- tupfere natopljene alkoholom
- komad pamučne vate ili gaze
- neprobojan spremnik (pogledajte korak B9 Zbrinjavanje).



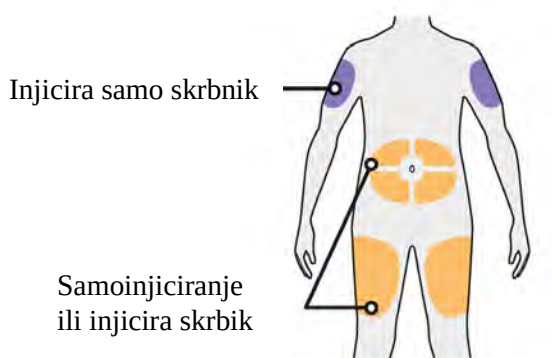
4. Pripremite mjesto injiciranja

a. Operite ruke sapunom i vodom i osušite ih ručnikom.

b. Lijek možete injicirati u (pogledajte SLIKU):

- gornji dio bedra
- trbuh (izbjegavajući područje od 5 cm oko pupka)
- vanjski dio nadlaktice (daje Vam samo skrbnik)

c. Očistite kožu na mjestu injiciranja tupferom natopljenim alkoholom

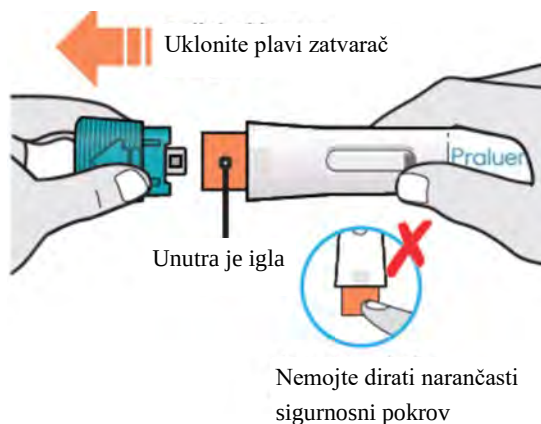


- Injekciju možete primijeniti u sjedećem ili stojećem položaju.
- Lijek injicirajte svaki puta na drugo mjesto.
- **Nemojte** injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva, tvrda, crvena ili vruća.
- **Nemojte** injicirati lijek blizu vidljive vene.
- **Nemojte** injicirati Praluent na istom mjestu s drugim lijekovima koji se primjenjuju injekcijom.

KORAK B: Kako injicirati

5. Skinite zatvarač

a. Uklonite plavi poklopac i bacite ga.



Nemojte okretati plavi zatvarač tijekom skidanja.

Nemojte skidati plavi zatvarač dok niste spremni injicirati lijek.

Nemojte dirati narančasti sigurnosni pokrov. Igla je unutar narančastog sigurnosnog pokrova.

Nemojte vraćati plavi zatvarač.

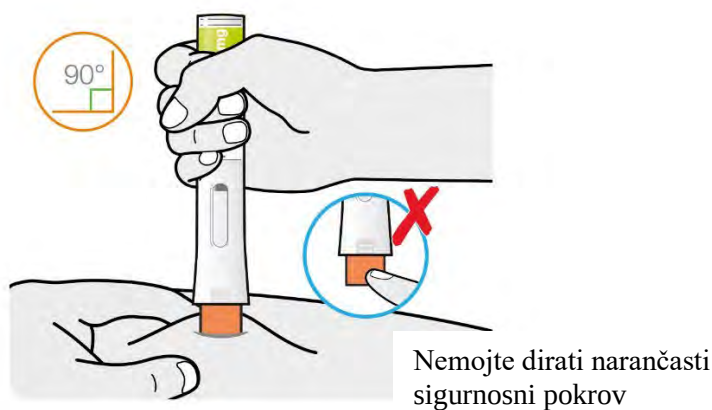
Nemojte koristiti brizgalicu ako plavi zatvarač nedostaje ili nije čvrsto pričvršćen.

6. Uhvatite nabor kože i postavite brizgalicu

a. Uhvatite nabor kože kako biste bili sigurni da je mjesto injiciranja čvrsto. Ovo je potrebno za djecu mlađu od 12 godina.

b. Kada stavljate narančasti sigurnosni pokrov na kožu, držite brizgalicu tako da možete vidjeti prozorčić.

c. Stavite narančasti sigurnosni pokrov na kožu pod kutom od približno 90°.



Nemojte pritiskati brizgalicu na kožu dok niste spremni injicirati lijek.

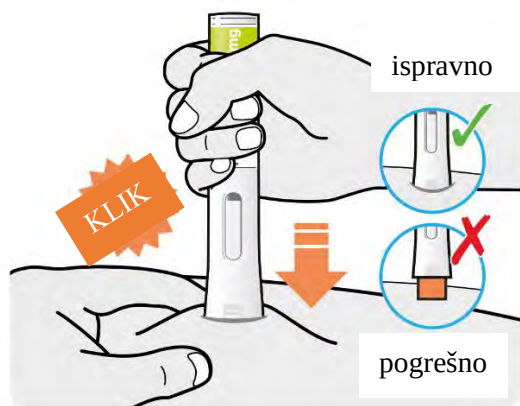
Nemojte dirati narančasti sigurnosni pokrov. Igla je unutar narančastog sigurnosnog pokrova.

7. Primjena injekcije (pritisnite → držite → provjerite)

a. Pritisnite brizgalicu u kožu i držite je čvrsto pritisnutom dok narančasti sigurnosni pokrov više ne bude vidljiv i držite.

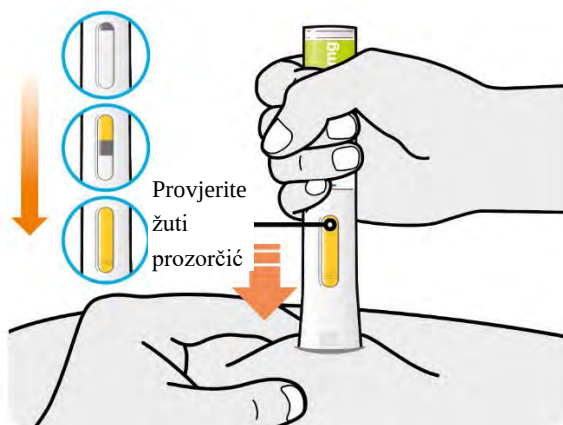
Brizgalice neće raditi ako narančasti sigurnosni pokrov posve ne utisnete.

Kad ubrizgavanje započne, čut će se 'klik'. Prozorčić će početi žutjeti.



b. Držite brizgalicu čvrsto uz kožu. Možda ćete čuti drugi 'klik'.

c. Provjerite da je cijeli prozorčić poprimio žutu boju.

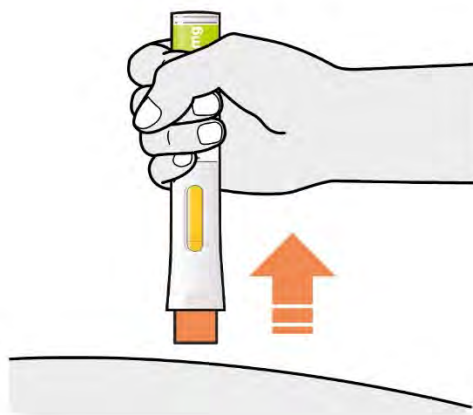


Ako prozorčić nije potpuno požutjeo, uklonite brizgalicu i nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja navedenog u uputi o lijeku.

Nemojte si davati još jednu injekciju bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

8. Uklanjanje

a. Podignite brizgalicu s kože



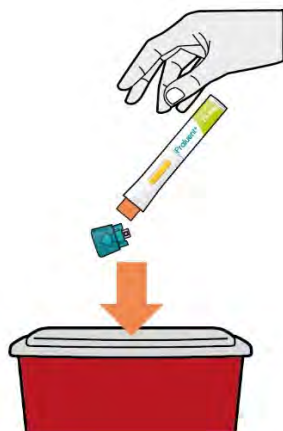
Nemojte trljati kožu nakon injekcije.

b. Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja dok krvarenje ne prestane.

9. Zbrinjavanje

a. Bacite brizgalicu i zatvarač u neprobojan spremnik odmah nakon primjene.

Nemojte vraćati plavi zatvarač na brizgalicu.



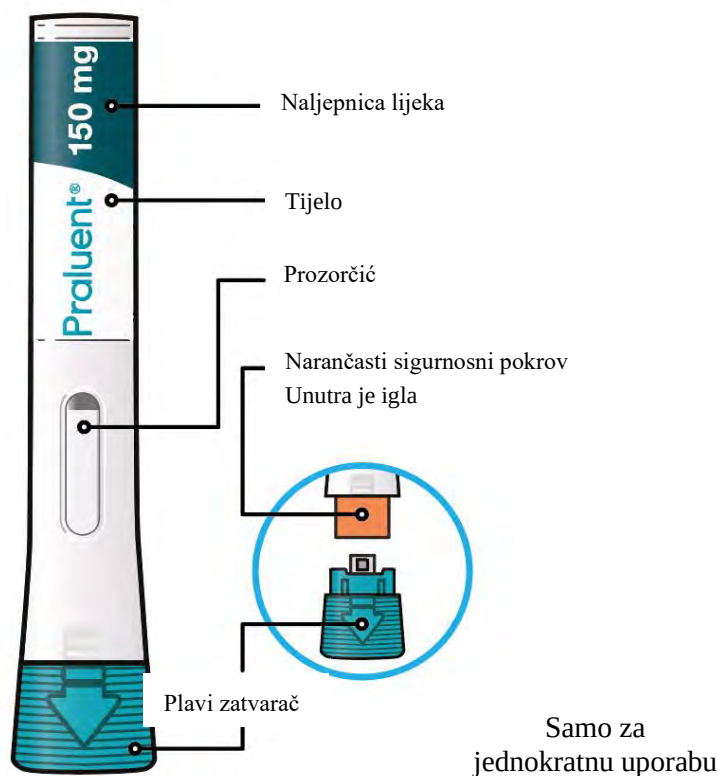
b. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik.

c. Spremnik uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Praluent napunjena brizgalica

Upute za uporabu

Dijelovi Praluent brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

- Ovaj uređaj je napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu. Sadrži 150 mg lijeka Praluent (alirokumaba) u 1 ml. Praluent brizgalica sadrži lijek koji Vam je propisao liječnik.
- Lijek se injicira pod kožu, a možete ga primijeniti sami sebi ili Vam ga može injicirati netko drugi (skrbnik).
- Važno je da injekciju ne pokušate dati sami sebi niti nekom drugom osim ako niste prošli obuku od svog liječnika.
- Ova se brizgalica može primijeniti samo za jednu injekciju, nakon čega se mora baciti.

Učinite

- ✓ Praluent brizgalicu čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- ✓ Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego primijenite Praluent brizgalicu.
- ✓ Pridržavajte se ovih uputa svaki puta kada primjenjujete Praluent brizgalicu.
- ✓ Čuvajte u hladnjaku (2°C do 8°C).
- ✓ Brizgalicu čuvajte u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte

- ✗ **Nemojte** dirati narančasti sigurnosni pokrov.
- ✗ **Nemojte** primijeniti brizgalicu ako je ispala iz ruku ili je oštećena.
- ✗ **Nemojte** primijeniti brizgalicu ako plavi zatvarač nedostaje ili ako on nije čvrsto pričvršćen.
- ✗ **Nemojte** ponovno primijeniti istu brizgalicu.

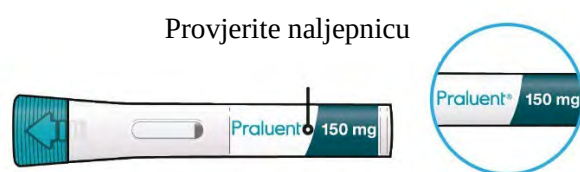
- ✗ **Nemojte** tresti brizgalicu.
- ✗ **Nemojte** zamrzavati brizgalicu.
- ✗ **Nemojte** izlagati brizgalicu jakoj vrućini.
- ✗ **Nemojte** izlagati brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Sačuvajte ovu uputu. Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja navedenog u uputi o lijeku.

KORAK A: Priprema za injekciju

1. Pogledajte naljepnicu na brizgalici

- a. Provjerite imate li pravi lijek i pravu dozu.



- b. Provjerite rok valjanosti: nemojte primijeniti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.

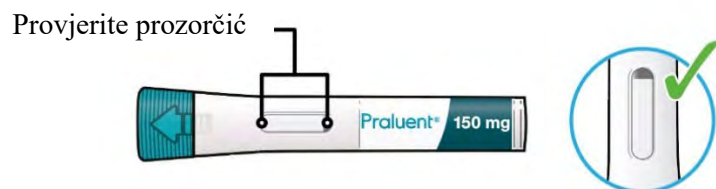


Nemojte primijeniti Praluent brizgalicu ako je ispala iz ruku na tvrdi površinu ili je oštećena.

2. Pogledajte prozorčić

- a. Provjerite je li tekućina bistra, bezbojna do blijedo žuta i da ne sadrži čestice.

Možda ćete vidjeti mjehurić(e) zraka. To je normalno.



Nemojte primijeniti lijek ako je otopina promijenila boju, ako je mutna ili ako sadrži vidljive pahuljice ili čestice.

Nemojte primijeniti lijek ako je prozorčić posve žut.
Posve žuta boja u prozorčiću znači da je uređaj korišten.



3. Zagrijte brizgalicu i prikupite potrebne stvari

a. Pričekajte 45 minuta da se brizgalica ugrije na sobnu temperaturu.



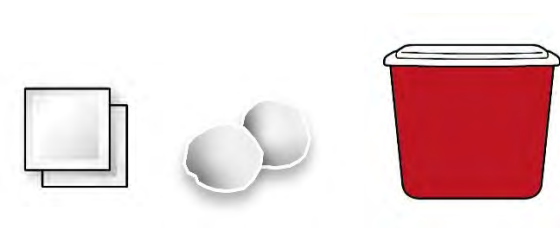
Nemojte zagrijavati brizgalicu, pričekajte da se sama ugrije.

Nemojte stavljati brizgalicu na izravnu sunčevu svjetlost.

Nemojte vraćati brizgalicu natrag u hladnjak.

b. Dok čekate da brizgalica postigne sobnu temperaturu, prikupite sljedeće stvari:

- tupfere natopljene alkoholom
- komad pamučne vate ili gaze
- neprobojan spremnik (pogledajte korak B9 Zbrinjavanje).



4. Pripremite mjesto injiciranja

a. Operite ruke sapunom i vodom i osušite ih ručnikom.

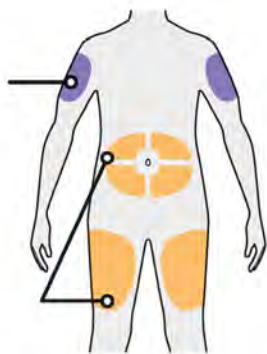
b. Lijek možete injicirati u (pogledajte SLIKU):

- gornji dio bedra
- trbuh (izbjegavajući područje od 5 cm oko pupka)
- vanjski dio nadlaktice (daje Vam samo skrbnik)

c. Očistite kožu na mjestu injiciranja tupferom natopljenim alkoholom

Injicira samo skrbnik

Samoinjiciranje
ili injicira skrbnik

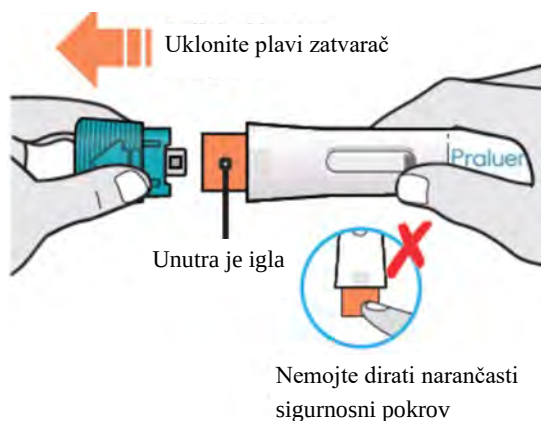


- Injekciju možete primijeniti u sjedećem ili stojećem položaju.
- Lijek injicirajte svaki puta na drugo mjesto.
- **Nemojte** injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva, tvrda, crvena ili vruća.
- **Nemojte** injicirati lijek blizu vidljive vene.
- **Nemojte** injicirati Praluent na istom mjestu s drugim lijekovima koji se primjenjuju injekcijom.

KORAK B: Kako injicirati

5. Skinite zatvarač

a. Uklonite plavi poklopac i bacite ga.



Nemojte okretati plavi zatvarač tijekom skidanja.

Nemojte skidati plavi zatvarač dok niste spremni injicirati lijek.

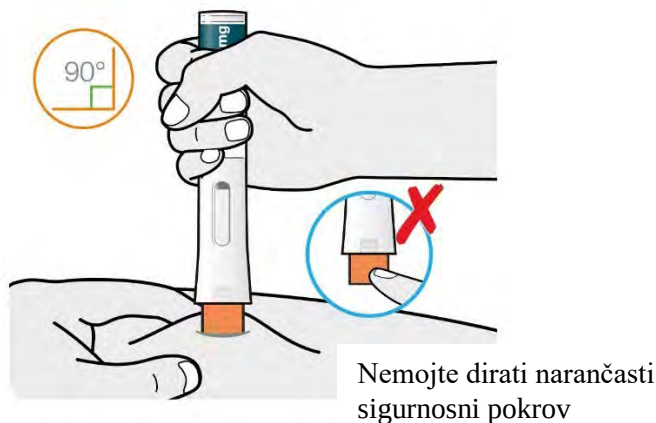
Nemojte dirati narančasti sigurnosni pokrov. Igla je unutar narančastog sigurnosnog pokrova.

Nemojte vraćati plavi zatvarač.

Nemojte koristiti brizgalicu ako plavi zatvarač nedostaje ili nije čvrsto pričvršćen.

6. Uhvatite nabor kože i postavite brizgalicu

- Uhvatite nabor kože kako biste bili sigurni da je mjesto injiciranja čvrsto. Ovo je potrebno za djecu mlađu od 12 godina.
- Kada stavljate narančasti sigurnosni pokrov na kožu, držite brizgalicu tako da možete vidjeti prozorčić.
- Stavite narančasti sigurnosni pokrov na kožu pod kutom od približno 90°.



Nemojte pritiskati brizgalicu na kožu dok niste spremni injicirati lijek.

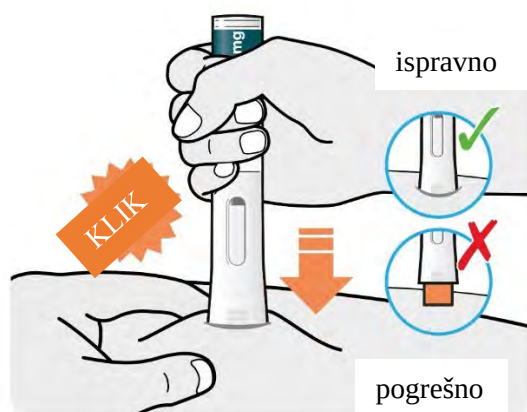
Nemojte dirati narančasti sigurnosni pokrov. Igla je unutar narančastog sigurnosnog pokrova.

7. Primjena injekcije (pritisnite → držite → provjerite)

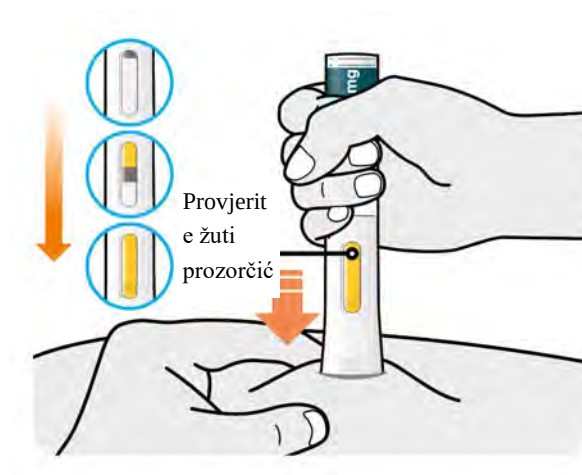
- Pritisnite brizgalicu u kožu i držite je čvrsto pritisnutom dok narančasti sigurnosni pokrov više ne bude vidljiv i držite.

Brizgalice neće raditi ako narančasti sigurnosni pokrov posve ne utisnete.

Kad ubrizgavanje započne, čut će se 'klik'. Prozorčić će početi žutjeti.



- b. Držite brizgalicu čvrsto uz kožu. Možda ćete čuti drugi 'klik'.
- c. Provjerite da je cijeli prozorčić poprimio žutu boju.

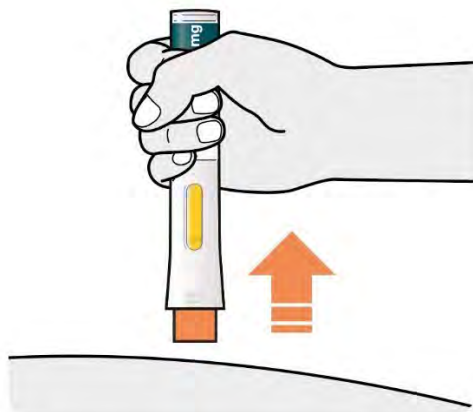


Ako prozorčić nije potpuno požutjeo, uklonite brizgalicu i nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja navedenog u uputi o lijeku.

Nemojte si davati još jednu injekciju bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

8. Uklanjanje

- a. Podignite brizgalicu s kože



Nemojte trljati kožu nakon injekcije.

- b. Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja dok krvarenje ne prestane.

9. Zbrinjavanje

- a. Bacite brizgalicu i zatvarač u neprobojan spremnik odmah nakon primjene.

Nemojte vraćati plavi zatvarač na brizgalicu.



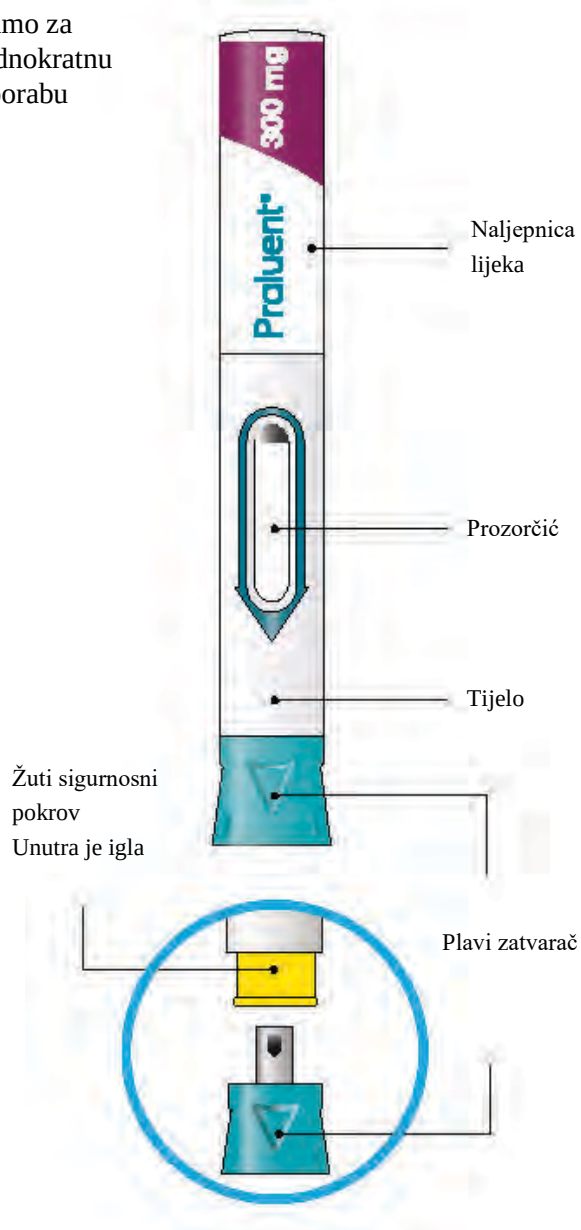
- b. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik.
- c. Spremnik uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Praluent napunjena brizgalica

Upute za uporabu

Dijelovi Praluent brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.

Samo za
jednokratnu
uporabu



Važne informacije

- Lijek se injicira pod kožu, a možete ga primijeniti samostalno ili Vam ga može injicirati netko drugi (skrbnik).
- Važno je da injekciju ne pokušate dati sami sebi niti nekom drugom ako Vas zdravstveni radnik nije educirao.
- Ova se brizgalica može primijeniti samo za jednu injekciju, nakon čega se mora baciti.

Učinite

- ✓ Praluent brizgalicu čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- ✓ Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego primijenite Praluent brizgalicu.
- ✓ Pridržavajte se ovih uputa svaki puta kada primjenjujete Praluent brizgalicu.

Nemojte

- ✗ Nemojte dirati žuti sigurnosni pokrov.
- ✗ Nemojte primijeniti brizgalicu ako je ispala iz ruku ili je oštećena.
- ✗ Nemojte primijeniti brizgalicu ako plavi zatvarač nedostaje ili ako on nije čvrsto pričvršćen.
- ✗ Nemojte ponovno primijeniti istu brizgalicu.
- ✗ Nemojte tresti brizgalicu.
- ✗ Nemojte zamrzavati brizgalicu.
- ✗ Nemojte izlagati brizgalicu jakoj vrućini.
- ✗ Nemojte izlagati brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Sačuvajte ovu uputu. Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja navedenog u uputi o lijeku.

KORAK A: Priprema za injekciju

Prije nego što počnete, trebat će Vam:

- Praluent brizgalice
- tupferi natopljeni alkoholom
- komad pamučne vate ili gaza
- neprobojan spremnik (pogledajte korak B7).

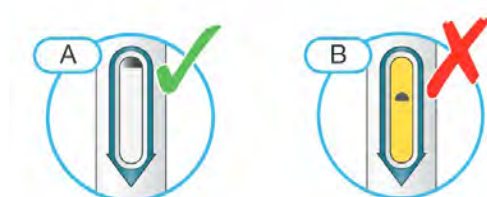
① Pogledajte naljepnicu na brizgalici

- Provjerite imate li pravi lijek i pravu dozu.
- Provjerite rok valjanosti: nemojte primijeniti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.
- Nemojte primijeniti Praluent brizgalicu ako je ispala iz ruku na tvrdi površinu ili je oštećena.



② Pogledajte prozorčić

- Provjerite je li tekućina bistra, bezbojna do blijedo žuta i da ne sadrži čestice (pogledajte sliku A).
- Nemojte primijeniti lijek ako je otopina promijenila boju, ako je mutna ili ako sadrži vidljive pahuljice ili čestice.
- Možda ćete vidjeti mjehurić(e) zraka. To je normalno.
- Nemojte primijeniti lijek ako je prozorčić posve žut (pogledajte sliku B).



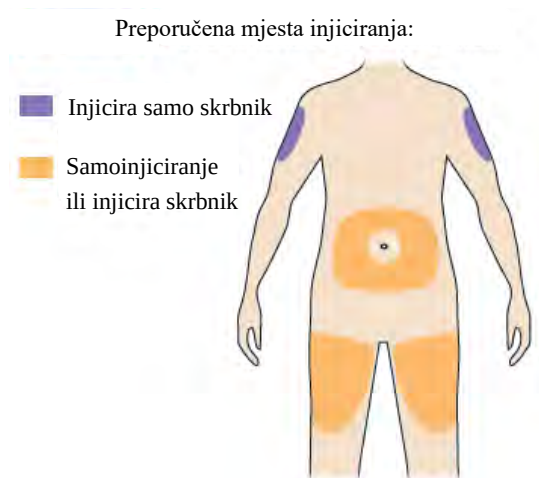
③ Pričekajte 45 minuta da se brizgalica ugrije na sobnu temperaturu.

- To je važno radi primjenjivanja cijele doze i pomaže smanjiti nelagodu.
- Nemojte zagrijavati brizgalicu, pričekajte da se sama ugrije.
- Nemojte vraćati brizgalicu u hladnjak.



④ Pripremite mjesto injiciranja.

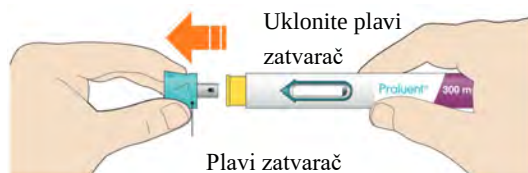
- Operite ruke sapunom i vodom i osušite ih ručnikom.
- Lijek možete injicirati u (pogledajte SLIKU):
 - gornji dio bedra
 - trbuh (izbjegavajući područje od 5 cm oko pupka)
 - vanjski dio nadlaktice (daje Vam samo skrbnik)
- Injekciju možete primijeniti u sjedećem ili stojećem položaju.
- Očistite kožu na mjestu injiciranja tupferom natopljenim alkoholom.
- Nemojte injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva, tvrda, crvena ili vruća.
- Nemojte injicirati lijek blizu vidljive vene.
- Lijek injicirajte svaki puta na drugo mjesto.
- Ako trebate primijeniti lijek u isto mjesto injiciranja, pobrinite se da nije ista točka u koju ste prethodno primijenili lijek.
- Nemojte injicirati Praluent na istom mjestu s drugim lijekovima koji se primjenjuju injekcijom.



KORAK B: Kako injicirati

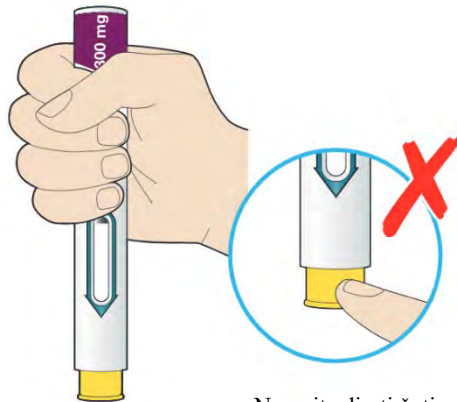
① Nakon što ste dovršili sve korake iz 'Korak A: Priprema za injekciju', skinite plavi zatvarač

- Zatvarač skinite tek kada ste spremni injicirati lijek.
- Nemojte vraćati plavi zatvarač na brizgalicu.
- Nemojte primijeniti brizgalicu ako plavi zatvarač nedostaje ili nije čvrsto pričvršćen.



② Držite Praluent brizgalicu ovako

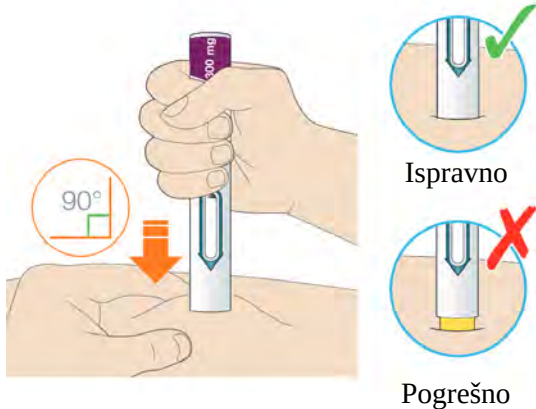
- Nemojte dirati žuti sigurnosni pokrov. Igla se nalazi unutar žutog sigurnosnog pokrova.
- Pobrinite se da vidite prozorčić.
- Nemojte pritisnuti brizgalicu u kožu dok ne budete spremni injicirati lijek.



Nemojte dirati žuti sigurnosni pokrov

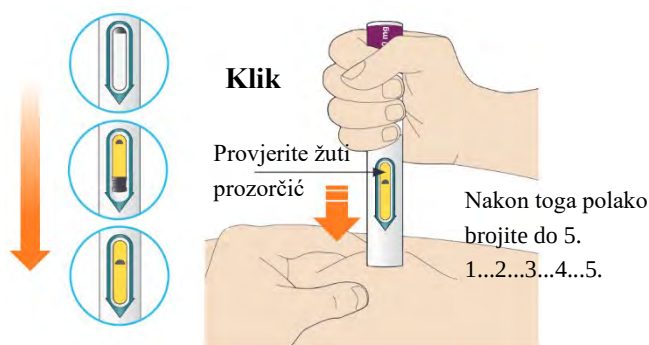
③ Pritisnite žuti sigurnosni pokrov u kožu pod kutom od približno 90°.

- Uхватite nabor kože kako biste bili sigurni da je mjesto injiciranja čvrsto.
- Pritisnite brizgalicu u kožu i držite je čvrsto pritisnutom dok žuti sigurnosni pokrov više ne bude vidljiv i držite (pogledajte sliku).
- Brizgalica neće raditi ako žuti sigurnosni pokrov posve ne utisnete.
- Čut ćete 'klik' kada injekcija započne. Prozorčić će početi poprimati žutu boju.



④ Nastavite držati brizgalicu uz kožu

- Možda ćete čuti drugi 'klik'.
- Provjerite da je cijeli prozorčić poprimio žutu boju.
- Nakon toga polako brojite do 5.



⑤ Prije nego što uklonite brizgalicu, provjerite je li prozorčić postao žut.

- Ako prozorčić ne postane posve žut, uklonite brizgalicu i nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za pomoć.
- Nemojte primijeniti još jednu dozu bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

⑥ Podignite brizgalicu s kože.

- Nemojte trljati kožu nakon injekcije.
- Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja dok krvarenje ne prestane.



⑦ Bacite brizgalicu i zatvarač

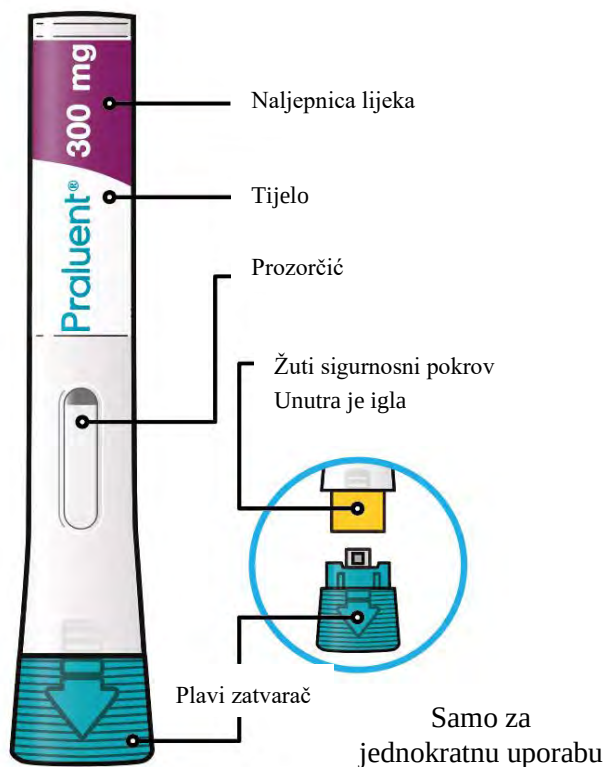
- Nemojte vraćati plavi zatvarač na brizgalicu.
- Bacite brizgalicu i zatvarač u neprobojan spremnik odmah nakon primjene.
- Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik.
- Spremnik uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.



Praluent napunjena brizgalica

Upute za uporabu

Dijelovi Praluent brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

- Ovaj uređaj je napunjena brizgalica za jednokratnu uporabu. Sadrži 300 mg lijeka Praluent (alirokumaba) u 2 ml. Praluent brizgalica sadrži lijek koji Vam je propisao liječnik.
- Lijek se injicira pod kožu, a možete ga primijeniti sami sebi ili Vam ga može injicirati netko drugi (skrbnik).
- Važno je da injekciju ne pokušate dati sami sebi niti nekom drugom osim ako niste prošli obuku od svog liječnika.
- Ova se brizgalica može primijeniti samo za jednu injekciju, nakon čega se mora baciti.

Učinite

- ✓ Praluent brizgalicu čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- ✓ Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego primijenite Praluent brizgalicu.
- ✓ Pridržavajte se ovih uputa svaki puta kada primjenjujete Praluent brizgalicu.
- ✓ Čuvajte u hladnjaku (2°C do 8°C).
- ✓ Brizgalicu čuvajte u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte

- ✗ **Nemojte** dirati žuti sigurnosni pokrov.
- ✗ **Nemojte** primijeniti brizgalicu ako je ispala iz ruku ili je oštećena.
- ✗ **Nemojte** primijeniti brizgalicu ako plavi zatvarač nedostaje ili ako on nije čvrsto pričvršćen.
- ✗ **Nemojte** ponovno primijeniti istu brizgalicu.

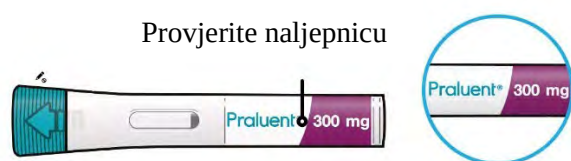
- ✗ **Nemojte** tresti brizgalicu.
- ✗ **Nemojte** zamrzavati brizgalicu.
- ✗ **Nemojte** izlagati brizgalicu jakoj vrućini.
- ✗ **Nemojte** izlagati brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Sačuvajte ovu uputu. Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja navedenog u uputi o lijeku.

KORAK A: Priprema za injekciju

1. Pogledajte naljepnicu na brizgalici

- Provjerite imate li pravi lijek i pravu dozu.



- Provjerite rok valjanosti: nemojte primijeniti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.

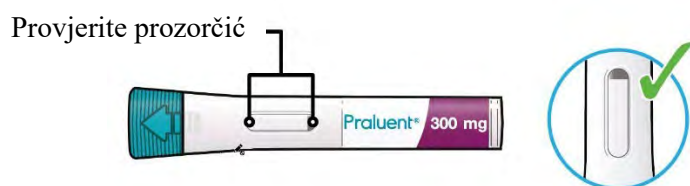


Nemojte primijeniti Praluent brizgalicu ako je ispala iz ruku na tvrdu površinu ili je oštećena.

2. Pogledajte prozorčić

- Provjerite je li tekućina bistra, bezbojna do blijedo žuta i da ne sadrži čestice.

Možda ćete vidjeti mjehurić(e) zraka. To je normalno.



Nemojte primijeniti lijek ako je otopina promijenila boju, ako je mutna ili ako sadrži vidljive pahuljice ili čestice.

Nemojte primijeniti lijek ako je prozorčić posve žut. Posve žuta boja u prozorčiću znači da je uređaj korišten.



3. Zagrijte brizgalicu i prikupite potrebne stvari

a. Pričekajte 45 minuta da se brizgalica ugrije na sobnu temperaturu.



Nemojte zagrijavati brizgalicu, pričekajte da se sama ugrije.

Nemojte stavljati brizgalicu na izravnu sunčevu svjetlost.

Nemojte vraćati brizgalicu natrag u hladnjak.

b. Dok čekate da brizgalica postigne sobnu temperaturu, prikupite sljedeće stvari:

- tupfere natopljene alkoholom
- komad pamučne vate ili gaze
- neprobojan spremnik (pogledajte korak B9 Zbrinjavanje).



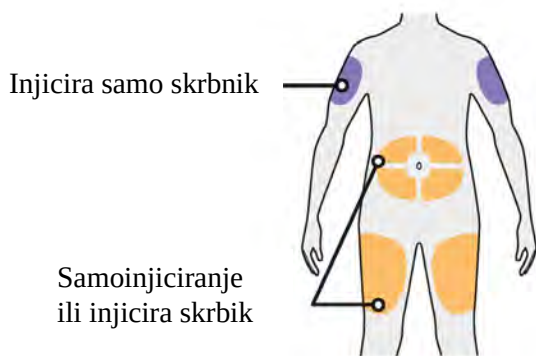
4. Pripremite mjesto injiciranja

a. Operite ruke sapunom i vodom i osušite ih ručnikom.

b. Lijek možete injicirati u (pogledajte SLIKU):

- gornji dio bedra
- trbuh (izbjegavajući područje od 5 cm oko pupka)
- vanjski dio nadlaktice (daje Vam samo skrbnik)

c. Očistite kožu na mjestu injiciranja tupferom natopljenim alkoholom

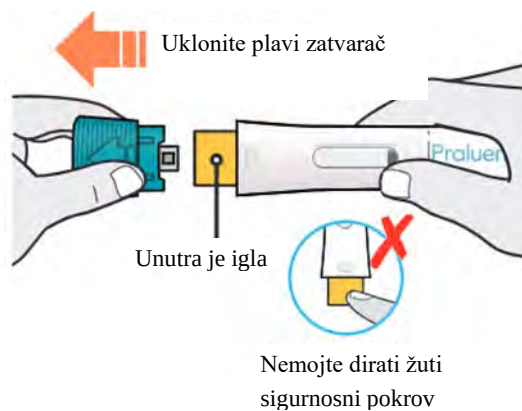


- Injekciju možete primijeniti u sjedećem ili stojećem položaju.
- Lijek injicirajte svaki puta na drugo mjesto.
- **Nemojte** injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva, tvrda, crvena ili vruća.
- **Nemojte** injicirati lijek blizu vidljive vene.
- **Nemojte** injicirati Praluent na istom mjestu s drugim lijekovima koji se primjenjuju injekcijom.

KORAK B: Kako injicirati

5. Skinite zatvarač

a. Uklonite plavi poklopac i bacite ga.



Nemojte okretati plavi zatvarač tijekom skidanja.

Nemojte skidati plavi zatvarač dok niste spremni injicirati lijek.

Nemojte dirati žuti sigurnosni pokrov. Igla je unutar žutog sigurnosnog pokrova.

Nemojte vraćati plavi zatvarač.

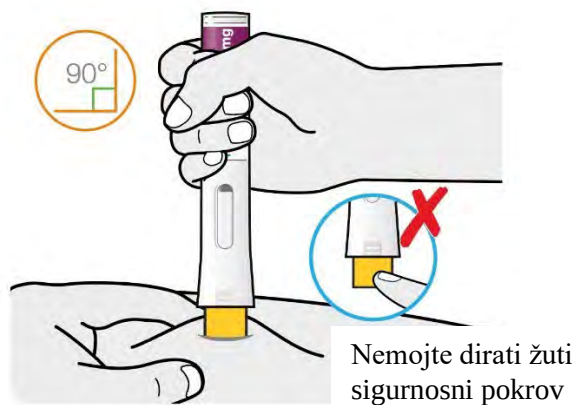
Nemojte koristiti brizgalicu ako plavi zatvarač nedostaje ili nije čvrsto pričvršćen.

6. Uhvatite nabor kože i postavite brizgalicu

a. Uhvatite nabor kože kako biste bili sigurni da je mjesto injiciranja čvrsto. Ovo je potrebno za djecu mlađu od 12 godina.

b. Kada stavljate žuti sigurnosni pokrov na kožu, držite brizgalicu tako da možete vidjeti prozorčić.

c. Stavite žuti sigurnosni pokrov na kožu pod kutom od približno 90°.



Nemojte pritiskati brizgalicu na kožu dok niste spremni injicirati lijek.

Nemojte dirati žuti sigurnosni pokrov. Igla je unutar žutog sigurnosnog pokrova.

7. Primjena injekcije (pritisnite → držite → provjerite)

a. Pritisnite brizgalicu u kožu i držite je čvrsto pritisnutom dok žuti sigurnosni pokrov više ne bude vidljiv i držite.

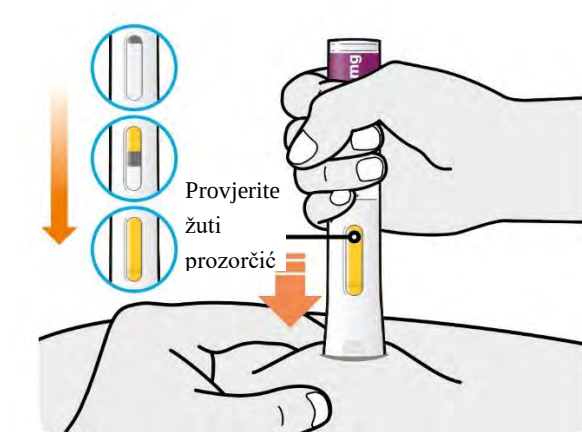
Brizgatica neće raditi ako žuti sigurnosni pokrov posve ne utisnete.

Kad ubrizgavanje započne, čut će se 'klik'. Prozorčić će početi žutjeti.



b. Držite brizgalicu čvrsto uz kožu. Možda ćete čuti drugi 'klik'.

c. Provjerite da je cijeli prozorčić poprimio žutu boju.

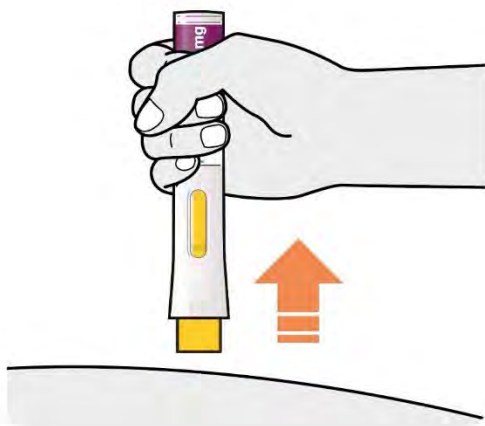


Ako prozorčić nije potpuno požutjeo, uklonite brizgalicu i nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja navedenog u uputi o lijeku.

Nemojte si davati još jednu injekciju bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

8. Uklanjanje

a. Podignite brizgalicu s kože



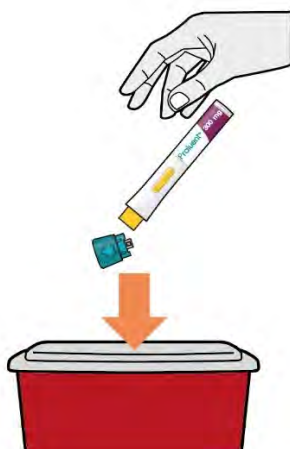
Nemojte trljati kožu nakon injekcije.

b. Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja dok krvarenje ne prestane.

9. Zbrinjavanje

a. Bacite brizgalicu i zatvarač u neprobojan spremnik odmah nakon primjene.

Nemojte vraćati plavi zatvarač na brizgalicu.



b. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik.

c. Spremnik uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki alirokumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Praluent i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Praluent
3. Kako primjenjivati Praluent
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Praluent
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Praluent i za što se koristi

Što je Praluent

- Praluent sadrži djelatnu tvar alirokumab.
- Praluent je monoklonsko protutijelo (jedna vrsta specijaliziranog proteina oblikovanog tako da se pričvrsti za ciljnu tvar u tijelu). Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju druge jedinstvene proteine i vezuju se za njih. Alirokumab se vezuje za PCSK9.

Kako Praluent djeluje

Praluent pomaže sniziti vrijednosti 'lošeg' kolesterola (koji se još naziva i 'LDL kolesterolom'). Praluent blokira protein koji se zove PCSK9.

- PCSK9 je protein koji luče jetrene stanice.
- 'Loš' kolesterol obično se uklanja iz krvi vezivanjem za specifične 'receptore' (mjesto spajanja ili povezivanja) u jetri.
- PCSK9 smanjuje broj tih receptora u jetri – zbog toga vrijednosti 'lošeg' kolesterola postaju više nego što bi trebale biti.
- Blokiranjem PCSK9, Praluent povećava broj receptora dostupnih za uklanjanje 'lošeg' kolesterola i tako snizuje vrijednosti 'lošeg' kolesterola.

Za što se Praluent koristi

- Praluent se koristi u odraslih osoba s visokim vrijednostima kolesterola u krvi (hiperkolesterolemijom [heterozigotnom obiteljskom ili stečenom] ili miješanom dislipidemijom) i u djece i adolescenata u dobi od 8 godina i starijih s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (HeFH).
- Praluent se koristi u odraslih osoba s visokim vrijednostima kolesterola u krvi i s kardiovaskularnom bolešću kako bi se smanjio kardiovaskularni rizik.

Daje se:

- zajedno sa statinom (lijekom koji se često koristi za liječenje visokog kolesterola) ili drugim lijekovima koji snizuju vrijednosti kolesterola, ako maksimalna doza statina ne uspije dovoljno sniziti vrijednosti kolesterola, ili

- samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima koji snižuju vrijednosti kolesterola kada bolesnik ne podnosi statine ili ih ne može uzimati.
Nastavite se pridržavati dijete za snižavanje vrijednosti kolesterola tijekom liječenja ovim lijekom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Praluent

Nemojte primjenjivati Praluent

- ako ste alergični na alirokumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Praluent.

Ako razvijete ozbiljnu alergijsku reakciju, prestanite primjenjivati Praluent i odmah se obratite svome liječniku. Ponekad su se javljale ozbiljne alergijske reakcije kao što su preosjetljivost, uključujući angioedem (otežano disanje ili oticanje lica, usana, grla ili jezika), numularni ekcem (crvenkaste točkice na koži ponekad praćene mjehurićima na koži) i hipersenzitivni vaskulitis (specifičan oblik reakcije preosjetljivosti koju prate simptomi poput proljeva, osipa ili ljubičastih točkica na koži). Za alergijske reakcije koje bi mogle nastupiti tijekom liječenja lijekom Praluent pogledajte dio 4.

Prije nego što primijenite ovaj lijek, recite svom liječniku ako imate bolest bubrega ili jetre, jer se Praluent ispitivao u malobrojnih bolesnika s teškom bubrežnom bolešću, dok se u bolesnika s teškom jetrenom bolešću uopće nije ispitivao.

Djeca i adolescenti

Praluent se ne smije davati djeci mlađoj od 8 godina jer nema iskustva s njegovom primjenom u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Praluent

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.
Ne preporučuje se primjena lijeka Praluent u trudnica i dojilja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da bi ovaj lijek mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

3. Kako primjenjivati Praluent

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka injicirati

Liječnik će Vam reći koja je doza primjerena za Vas i koliko često se injicira (75 mg ili 150 mg jednom svaka 2 tjedna ili 300 mg jednom svaka 4 tjedna/jednom mjesečno). Vaš će liječnik tijekom liječenja provjeravati vrijednosti kolesterola i možda prilagoditi dozu lijeka (povećati ili smanjiti).

Uvijek provjerite naljepnicu štrcaljke kako biste bili sigurni da imate pravi lijek i pravu jačinu.

Kada injicirati lijek

Praluent injicirajte jednom svaka 2 tjedna (za doze od 75 mg ili 150 mg) ili jednom svaka 4 tjedna/jednom mjesečno (za dozu od 300 mg). Za primjenu doze od 300 mg, dvije injekcije od 150 mg moraju se uzastopno primijeniti na dva različita mjesta injiciranja.

Napunjena štrcaljka nije namijenjena za primjenu u djece i adolescenata u dobi od 8 godina i starijih.

Prije injiciranja

Prije primjene treba pričekati da se Praluent ugrije na sobnu temperaturu.

Prije nego što injicirate Praluent, pročitajte detaljne upute za uporabu.

Gdje injicirati lijek

Praluent se injicira pod kožu u bedro, trbuh ili nadlakticu.

Za informacije o tome gdje injicirati lijek pročitajte detaljne upute za uporabu.

Kako upotrijebiti napunjenu štrcaljku

Prije nego što prvi puta upotrijebite štrcaljku, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako injicirati Praluent.

- Uvijek pročitajte '**Upute za uporabu**' priložene u kutiji.
- Uvijek rukujte štrcaljkom kako je opisano u '**Uputama za uporabu**'.

Ako primijenite više lijeka Praluent nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Praluent nego što ste trebali, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti Praluent

Ako propustite dozu lijeka Praluent, injicirajte propuštenu dozu što je prije moguće. Zatim primijenite sljedeću dozu prema svom uobičajenom rasporedu. Na taj ćete se način nastaviti pridržavati prvotnog rasporeda. Ako niste sigurni kada trebate injicirati Praluent, nazovite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako prestanete primjenjivati Praluent

Nemojte prestati primjenjivati Praluent bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prestanete primjenjivati Praluent, vrijednosti kolesterola mogle bi Vam porasti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako razvijete ozbiljnu alergijsku reakciju, prestanite primjenjivati Praluent i odmah se obratite svom liječniku. Ponekad su se javljale ozbiljne alergijske reakcije kao što su preosjetljivost (otežano disanje), numularni ekcem (crvenkaste točkice na koži ponekad praćene mjehurićima na koži) i hipersenzitivni vaskulitis (specifičan oblik reakcije preosjetljivosti koju prate simptomi poput proljeva, osipa ili ljubičastih točkica na koži) (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba).

Ostale nuspojave su:

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- crvenilo, svrbež, oticanje, bol/osjetljivost na mjestu injiciranja lijeka (lokalne reakcije na mjestu injiciranja)
- znakovi ili simptomi u gornjim dišnim putovima, poput grlobolje, curenja iz nosa i kihanja
- svrbež (pruritus)

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- crvene izdignute kvržice praćene svrbežom ili koprivnjača (urtikarija).

Nepoznato

Sljedeće su nuspojave prijavljene nakon stavljanja u promet lijeka Praluent, ali nije poznato koliko često se javljaju:

- bolest nalik gripi
- otežano disanje ili oticanje lica, usana, grla ili jezika (angioedem)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Praluent

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke mogu se čuvati izvan hladnjaka ispod 25°C najviše 30 dana. Zaštititi od svjetlosti. Nakon vađenja iz hladnjaka, Praluent se mora primijeniti unutar 30 dana ili baciti.

Lijek se ne smije primijeniti ako je promijenio boju, ako je mutan ili ako sadrži vidljive pahuljice ili čestice.

Nakon primjene štrcaljku odložite u neprobojan spremnik. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik. Spremnik se ne smije reciklirati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Praluent sadrži

- Djelatna tvar je alirokumab.

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna štrcaljka za jednokratnu uporabu sadrži 75 miligrama alirokumaba.

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna štrcaljka za jednokratnu uporabu sadrži 150 miligrama alirokumaba.

- Drugi sastojci su histidin, saharoza, polisorbat 20 i voda za injekcije.

Kako Praluent izgleda i sadržaj pakiranja

Praluent je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina za injekciju koja dolazi u napunjenoj štrcaljki.

Praluent 75 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sa zelenim klipom sadrži 1 ml otopine i isporučuje jednu jednokratnu dozu od 75 miligrama alirokumaba.

Dostupna je u pakiranjima od 1, 2 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Praluent 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sa sivim klipom sadrži 1 ml otopine i isporučuje jednu jednokratnu dozu od 150 miligrama alirokumaba.

Dostupna je u pakiranjima od 1, 2 ili 6 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti svi farmaceutski oblici i veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francuska

Proizvođač

Sanofi Winthrop Industrie

1051 Boulevard Industriel

76580 Le Trait

Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

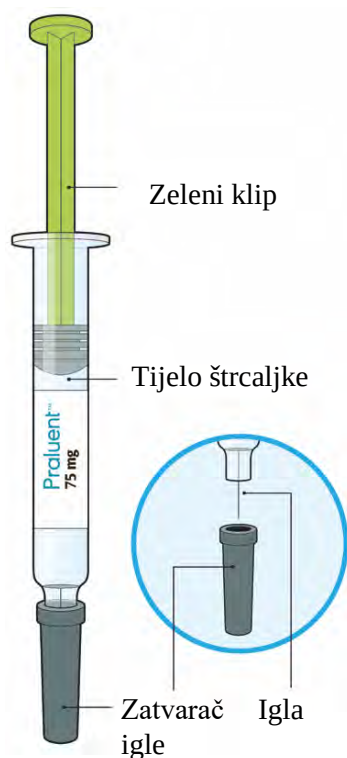
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Praluent napunjena štrcaljka

Upute za uporabu

Dijelovi Praluent štrcaljke prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

- Lijek se injicira pod kožu, a možete ga primijeniti samostalno ili Vam ga može injicirati netko drugi (skrbnik).
- Ova se štrcaljka može primijeniti samo za jednu injekciju, nakon čega se mora baciti.
- Ova je štrcaljka samo za primjenu u odraslih.

Učinite

- ✓ Praluent štrcaljku čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- ✓ Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego primijenite Praluent štrcaljku.
- ✓ Pridržavajte se ovih uputa svaki puta kada primjenjujete Praluent štrcaljku.

Nemojte

- ✗ Nemojte dirati iglu.
- ✗ Nemojte primijeniti štrcaljku ako je ispala iz ruku ili je oštećena.
- ✗ Nemojte primijeniti štrcaljku ako sivi zatvarač igle nedostaje ili ako on nije čvrsto pričvršćen.
- ✗ Nemojte ponovno primijeniti istu štrcaljku.
- ✗ Nemojte tresti štrcaljku.
- ✗ Nemojte zamrzavati štrcaljku.
- ✗ Nemojte izlagati štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Sačuvajte ovu uputu. Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja navedenog u uputi o lijeku.

KORAK A: Priprema za injekciju

Prije nego što počnete, trebat će Vam:

- Praluent štrcaljka
- tupferi natopljeni alkoholom
- komad pamučne vate ili gaza
- neprobojan spremnik (pogledajte korak B, 6).

① Prije nego što počnete

- Izvadite štrcaljku iz pakiranja držeći je za tijelo.



② Pogledajte naljepnicu na štrcaljki

- Provjerite imate li pravi lijek i pravu dozu (doza od 75 mg/ml dolazi u štrcaljki sa zelenim klipom).
- Provjerite rok valjanosti: nemojte primijeniti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.
- Provjerite je li tekućina bistra, bezbojna do blijedo žuta i da ne sadrži čestice – u suprotnom je nemojte primijeniti.
- Provjerite da štrcaljka nije otvorena ili oštećena.

③ Pričekajte 30 do 40 minuta da se štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu.

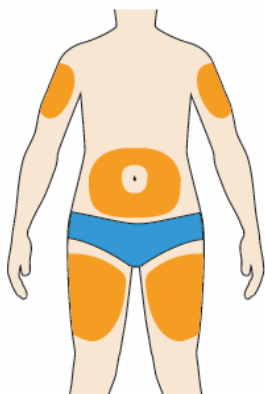
- Nemojte zagrijavati štrcaljku, pričekajte da se sama ugrije.
- Nemojte vraćati štrcaljku u hladnjak.



④ Pripremite mjesto injiciranja.

- Operite ruke sapunom i vodom i osušite ih ručnikom.
- Lijek možete injicirati u:
 - o bedro
 - o trbuh (izbjegavajući područje od 5 cm oko pupka)
 - o vanjski dio nadlaktice(Pogledajte sliku).
- Injekciju možete primijeniti u sjedećem ili stojećem položaju.
- Očistite kožu na mjestu injiciranja tupferom natopljenim alkoholom.
- Nemojte injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva, tvrda, crvena ili vruća.

- Nemojte injicirati lijek blizu vidljive vene.
- Lijek injicirajte svaki puta na drugo mjesto.
- Nemojte injicirati Praluent na istom mjestu s drugim lijekovima koji se primjenjuju injekcijom.



KORAK B: Kako injicirati

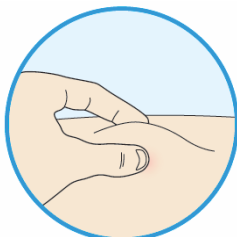
① Nakon što ste dovršili sve korake iz 'Koraka A: Priprema za injekciju', skinite zatvarač igle.

- Zatvarač skinite tek kad ste spremni injicirati lijek.
- Štrcaljku držite za srednji dio tijela i usmjerite iglu od sebe.
- Držite ruku podalje od klipa.
- Možda ćete vidjeti mjehurić(e) zraka. To je normalno. Nemojte uklanjati mjehuriće zraka iz štrcaljke prije injekcije.
- Nemojte vraćati sivi zatvarač na štrcaljku.



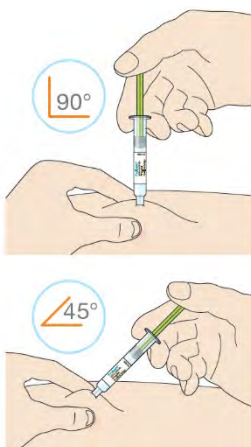
② Ako je potrebno, uhvatite nabor kože.

- Palcem i kažiprstom uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja.
- Držite kožu tako tijekom cijele injekcije.



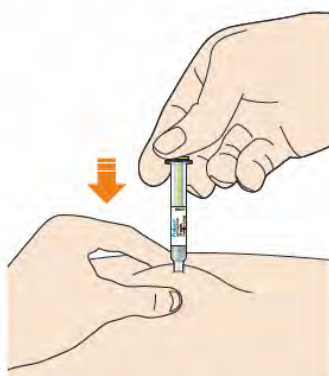
③ Ubodite iglu u nabor kože brzim pokretom kao kad bacate strelicu za pikado.

- Ako možete uhvatiti nabor kože od 5 cm, ubodite iglu pod kutom od 90°.
- Ako možete uhvatiti nabor kože od samo 2 cm, ubodite iglu pod kutom od 45°.



④ Pritisnite klip prema dolje.

- Injicirajte svu otopinu polako i ravnomjerno pritišćući klip prema dolje.



⑤ Provjerite je li štrcaljka prazna prije nego što uklonite iglu.

- Nemojte ukloniti štrcaljku dok ne bude potpuno prazna.
- Izvucite iglu iz kože pod istim kutom pod kojim ste je uboli.
- Nemojte trljati kožu nakon injekcije.
- Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja dok krvarenje ne prestane.



⑥ Bacite štrcaljku i zatvarač

- Nemojte vraćati sivi zatvarač igle na štrcaljku.
- Nemojte ponovno primijeniti istu štrcaljku.
- Bacite štrcaljku i zatvarač u neprobojan spremnik odmah nakon primjene.

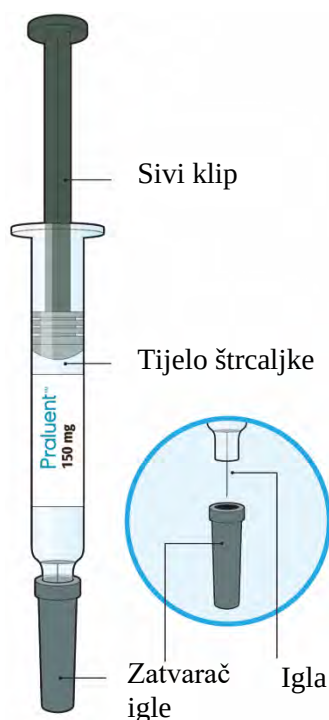
- Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik.
- Spremnik uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.



Praluent napunjena štrcaljka

Upute za uporabu

Dijelovi Praluent štrcaljke prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

- Lijek se injicira pod kožu, a možete ga primijeniti samostalno ili Vam ga može injicirati netko drugi (skrbnik).
- Ova se štrcaljka može primijeniti samo za jednu injekciju, nakon čega se mora baciti.
- Ova je štrcaljka samo za primjenu u odraslih.

Učinite

- ✓ Praluent štrcaljku čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- ✓ Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što primijenite Praluent štrcaljku.
- ✓ Pridržavajte se ovih uputa svaki puta kada primjenjujete Praluent štrcaljku.

Nemojte

- ✗ Nemojte dirati iglu.
- ✗ Nemojte primijeniti štrcaljku ako je ispala iz ruku ili je oštećena.
- ✗ Nemojte primijeniti štrcaljku ako sivi zatvarač igle nedostaje ili ako on nije čvrsto pričvršćen.
- ✗ Nemojte ponovno primijeniti istu štrcaljku.
- ✗ Nemojte tresti štrcaljku.
- ✗ Nemojte zamrzavati štrcaljku.
- ✗ Nemojte izlagati štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Sačuvajte ovu uputu. Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili nazovite lokalnog predstavnika nositelja odobrenja navedenog u uputi o lijeku.

KORAK A: Priprema za injekciju

Prije nego što počnete, trebat će Vam:

- Praluent štrcaljka

- tupferi natopljeni alkoholom
- komad pamučne vate ili gaza
- neprobojan spremnik (pogledajte korak B, 6).

① Prije nego što počnete

- Izvadite štrcaljku iz pakiranja držeći je za tijelo.



② Pogledajte naljepnicu na štrcaljki

- Provjerite imate li pravi lijek i pravu dozu (doza od 150 mg/ml dolazi u štrcaljki sa sivim klipom).
- Provjerite rok valjanosti: nemojte primijeniti lijek ako mu je istekao rok valjanosti.
- Provjerite je li tekućina bistra, bezbojna do blijedo žuta i da ne sadrži čestice – u suprotnom je nemojte primijeniti.
- Provjerite da štrcaljka nije otvorena ili oštećena.

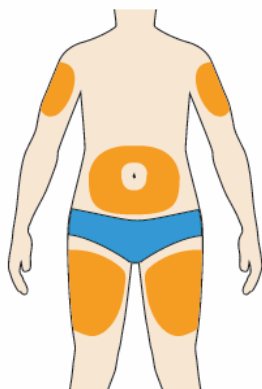
③ Pričekajte 30 do 40 minuta da se štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu.

- Nemojte zagrijavati štrcaljku, pričekajte da se sama ugrije.
- Nemojte vraćati štrcaljku u hladnjak.



④ Pripremite mjesto injiciranja.

- Operite ruke sapunom i vodom i osušite ih ručnikom.
- Lijek možete injicirati u:
 - bedro
 - trbuh (izbjegavajući područje od 5 cm oko pupka)
 - vanjski dio nadlaktice
 (Pogledajte sliku).
- Injekciju možete primijeniti u sjedećem ili stojećem položaju.
- Očistite kožu na mjestu injiciranja tupferom natopljenim alkoholom.
- Nemojte injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva, tvrda, crvena ili vruća.
- Nemojte injicirati lijek blizu vidljive vene.
- Lijek injicirajte svaki put na drugo mjesto.
- Nemojte injicirati Praluent na istom mjestu s drugim lijekovima koji se primjenjuju injekcijom.



KORAK B: Kako injicirati

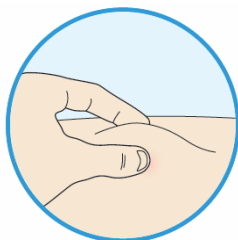
① Nakon što ste dovršili sve korake iz 'Koraka A: Priprema za injekciju', skinite zatvarač igle.

- Zatvarač skinite tek kad ste spremni injicirati lijek.
- Štrcaljku držite za srednji dio tijela i usmjerite iglu od sebe.
- Držite ruku podalje od klipa.
- Možda ćete vidjeti mjehurić(e) zraka. To je normalno. Nemojte uklanjati mjehuriće zraka iz štrcaljke prije injekcije.
- Nemojte vraćati sivi zatvarač na štrcaljku.



② Ako je potrebno, uhvatite nabor kože.

- Palcem i kažiprstom uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja.
- Držite kožu tako tijekom cijele injekcije.



③ Ubodite iglu u nabor kože brzim pokretom kao kad bacate strelicu za pikado.

- Ako možete uhvatiti nabor kože od 5 cm, ubodite iglu pod kutom od 90°.
- Ako možete uhvatiti nabor kože od samo 2 cm, ubodite iglu pod kutom od 45°.



④ Pritisnite klip prema dolje.

- Injicirajte svu otopinu polako i ravnomjerno pritišćući klip prema dolje.



⑤ Provjerite je li štrcaljka prazna prije nego što uklonite iglu.

- Nemojte ukloniti štrcaljku dok ne bude potpuno prazna.
- Izvucite iglu iz kože pod istim kutom pod kojim ste je uboli.
- Nemojte trljati kožu nakon injekcije.
- Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja dok krvarenje ne prestane.



⑥ Bacite štrcaljku i zatvarač

- Nemojte vraćati sivi zatvarač igle na štrcaljku.
- Nemojte ponovno primijeniti istu štrcaljku.

- Bacite štrcaljku i zatvarač u neprobojan spremnik odmah nakon primjene.
- Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik.
- Spremnik uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

