

PRALUENT[®]

(alirocumabe)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

75 mg/mL e 150 mg/mL

PRALUENT®
alirocumabe

APRESENTAÇÕES

Caneta preenchida de uso único 75 mg/mL: embalagem com 2.
Caneta preenchida de uso único 150 mg/mL: embalagem com 1.

USO SUBCUTÂNEO USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

PRALUENT 75 mg/mL

Cada mL de **PRALUENT** solução para injeção subcutânea contém 75 mg de alirocumabe.
Excipientes: histidina, sacarose, polissorbato 20 e água para injetáveis.

PRALUENT 150 mg/mL

Cada mL de **PRALUENT** solução para injeção subcutânea contém 150 mg de alirocumabe.
Excipientes: histidina, sacarose, polissorbato 20 e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

Doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida

PRALUENT é indicado em adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida para reduzir o risco cardiovascular pela diminuição dos níveis de LDL-C, como adjunto à correção de outros fatores de risco:

- Em combinação com a máxima dose tolerada de uma estatina, com ou sem outras terapias hipolipemiantes; ou
- Isoladamente ou em combinação com outras terapias hipolipemiantes em pacientes que sejam intolerantes a estatinas ou para os quais estatinas sejam contraindicadas.

Para os resultados do estudo relacionado aos efeitos sobre o LDL-C, eventos cardiovasculares e populações estudadas, vide “Resultados de Eficácia”.

Hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista

PRALUENT é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como adjuvante à dieta:

- em pacientes incapazes de atingir os níveis alvos predefinidos da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) com o máximo de dose de estatina tolerada, em combinação à estatina ou à estatina associada a outras terapias hipolipemiantes ou,
- em pacientes intolerantes a estatina, seja como monoterapia ou em associação a outra terapia hipolipemiante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

• Resumo do Programa de Estudos Clínicos de Fase 3 – esquema posológico de 75 mg e/ou 150 mg a cada 2 semanas (Q2W)

A eficácia do alirocumabe foi investigada em dez estudos clínicos fase 3 (cinco estudos controlados com placebo e cinco estudos controlados com ezetimiba), envolvendo a randomização de 5296 pacientes com hipercolesterolemia (não familiar e familiar heterozigótica) ou dislipidemia mista, com 3188 pacientes randomizados para alirocumabe. Três dos dez estudos foram conduzidos exclusivamente em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe). A maioria dos pacientes no programa de fase 3 estava já sendo tratada com estatina na dose máxima tolerada, associada ou não a outros hipolipemiantes, e apresentava risco cardiovascular (CV) alto ou muito alto. Dois estudos foram conduzidos exclusivamente com pacientes que não estavam sendo tratados concomitantemente com uma estatina, incluindo um estudo em pacientes com intolerância documentada à estatina.

Dois estudos (LONG TERM e HIGH FH), envolvendo um total de 2416 pacientes, foram realizados com a dose de 150 mg uma vez a cada duas semanas apenas. Oito estudos testaram a dose de 75 mg uma vez a cada duas semanas com titulação para 150 mg uma vez a cada duas semanas na semana 12 nos pacientes que não atingiram seus alvos predefinidos de LDL-C com base no seu risco CV na semana 8.

As características demográficas basais foram similares entre os braços alirocumabe e controle. A idade dos pacientes estudados variou de 18 a 89 anos (idade média de 60 anos); 38% eram mulheres; a maioria dos pacientes era caucasiana (90%), 5% eram negros, 2% asiáticos; o índice de massa corpórea (IMC) médio foi 30 kg/m². Nos estudos de fase 3, 31% dos pacientes eram portadores de diabetes mellitus tipo 2 e 64% dos pacientes apresentavam histórico de doença coronariana.

O desfecho primário de eficácia em todos os estudos de fase 3 foi a porcentagem média de redução de LDL-C na semana 24 a partir do basal, em comparação ao placebo ou ezetimiba. Todos os estudos atingiram o desfecho primário.

Em geral, a administração de alirocumabe também resultou em uma maior redução percentual estatisticamente significativa do colesterol total, do colesterol não HDL, da Apo B e da Lp(a), em comparação ao placebo/ezetimiba, sendo os pacientes tratados ou não concomitantemente com uma estatina. O alirocumabe também reduziu os triglicérides, e aumentou HDL-C e Apo A-1 em comparação ao placebo. Para resultados detalhados ver as tabelas a seguir.

A redução de LDL-C foi verificada independentemente de idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), raça, níveis basais de LDL-C, e diagnóstico de HFHe, dislipidemia mista ou diabetes mellitus. A redução de LDL-C foi consistente independentemente do uso concomitante de estatinas em diferentes doses.

Uma proporção significativamente maior de pacientes atingiu níveis de LDL-C < 70 mg/dL no grupo alirocumabe em comparação ao grupo placebo ou ezetimiba na semana 12 e semana 24.

Em estudos utilizando o regime de titulação progressiva baseada em critérios, a maioria dos pacientes alcançou o alvo predefinido de LDL-C (com base em seu nível de risco CV) com dosagem de 75 mg uma vez a cada duas semanas e a maioria dos pacientes mantiveram o tratamento nessa dosagem.

O efeito hipolipemiante do alirocumabe foi observado dentro de 15 dias após a primeira dose, alcançando efeito máximo em aproximadamente 4 semanas. A eficácia foi mantida ao longo da duração do tratamento do estudo (até 78 semanas no estudo LONG TERM).

Após a interrupção do alirocumabe, não se observou efeito rebote nos níveis de LDL-C, e os níveis de LDL-C retornaram gradualmente aos níveis basais.

As tabelas a seguir resumem a variação percentual média a partir do LDL-C basal com alirocumabe na semana 12 (antes da titulação) e na semana 24 (desfecho primário) com base em análises conjuntas de todos os estudos de fase 3.

Tabela 1 - Variação percentual média a partir do LDL-C basal com alirocumabe na semana 12 (antes da titulação) e na semana 24 (desfecho primário) em análise conjunta de 10 estudos de fase 3 controlados com placebo, em pacientes tratados com estatinas ^a

Semana 12		
Dosagem	alirocumabe (efeito aditivo além da estatina)	Placebo (efeito aditivo além da estatina)
75 mg Q2W	-44,5%	+4,1%
150 mg Q2W	-62,6%	+1,1%
Semana 24		
Dosagem	alirocumabe (efeito aditivo além da estatina)	Placebo (efeito aditivo além da estatina)
75/150 mg Q2W (estudos de titulação) ^b	-48,6%	+4,2%
150 mg Q2W	-60,4%	+0,5%

^a Baseado em análises ITT – população com intenção de tratar. Inclui todos os dados de lípidos durante toda a duração do estudo, independente da aderência ao tratamento do estudo.

^b A dosagem foi titulada para 150 mg uma vez a cada duas semanas em 228 (34,5%) pacientes a partir da semana 12 de tratamento.

O LDL-C basal médio na análise conjunta de estudos de titulação (COMBO I, FH I e FH II) foi 129,1 mg/dL no grupo alirocumabe e 129,9 mg/dL no grupo placebo.

O LDL-C basal médio na análise conjunta de estudos utilizando a dose de 150 mg uma vez a cada duas semanas (LONG TERM, HIGH FH) foi 126,0 mg/dL no grupo alirocumabe e 125,4 mg/dL no grupo placebo.

Os resultados individuais para cada um dos estudos são apresentados na Figura 1.

Tabela 2 - Variação percentual média a partir do LDL-C basal com alirocumabe na semana 12 (antes da titulação) e na semana 24 (desfecho primário) na análise conjunta dos estudos de fase 3 controlados com ezetimiba ^a

Sem tratamento concomitante com estatina		Com tratamento concomitante com estatina		
Semana 12				
Dosagem	alirocumabe	ezetimiba	alirocumabe (efeito aditivo além da estatina)	ezetimiba (efeito aditivo além da estatina)
75 mg Q2W	-47,4%	-16,7%	-49,2%	-22,3%
Semana 24				
Dosagem	alirocumabe	ezetimiba	alirocumabe (efeito aditivo além da estatina)	ezetimiba (efeito aditivo além da estatina)
75/150 mg Q2W (estudos de titulação) ^b	-45,6%	-14,8%	-48,9%	-19,3%

^a Baseado em análises ITT – população com intenção de tratar, inclui todos os dados de lípidos durante toda a duração do estudo, independente da aderência ao tratamento do estudo.

^b A dosagem foi titulada para 150 mg uma vez a cada duas semanas em 180 (22,9%) pacientes a partir da semana 12 de tratamento.

O LDL-C basal médio nas análises conjuntas de estudos sem tratamento com estatina (MONO ALTERNATIVE) foi 176,5 mg/dL e 177,7 mg/dL no grupo ezetimiba.

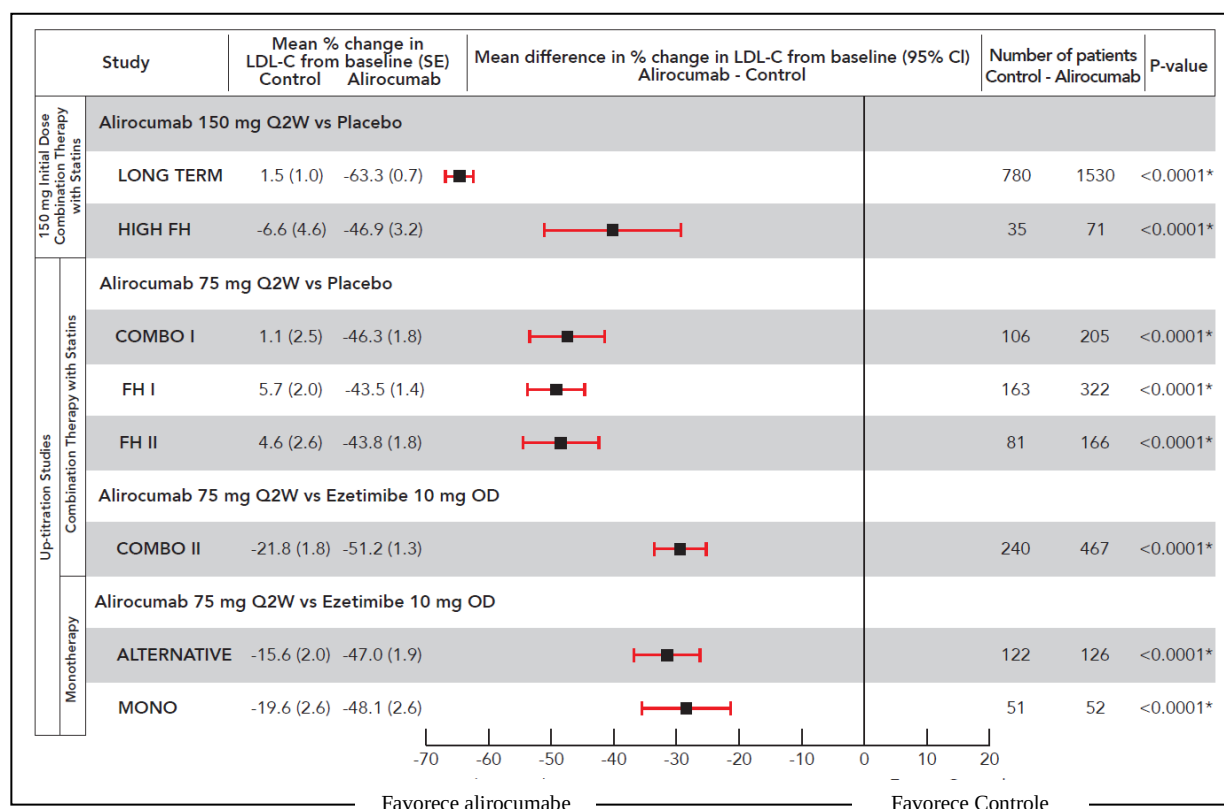
O LDL-C basal médio nas análises conjuntas de estudos com tratamento com estatina (COMBO II, OPTIONS I e II) foi 109,3 mg/dL no grupo alirocumabe e 105,0 mg/dL no grupo ezetimiba.

Os resultados individuais para cada um dos estudos estão incluídos abaixo.

Nas análises conjuntas de estudos fase 3 que permitiram a titulação, dentre o subgrupo de pacientes titulados, um aumento de 75 mg uma vez a cada duas semanas para 150 mg uma vez a cada duas semanas de alirocumabe na semana 12 resultou em uma redução adicional média de 14% no LDL-C em pacientes em tratamento concomitante com estatina. Em pacientes não tratados com estatina, a titulação de alirocumabe resultou em uma redução adicional média de 3% no LDL-C, sendo a maioria dos efeitos observados em aproximadamente 25% dos pacientes que atingiram pelo menos 10% de redução adicional no LDL-C após a titulação. Pacientes titulados para 150 mg uma vez a cada duas semanas apresentavam um LDL-C basal médio mais elevado.

A Figura 1 apresenta a redução média no LDL-C basal obtida com alirocumabe na semana 12 (antes da titulação) em cada um dos estudos de fase 3. Essa figura demonstra a eficácia das dosagens de 75 mg uma vez a cada duas semanas e 150 mg uma vez a cada duas semanas. Os resultados da semana 24 estão fornecidos na descrição dos estudos individuais.

Figura 1 - Sinopse da redução percentual média do LDL-C basal obtida com alirocumabe na semana 12 (antes da titulação) em cada um dos estudos de fase 3.



Terapia combinada com estatina

Estudos de fase 3 controlados com placebo em pacientes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista em uso de estatina.

Estudo LONG TERM

Este estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, de 18 meses de seguimento, incluiu 2310 pacientes (1530 pacientes no grupo alirocumabe e 780 pacientes no grupo placebo) com hipercolesterolemia primária com risco CV alto ou muito alto, e em uso de estatina na dose máxima tolerada, com ou sem associação de outros hipolipemiantes. Os pacientes receberam alirocumabe em uma dose de 150 mg uma vez a cada duas semanas ou placebo, em adição aos hipolipemiantes já em uso antes da inclusão no estudo. O estudo LONG TERM incluiu 17,7% de pacientes com HFHe, 34,6% com diabetes mellitus tipo 2, e 68,6% com histórico de doença arterial coronariana. A duração média de tratamento foi de 64,6 semanas, com a maioria de pacientes tratados por um mínimo de 52 semanas e 607 pacientes com acompanhamento de 18 meses. Na semana 24, a diferença média do tratamento em relação ao placebo na variação percentual do LDL-C basal foi de -61,9% (IC 95%: -64,3%, -59,4%; $p < 0,0001$). Para resultados detalhados ver Tabela 3 e Figura 2. 82,1% dos pacientes no grupo alirocumabe atingiram um LDL-C < 70 mg/dL na semana 12, comparado a 7,2% dos pacientes no grupo placebo. A redução no LDL-C foi verificada independentemente de idade, gênero, índice de massa corpórea (IMC), raça e níveis basais de LDL-C. Os resultados de eficácia foram consistentes tanto em pacientes com HFHe como naqueles sem HFHe, incluindo pacientes com dislipidemia mista e portadores de diabetes mellitus. A redução do LDL-C foi consistente independentemente do uso concomitante de estatinas e de suas dosagens.

Tabela 3 - Variação percentual média no LDL-C a partir do basal ^a em pacientes com hipercolesterolemia primária tratados com alirocumabe ou placebo (ambos em uso de estatina na dose máxima tolerada) – Análise ITT ^b

ESTUDO LONG TERM										
Grupo de tratamento	N	LDL-C	LDL-C ^c	Colesterol Total	Não HDL-C	Apo B	Lp(a)	TG	HDL-C	Apo A-1
Semana 12										
placebo (com estatina adjuvante)	780	1,5	1,4	0,2	0,9	0,5	-3,1	1,2	0,2	0,6
alirocumabe (150 mg) (com estatina adjuvante)	1530	-63,3	-64,2	-38,8	-53,7	-55,5	-28,2	-16,7	5,8	4,6
Semana 24										
placebo (com estatina adjuvante)	780	0,8	0,7	-0,3	0,7	1,2	-3,7	1,8	-0,6	1,2
alirocumabe (150 mg) (com estatina adjuvante)	1530	-61,0 ^d	-62,8	-37,8	-51,6	-52,8	-29,3	-15,6	4,0	4,0

^a Valor basal – em tratamento com estatina com ou sem outro hipolipemiante. O LDL-C basal médio foi 122,7 mg/dL no grupo alirocumabe e 121,9 mg/dL no grupo placebo.

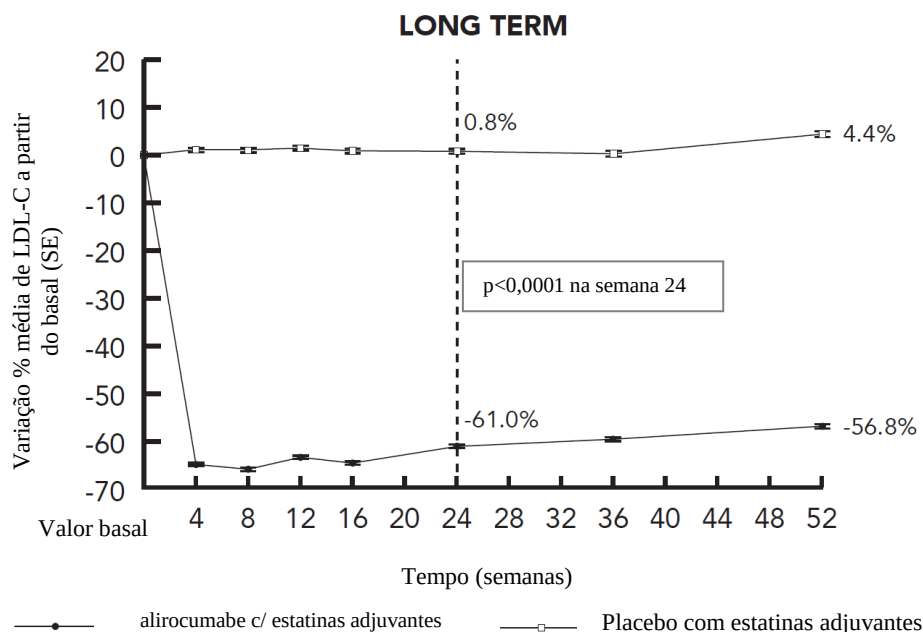
^b Análise ITT – população intenção de tratar, inclui todos os dados de lípidos durante toda a duração do estudo, independentemente da aderência ao tratamento do estudo.

^c Análise em tratamento – análise restrita ao período de tempo em que os pacientes realmente receberam o tratamento

^d Este corresponde à variação absoluta média a partir do basal de -74,5 mg/dL.

A diferença vs. placebo foi estatisticamente significativa na semana 24 para todos os lípidos/lipoproteínas listados na tabela.

Figura 2 - LDL-C ao longo do tempo: Variação percentual média a partir do LDL-C basal até 52 semanas de tratamento - Estudo LONG TERM – (análise ITT)



Estudo COMBO I

O estudo COMBO I foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, de 52 semanas de acompanhamento, que incluiu 311 pacientes (205 no grupo alirocumabe e 106 pacientes no grupo placebo) categorizados como de risco CV muito alto e fora do seu alvo de LDL-C pré-definido, em uso de

estatina na dose máxima tolerada, com ou sem outro hipolipemiante associado. Os pacientes receberam 75 mg de alirocumabe uma vez a cada duas semanas ou placebo em adição à terapia hipolipemiante já instaurada. Na semana 12 procedeu-se para titulação de dose de alirocumabe para 150 mg uma vez a cada duas semanas nos pacientes com LDL-C $\geq$ 70 mg/dL. O LDL-C médio basal era 100,2 mg/dL no grupo alirocumabe e 106,0 mg/dL no grupo placebo. A variação percentual média de LDL-C a partir do basal com alirocumabe (análise ITT) foi -46,3% na semana 12 e -48,2% na semana 24 comparada a 1,1% na semana 12 e -2,3% na semana 24 para o placebo. Isto correspondeu a uma variação absoluta média a partir do basal na semana 24 de -50,3% mg/dL. Na semana 24, a diferença média do tratamento em relação ao placebo na variação percentual dos níveis de LDL-C a partir do basal foi de -45,9% (IC 95%: -52,5%, -39,3%; $p < 0,0001$). Na semana 12 (antes da titulação), 76,0% dos pacientes no grupo alirocumabe atingiram um nível de LDL-C de < 70 mg/dL em comparação a 11,3% no grupo placebo. A dosagem foi titulada para 150 mg uma vez a cada duas semanas em 32 (16,8%) dos pacientes tratados além de 12 semanas. No subgrupo de pacientes titulados na semana 12, uma redução adicional média de 22,8% no nível de LDL-C foi atingida na semana 24. A diferença em relação ao placebo foi estatisticamente significativa na semana 24 para todos os parâmetros lipídicos avaliados, exceto para TG e Apo A-1.

Estudos fase 3 controlados com placebo (com estatina adjuvante) em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe)

Estudos FH I e FH II

Dois estudos multicêntricos, controlados com placebo, duplo-cegos, de 18 meses de duração, incluíram 732 pacientes (488 no grupo alirocumabe e 244 pacientes no grupo placebo, com a maioria de pacientes tratados por um mínimo de 52 semanas) com HFHe em uso de estatina na dose máxima tolerada, com ou sem outro hipolipemiante. Os pacientes receberam alirocumabe 75 mg uma vez a cada duas semanas ou placebo em adição à medicação hipolipemiante já em uso. Nos pacientes com LDL-C $\geq$ 70 mg/dL ocorreu titulação da dose de alirocumabe para 150 mg uma vez a cada duas semanas na semana 12. Na semana 24, a diferença média do tratamento em relação ao placebo na variação percentual dos níveis de LDL-C a partir do basal foi -55,8% (IC 95%: -60,0%, -51,6%; $p < 0,0001$). Para resultados detalhados ver Tabela 4 e Figura 3. Na semana 12 (antes da titulação), 50,2% dos pacientes atingiram um nível de LDL-C < 70 mg/dL em comparação a 0,6% no grupo placebo. No subgrupo de pacientes titulados na semana 12, uma redução adicional média de 15,7% nos níveis de LDL-C foi alcançada na semana 24.

Tabela 4 - Variação percentual média no LDL-C a partir do basal ^a em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica tratados com alirocumabe ou placebo (ambos em terapia com estatina na dose máxima tolerada) – Análise ITT ^b

Análise Conjunta dos Estudos FH I e FH II										
Grupo de tratamento	N	LDL-C	LDL-C ^c	Colesterol Total	Não HDL-C	Apo B	Lp(a)	TG	HDL-C	Apo A-1
Semana 12										
Placebo (com estatina adjuvante)	244	5,4	5,3	3,9	4,9	1,8	-4,6	1,2	2,1	-0,6
alirocumabe (75 mg) (com estatina adjuvante)	488	-43,6	-44,0	-27,7	-38,2	-34,8	-22,6	-8,0	6,3	2,0
Semana 24										
Placebo (com estatina adjuvante)	244	7,1	6,8	5,5	7,4	1,9	-8,5	4,3	0,2	-0,4
alirocumabe (75/150 mg) (com estatina adjuvante) ^e	488	-48,8 ^d	-49,3	-31,2	-42,8	-41,7	-26,9	-9,8	7,8	4,2

Análise Conjunta dos Estudos FH I e FH II										
Grupo de tratamento	N	LDL-C	LDL-C ^c	Colesterol Total	Não HDL-C	Apo B	Lp(a)	TG	HDL-C	Apo A-1

^a Valor basal – com uma estatina isolada com ou sem outro hipolipemiante. Valor basal médio de LDL-C era 141,3 mg/dL no grupo alirocumabe e 140,9 mg/dL no grupo placebo.

^b Análise ITT – população intenção de tratar, inclui todos os dados de lípides durante toda a duração do estudo independente da aderência ao tratamento.

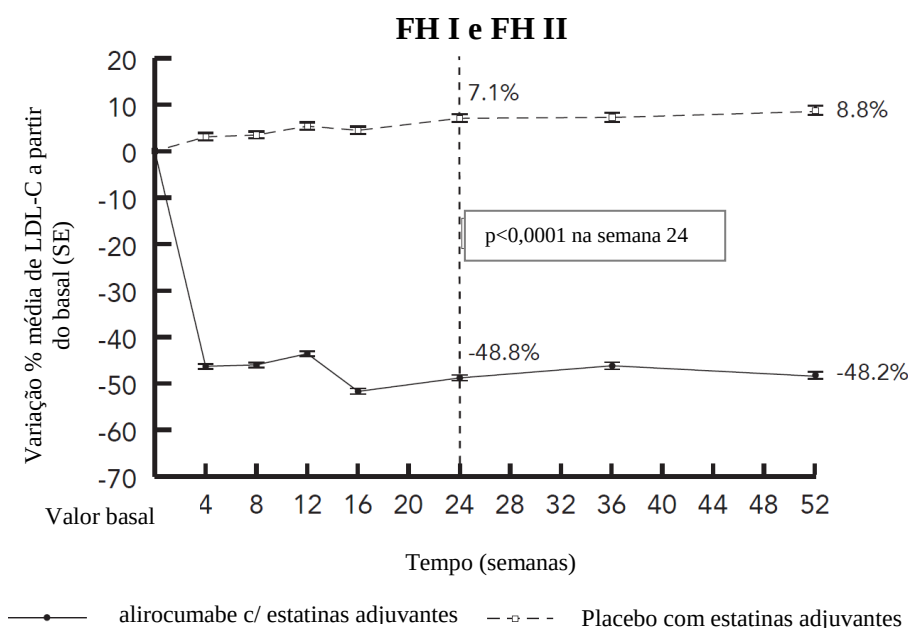
^c Análise em tratamento – análise restrita ao período de tempo em que os pacientes realmente receberam o tratamento

^d Este corresponde a variação absoluta média a partir do basal de -71,1 mg/dL.

^e A dosagem foi titulada para 150 mg uma vez a cada duas semanas em 196 (41,8%) pacientes tratados além de 12 semanas.

A diferença vs placebo foi estatisticamente significativa na semana 24 para todos os lípides/lipoproteínas listadas na tabela.

Figura 3 - LDL-C ao longo do tempo: variação percentual média a partir do basal até 52 semanas – Análise Conjunta dos Estudos FH (FH I e FH II) (Análise ITT)



Estudo HIGH FH

Um terceiro estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, com duração de 18 meses, incluiu 106 pacientes HFHe (71 pacientes no grupo alirocumabe e 35 pacientes no grupo placebo, com uma maioria de pacientes tratados por um mínimo de 52 semanas) em uso de estatina na dose máxima tolerada, com ou sem outro hipolipemiante, e LDL-C basal ≥ 160 mg/dL. Os pacientes receberam alirocumabe na dose de 150 mg uma vez a cada duas semanas ou placebo em adição à medicação hipolipemiante já em uso. O LDL-C médio basal era 196,3 mg/dL no grupo alirocumabe e 201,0 mg/dL no grupo placebo. A variação percentual média de LDL-C a partir do basal com alirocumabe (análise ITT) foi -46,9% na semana 12 e -45,7% na semana 24 comparado a -6,6% na semana 12 e -6,6% na semana 24 para o placebo. Isto correspondeu a uma variação absoluta média a partir do basal de -90,8 mg/dL na semana 24. Na semana 24, a diferença média do tratamento em relação ao placebo na variação percentual dos níveis de LDL-C a partir do basal foi -39,1% (IC 95%: -51,1%, -27,1%; $p < 0,0001$). Variações médias para todos os outros lípides/lipoproteínas foram similares aos estudos FH I e FH II, entretanto, não se alcançou significância estatística para TG, HDL-C e Apo A-1.

Estudo fase 3 controlado com ezetimiba (com estatina adjuvante) em pacientes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista

Estudo COMBO II

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com ezetimiba, de 2 anos de duração, incluiu 707 pacientes (467 pacientes no grupo alirocumabe e 240 pacientes no grupo ezetimiba, com a maioria dos pacientes tratados por um mínimo de 52 semanas) categorizados como de risco CV muito alto e fora do

seu alvo pré-definido de LDL-C e em uso da estatina na dose máxima tolerada. Os pacientes receberam 75 mg uma vez a cada duas semanas de alirocumabe ou ezetimiba 10 mg uma vez ao dia em adição ao tratamento com estatinas. Titulação de dosagem de alirocumabe para 150 mg uma vez a cada duas semanas ocorreu na semana 12 em pacientes com LDL-C ≥ 70 mg/dL. Na semana 24, a diferença média do alirocumabe em relação à ezetimiba na variação percentual do nível de LDL-C a partir do basal foi -29,8% (IC 95%: -34,4%, -25,3%; $p < 0,0001$). Para resultados detalhados ver Tabela 5 e Figura 4. Na semana 12 (antes da titulação), 77,2% dos pacientes atingiram um LDL-C de < 70 mg/dL em comparação a 46,2% no grupo ezetimiba. Dentre o subgrupo de pacientes titulados na semana 12, uma redução adicional média de 10,5% no nível de LDL-C foi alcançada na semana 24.

Tabela 5 - Variação percentual média de LDL-C a partir do basal ^a em pacientes com hipercolesterolemia primária tratados com alirocumabe ou ezetimiba (ambos em uso de estatina na dose máxima tolerada) – Análise ITT ^b

Estudo COMBO II										
Grupo de tratamento	N	LDL-C	LDL-C ^c	Colesterol Total	Não HDL-C	Apo B	Lp(a)	TG	HDL-C	Apo A1
Semana 12										
ezetimiba (10 mg) (com estatina adjuvante)	240	-21,8	-22,7	-15,1	-20,6	-17,2	1,1	-15,3	2,8	-2,9
alirocumabe (75 mg) (com estatina adjuvante)	467	-51,2	-52,4	-29,4	-42,6	-39,7	-22,1	-13,5	8,7	1,5
Semana 24										
ezetimiba (10 mg) (com estatina adjuvante)	240	-20,7	-21,8	-14,6	-19,2	-18,3	-6,1	-12,8	0,5	-1,3
alirocumabe (75/150 mg) ^e (com estatina adjuvante)	467	-50,6 ^d	-52,4	-29,3	-42,1	-40,7	-27,8	-13	8,6	5,0

^a Valor basal – em estatina isolada. LDL-C médio basal era 108,6 mg/dL no grupo alirocumabe e 104,6 mg/dL no grupo ezetimiba.

^b Análise ITT – população intenção de tratar, inclui todos os dados de lípidos por toda duração do estudo independente da aderência ao tratamento do estudo.

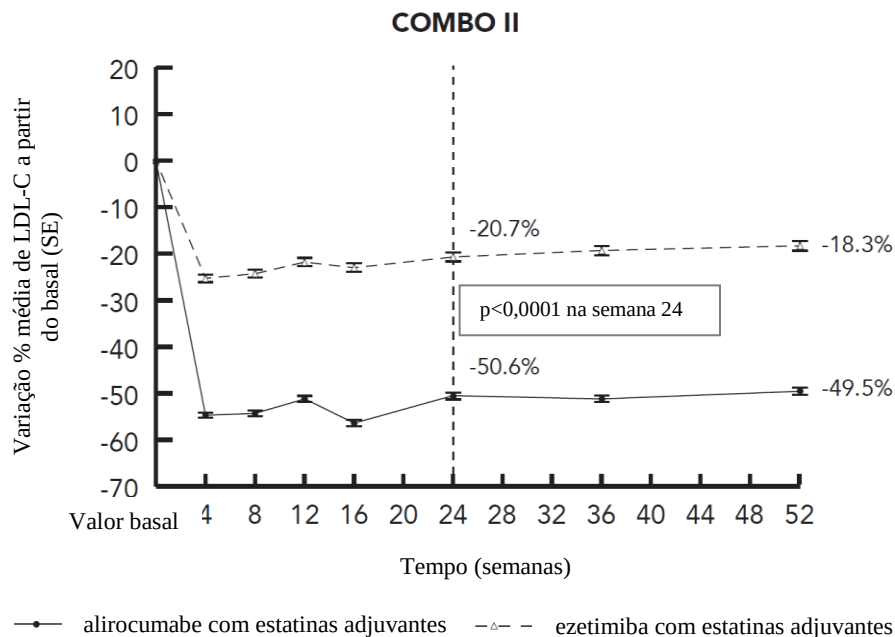
^c Análise em tratamento – análise restrita ao período de tempo que os pacientes realmente receberam o tratamento.

^d Este corresponde a variação absoluta média a partir do basal de LDL-C de -55,4 mg/dL na semana 24.

^e Dosagem foi titulada para 150 mg uma vez a cada duas semanas em 82 (18,4%) pacientes tratados além de 12 semanas.

A diferença vs ezetimiba foi estatisticamente significativa na semana 24 para todos os lípidos/lipoproteínas exceto para TG, e Apo A-1.

Figura 4 - LDL-C ao longo do tempo: variação percentual média a partir do basal até 52 semanas – estudo COMBO II (análise ITT)



- **Monoterapia ou como complemento à terapia hipolipemiante sem estatina**
Estudos fase 3 controlado com ezetimiba em pacientes com hipercolesterolemia primária (sem estatina adjuvante)

Estudo ALTERNATIVE

Este estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com ezetimiba de 24 semanas incluiu 248 pacientes (126 no grupo alirocumabe e 122 no grupo ezetimiba) com intolerância documentada à estatina devido aos sintomas relacionados aos musculoesqueléticos. Pacientes receberam alirocumabe 75 mg uma vez a cada duas semanas ou ezetimiba 10 mg uma vez ao dia, ou atorvastatina 20 mg uma vez ao dia (como um braço de novo desafio). A titulação da dosagem de alirocumabe para 150 mg uma vez a cada duas semanas ocorreu na semana 12 em pacientes com LDL-C ≥ 70 mg/dL ou ≥ 100 mg/dL, dependendo do seu nível de risco CV. Na semana 24, a diferença média do tratamento em relação à ezetimiba na variação percentual de LDL-C a partir do basal foi de -30,4% (IC 95%: -36,6%, -24,2%; $p < 0,0001$). Para resultados detalhados ver Tabela 6 e Figura 5. Na semana 12 (antes da titulação), 34,9% dos pacientes atingiram um LDL-C de < 70 mg/dL em comparação a 0% no grupo ezetimiba. Dentre o subgrupo de pacientes titulados na semana 12, uma redução média adicional de 3,6% no LDL-C foi alcançada na semana 24.

O estudo avaliou pacientes que não toleravam pelo menos duas estatinas (pelo menos uma na dosagem mais baixa aprovada) e recrutou apenas pacientes dispostos a ser tratados novamente com uma estatina. O braço de novo desafio com a estatina foi incluído para validar posteriormente o diagnóstico da intolerância a estatina de forma cega. Nesses pacientes com histórico de intolerância a estatina, eventos adversos musculoesqueléticos ocorreram a uma taxa menor no grupo alirocumabe (32,5%) em comparação ao grupo da atorvastatina (46,0%) (HR=0,61 [IC 95%: 0,38, 0,99]), e uma menor porcentagem de pacientes no grupo alirocumabe (15,9%) descontinuou o tratamento do estudo devido aos eventos adversos musculoesqueléticos em comparação ao grupo da atorvastatina (22,2%). Essas taxas de descontinuação devido aos eventos adversos musculoesqueléticos no estudo ALTERNATIVE foram maiores do que em outros estudos fase 3. Nos cinco estudos controlados com placebo em pacientes em uso de estatina na dose máxima tolerada ($n=3752$), a taxa de descontinuação devido aos eventos adversos musculoesqueléticos foi 0,4% no grupo alirocumabe e 0,5% no grupo placebo.

Tabela 6 - Variação percentual média de LDL-C a partir do basal ^a em pacientes com hipercolesterolemia primária tratados com alirocumabe ou ezetimiba (sem estatina adjuvante) – Análise ITT ^b

Estudo ALTERNATIVE										
Grupo de tratamento	N	LDL-C	LDL-C ^c	Colesterol Total	Não HDL-C	Apo B	Lp(a)	TG	HDL-C	Apo A-1
Semana 12										
ezetimiba (10 mg)	122	-15,6	-18,0	-11,6	-15,8	-11,6	-4,5	-9,4	7,6	3,9
alirocumabe (75 mg)	126	-47,0	-51,2	-32,7	-41,5	-36,1	-21,7	-8,0	9,0	5,5
Semana 24										
ezetimiba (10 mg)	122	-14,6	-17,1	-10,9	-14,6	-11,2	-7,3	-3,6	6,8	2,9
alirocumabe (75/150 mg) ^e	126	-45,0 ^d	-52,2	-31,8	-40,2	-36,3	-25,9	-9,3	7,7	4,8

^a Valor basal – em estatina isolada. LDL-C médio basal era 191,1 mg/dL no grupo alirocumabe e 193,5 mg/dL no grupo ezetimiba.

^b Análise ITT – população intenção de tratar, inclui todos os dados de lípidos por toda duração dos estudos independente da aderência ao tratamento do estudo.

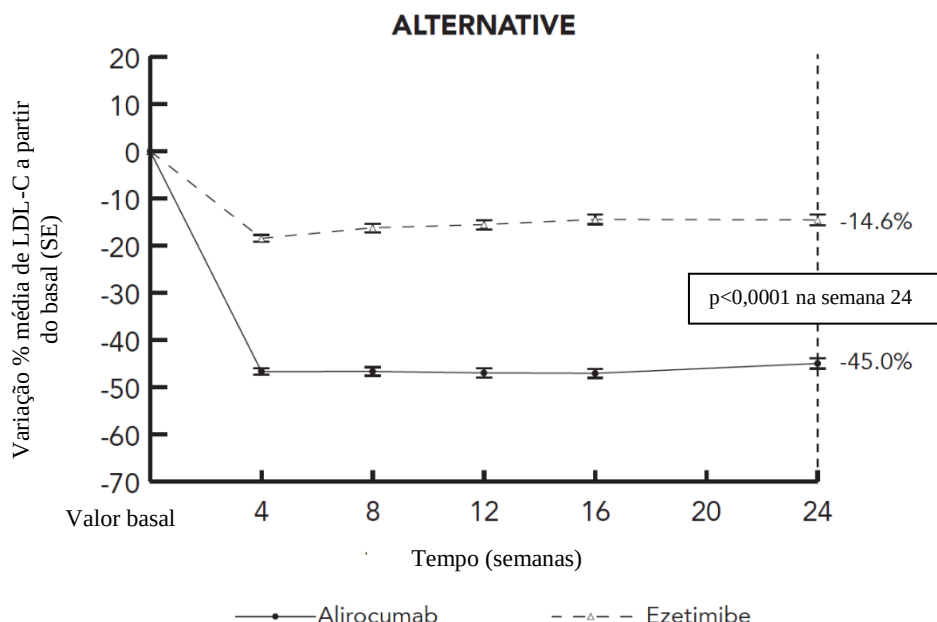
^c Análise em tratamento – análise restrita ao período de tempo que os pacientes realmente receberam o tratamento.

^d Este corresponde a variação absoluta média de -84,2 mg/dL na semana 24.

^e A dosagem foi titulada para 150 mg uma vez a cada duas semanas em 54 (49,5%) pacientes tratados além de 12 semanas.

A diferença vs ezetimiba foi estatisticamente significativa na semana 24 para LDL-C, Colesterol total, Não HDL-C, Apo B, e Lp(a).

Figura 5 - LDL-C ao longo do tempo: variação percentual média a partir do basal até 24 semanas – estudo ALTERNATIVE (análise ITT)



Estudo MONO

Este estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com ezetimiba de 24 semanas incluiu 103 pacientes (52 pacientes no grupo alirocumabe e 51 pacientes no grupo ezetimiba) com risco CV moderado, sem uso de estatinas ou outros hipolipemiantes, e LDL-C basal entre 100 mg/dL e 190 mg/dL. Os pacientes receberam alirocumabe 75 mg uma vez a cada duas semanas ou ezetimiba 10 mg uma vez ao dia. A titulação de dosagem de alirocumabe para 150 mg uma vez a cada duas semanas ocorreu na semana 12

em pacientes com LDL-C ≥ 70 mg/dL. O LDL-C basal era 141,1 mg/dL no grupo alirocumabe e 138,3 mg/dL no grupo ezetimiba. A variação percentual média de LDL-C a partir do basal com alirocumabe (análise ITT) foi -48,1% na semana 12 e -47,2% na semana 24 comparada a -19,6% na semana 12 e -15,6% na semana 24 para ezetimiba. Isto corresponde a uma variação absoluta média a partir do basal na semana 24 de -66,9 mg/dL. Na semana 24, a diferença média entre o tratamento e ezetimiba na variação percentual do nível de LDL-C a partir do basal foi -31,6% (IC 95%: -40,2%, -23,0%; $p < 0,0001$). Na semana 12 (antes da titulação), 57,7% dos pacientes atingiram um LDL-C de < 70 mg/dL em comparação a 0% no grupo ezetimiba. A dosagem foi titulada para 150 mg em 14 (30,4%) pacientes tratados além de 12 semanas. Dentre o subgrupo de pacientes titulados na semana 12, uma redução adicional média de 1,4% em LDL-C foi alcançada na semana 24. A diferença vs ezetimiba foi estatisticamente significativa na semana 24 para LDL-C, Colesterol total, Colesterol não HDL e Apo B.

- **Outros estudos**

Estudos OPTIONS I e OPTIONS II

Dois estudos adicionais multicêntricos, duplo-cegos, controlados ativamente de 24 semanas foram realizados em 643 pacientes (combinados) com hipercolesterolemia primária, risco CV alto ou muito alto não adequadamente controlados com atorvastatina em dose moderada (20 mg ou 40 mg, OPTIONS I) ou rosuvastatina (10 mg ou 20 mg, OPTIONS II). A titulação da dosagem do alirocumabe de 75 mg uma vez a cada duas semanas para 150 mg uma vez a cada duas semanas ocorreu na semana 12 nos pacientes com LDL-C ≥ 70 mg/dL ou 100 mg/dL, dependendo do nível de risco CV. Os níveis médios basais de LDL-C variaram de 105,1 mg/dL (OPTIONS I) a 111,3 mg/dL (OPTIONS II). Na semana 24, a variação percentual média de LDL-C a partir do basal com alirocumabe em adição a doses moderadas de atorvastatina foi de -48,5% no OPTIONS I, e -42,7% quando adicionado a doses moderadas de rosuvastatina no OPTIONS II.

- **Esquema posológico a cada 4 semanas (Q4W)**

Estudo CHOICE I

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, de 48 semanas e com 540 paciente na dose máxima tolerada de uma estatina, com ou sem outra terapia modificadora de lipídeo (308 no grupo de alirocumabe 300 mg a cada 4 semanas (Q4W), 76 no grupo de alirocumabe 75 mg a cada duas semanas (Q2W) e 156 no grupo placebo), e 252 pacientes não tratados com uma estatina (144 no grupo alirocumabe 300 mg Q4W, 37 no grupo alirocumabe 75 mg Q2W e 71 no grupo placebo). Os pacientes receberam ou alirocumabe 300 mg Q4W, alirocumabe 75 mg Q2W ou placebo em adição a sua terapia modificadora de lipídeo existente (estatina, terapia sem estatina ou somente dieta). No geral, 71,6% dos pacientes foram classificados com risco cardiovascular (CV) alto ou muito alto e fora do LDL-C alvo. Nos braços com alirocumabe, o ajuste de dose para 150 mg a cada duas semanas nos pacientes com LDL-C ≥ 70 mg/dL ou ≥ 100 mg/dL ocorreu na semana 12, dependendo de seus níveis de risco cardiovascular (CV) ou nos pacientes que não tiveram uma redução de pelo menos 30% do LDL-C a partir do da linha de base.

No grupo de pacientes com histórico de uso de estatina, o valor médio inicial de LDL-C foi 112,7 mg/dL. Na semana 12, a mudança percentual média no LDL-C (análise ITT), a partir do basal, com alirocumabe 300 mg a cada 4 semanas foi -55,3% comparado a +1,1% para o placebo. Na semana 12 (antes do ajuste de dose), 77,3% dos pacientes tratados com alirocumabe 300 mg a cada 4 semanas atingiram um LDL-C de < 70 mg/dL em comparação com 9,3% no grupo placebo. Na semana 24, a mudança percentual média no LDL-C (análise ITT), a partir do basal, para alirocumabe 300 mg a cada 4 semanas/150 mg a cada duas semanas foi -58,8% em comparação com -0,1% para o placebo. Na semana 24, a diferença de tratamento média em termos de mudança percentual no LDL-C, a partir do basal, para o alirocumabe 300 mg a cada quatro semanas/150 mg a cada duas semanas em relação ao placebo foi -58,7 % (IC 97,5%: -65,0%, -52,4%; p -value: $< 0,0001$). Nos pacientes tratados além de 12 semanas, a dose foi ajustada para 150 mg a cada duas semanas em 56 (19,3%) dos 290 pacientes no braço com alirocumabe 300 mg a cada 4 semanas. Entre o subgrupo de pacientes que tiveram a dose ajustada para 150 mg a cada duas semanas na semana 12, uma redução adicional 25,4% no LDL-C foi alcançada na semana 24.

No grupo de pacientes que não estavam recebendo um tratamento concomitante com estatina, o valor médio inicial de LDL-C foi 142,1 mg/dL. Na semana 12, a mudança percentual no LDL-C (análise ITT), a partir do basal, com alirocumabe 300 mg a cada 4 semanas foi -58,4% comparado com +0,3% para o

placebo. Na semana 12 (antes do ajuste de dose), 65,2% dos pacientes tratados com alirocumabe 300 mg a cada 4 semanas atingiram um LDL-C de < 70 mg/dL em comparação com 2,8% no grupo placebo. Na semana 24, a mudança percentual média no LDL-C (análise ITT), a partir do basal, para alirocumabe 300 mg a cada 4 semanas/150 mg a cada duas semanas foi -52,7% comparado com -0,3% para o placebo. Na semana 24, a diferença de tratamento média em termos de mudança percentual no LDL-C, a partir do basal, para o alirocumabe 300 mg a cada quatro semanas/150 mg a cada duas semanas em relação ao placebo foi -52,4% (IC 97,5%: -59,8%, -45,0%; p-value: < 0,0001). Nos pacientes tratados além de 12 semanas, a dose foi ajustada para 150 mg a cada duas semanas em 19 (14,7%) de 129 pacientes no braço com alirocumabe 300 mg a cada 4 semanas. Entre o subgrupo de pacientes que tiveram a dose ajustada para 150 mg a cada duas semanas na semana 12, uma redução adicional média de 7,3% no LDL-C foi alcançada na semana 24.

Em ambos os grupos, a diferença versus o placebo foi estatisticamente significativa, na semana 24, para todos os parâmetros lipídicos, exceto para a Apo A-1 no subgrupo dos pacientes com histórico de estatina.

Estudo ODYSSEY OUTCOMES

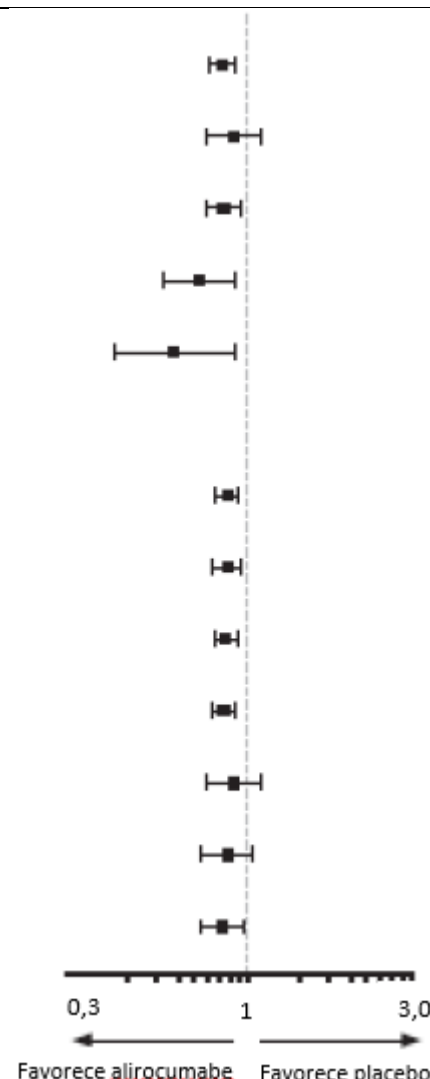
Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo em 18924 pacientes adultos (9462 alirocumabe; 9462 placebo) seguido por até 5 anos. Os pacientes apresentaram um evento de síndrome coronariana aguda (SCA) 4 a 52 semanas antes da randomização e foram tratados em regime de outros hipolipemiantes intensivo em estatina (definido como atorvastatina 40 ou 80 mg, ou rosuvastatina 20 ou 40 mg) ou na dose máxima tolerada dessas estatinas, com ou sem outro hipolipemiante. Todos os pacientes foram randomizados 1:1 para receber 75 mg de alirocumabe uma vez a cada duas semanas ou placebo uma vez a cada duas semanas. No mês 2, se uma diminuição adicional de LDL-C fosse necessária, com base nos critérios pré-especificados de LDL-C (LDL-C $\geq$ 50 mg/dL ou 1,29 mmol/L), o alirocumabe seria ajustado para 150 mg uma vez a cada duas semanas. Para pacientes que tiveram sua dose ajustada para 150 mg uma vez a cada duas semanas e que tiveram dois valores consecutivos de LDL-C abaixo de 25 mg/dL (0,65 mmol/L), foi realizada uma redução da titulação de 150 mg uma vez a cada duas semanas para 75 mg uma vez a cada duas semanas. Pacientes com 75 mg uma vez a cada duas semanas que tiveram dois valores consecutivos de LDL-C abaixo de 15 mg/dL (0,39 mmol/L) foram trocados para placebo de forma cega. Aproximadamente 2615 (27,7%) de 9451 pacientes tratados com alirocumabe precisaram de ajuste de dose para 150 mg uma vez a cada duas semanas. Destes 2615 pacientes, 805 (30,8%) foram reduzidos para 75 mg uma vez a cada duas semanas. No total, 730 (7,7%) dos 9451 pacientes mudaram para placebo. A dose de 300 mg (Q4W) não foi avaliada neste estudo. Para efeitos de redução dos lipídios da dose de 300 mg (Q4W), consulte os resultados do estudo CHOICE I. Um total de 99,5% dos pacientes foram acompanhados vivos até o final do estudo. A duração média do acompanhamento foi de 33 meses.

O evento de interesse da síndrome coronariana aguda (SCA) foi infarto do miocárdio em 83,2% dos pacientes (34,6% infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), 48,6% infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI)) e episódio de angina instável em 16,8% dos pacientes. Antes do indicador de evento de SCA, 19,2% tiveram infarto do miocárdio e 22,7% realizaram procedimentos de revascularização coronária (cirurgia de revascularização miocárdica (CRM))/(intervenção coronariana percutânea (ICP)). A maioria dos pacientes (88,8%) estava recebendo terapia com estatina de alta intensidade com ou sem outros hipolipemiantes na randomização. O valor médio de LDL-C basal foi de 92,4 mg/dL (2,39 mmol/L).

O alirocumabe reduziu significativamente o risco do desfecho composto primário da primeira ocorrência de eventos adversos cardiovasculares importantes (EACI) consistindo em morte por doença arterial coronariana (DAC), infarto do miocárdio (IAM) não fatal, acidente vascular cerebral isquêmico fatal e não fatal ou angina instável (AI) requerendo hospitalização (HR 0,85, IC 95%: 0,78, 0,93; p = 0,0003). O alirocumabe também reduziu significativamente os seguintes desfechos compostos: o risco de evento por DAC; evento maior por DAC; evento cardiovascular; e o conjunto de mortalidade por todas as causas, IAM não fatal e acidente vascular cerebral isquêmico não fatal. Uma redução da mortalidade por todas as causas também foi observada. No subgrupo de pacientes de alto risco com valores iniciais de LDL-C $\geq$ 100 mg/dL ($\geq$ 2,59 mmol/L), os desfechos primários e secundários foram melhorados com o tratamento com alirocumabe, incluindo morte por DAC, morte CV e mortalidade por todas as causas. Os resultados são apresentados na Tabela 7 e Tabela 8.

O efeito do alirocumabe na redução do desfecho primário (MACE) foi observado no estudo ODYSSEY OUTCOMES após aproximadamente 1 ano de tratamento, consistente com o que foi observado nos ensaios de desfechos cardiovasculares realizados com outras terapias modificadoras de lipídios (especificamente estatinas). Para o subgrupo de pacientes com LDL-C basal ≥ 100 mg/dL (2.59 mmol/L), o efeito na redução de MACE foi observado após 6 meses. O efeito sobre a redução do LDL-C foi observado a partir do mês 1, que foi o primeiro ponto de tempo medido no estudo.

Tabela 7 - Eficácia do alirocumabe em ODYSSEY OUTCOMES (população geral)

Desfecho	Número de Eventos		Hazard Ratio IC 95% Valor p	
	alirocumabe n=9462 n (%)	Placebo n=9462 n (%)		
Desfecho primário (EACI)	903 (9,5%)	1052 (11,1%)	0,85 (0,78; 0,93) 0,0003	
Morte por DAC	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76; 1,11) 0,38	
IAM não fatal	626 (6,6%)	722 (7,6%)	0,86 (0,77; 0,96) 0,006	
Acidente vascular cerebral isquêmico	111 (1,2%)	152 (1,6%)	0,73 (0,57; 0,93) 0,01	
Angina instável	37 (0,4%)	60 (0,6%)	0,61 (0,41; 0,92) 0,02	
Desfecho secundário				
Evento por DAC	1199 (12,7%)	1349 (14,3%)	0,88 (0,81; 0,95) 0,0013	
Evento maior por DAC	793 (8,4%)	899 (9,5%)	0,88 (0,81; 0,94) 0,0003	
Evento cardiovascular	1301 (13,7%)	1474 (15,6%)	0,87 (0,81; 0,94) 0,0003	
Mortalidade por todas as causas, IAM não fatal, acidente vascular cerebral isquêmico não fatal	973 (10,3%)	1126 (11,9%)	0,86 (0,79; 0,93) 0,0003	
Morte por DAC	205 (2,2%)	222 (2,3%)	0,92 (0,76; 1,11) 0,3824	
Morte cardiovascular	240 (2,5%)	271 (2,9%)	0,88 (0,74; 1,05) 0,1528	
Todas as causas de mortalidade	334 (3,5%)	392 (4,1%)	0,85 (0,73; 0,98) 0,0261	

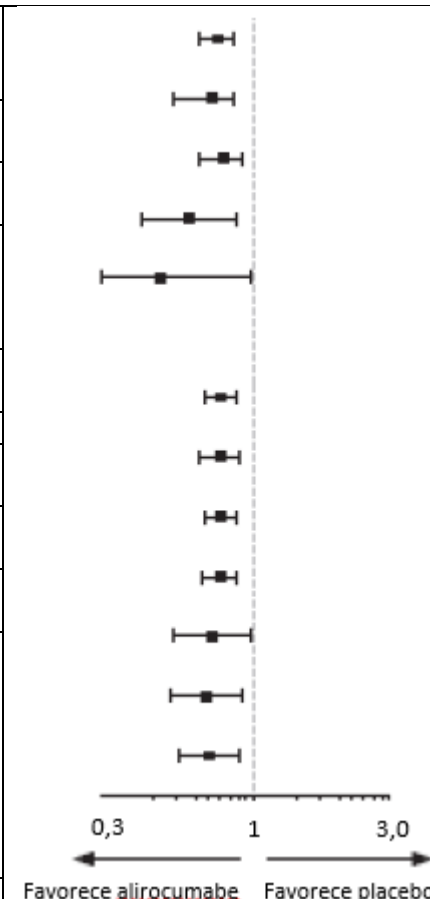
a Angina instável que requer hospitalização.

b Evento por DAC definido como: evento maior por DAC, angina instável que requer hospitalização, procedimento de revascularização coronária por isquemia.

c Evento maior por DAC definido como: morte por DAC, IAM não fatal.

d Evento cardiovascular definido da seguinte forma: morte CV, qualquer evento coronariano não fatal e acidente vascular cerebral isquêmico não fatal.
e Não ajustado para comparações múltiplas.

Tabela 8 - Eficácia do alirocumabe no ODYSSEY OUTCOMES - LDL-C basal ≥ 100 mg/dL ($\geq 2,59$ mmol/L)

Desfecho	Número de Eventos		Hazard Ratio IC 95% Valor p	
	alirocumabe n=2814 n (%)	Placebo n=2815 n (%)		
Desfecho primário (EACI)	324 (11,5%)	420 (14,9%)	0,76 (0,65; 0,85)	
Morte por DAC	69 (2,5%)	96 (3,4%)	0,72 (0,53; 0,98)	
IAM não fatal	231 (8,2%)	290 (10,3%)	0,79 (0,66; 0,93)	
Acidente vascular cerebral isquêmico	41 (1,5%)	67 (2,4%)	0,60 (0,41; 0,89)	
Angina instável	11 (0,4%)	23 (0,8%)	0,48 (0,23; 0,98)	
Desfecho secundário				
Evento por DAC	404 (14,4%)	508 (18%)	0,78 (0,69; 0,89)	
Evento maior por DAC	285 (10,1%)	364 (12,9%)	0,77 (0,66; 0,90)	
Evento cardiovascular	441 (15,7%)	552 (19,6%)	0,78 (0,69; 0,89)	
Mortalidade por todas as causas, IAM não fatal, acidente vascular cerebral isquêmico não fatal	349 (12,4%)	446 (15,8%)	0,77 (0,67; 0,88)	
Morte por DAC	69 (2,5%)	96 (3,4%)	0,72 (0,53; 0,98)	
Morte cardiovascular	81 (2,9%)	117 (4,2%)	0,69 (0,52; 0,92)	
Todas as causas de mortalidade	114 (4,1%)	161 (5,7%)	0,71 (0,56; 0,90)	

a Angina instável que requer hospitalização.

b Evento por DAC definido como: evento maior por DAC, angina instável que requer hospitalização, procedimento de revascularização coronária por isquemia.

c Evento por DAC principal definido como: morte por DAC, IAM não fatal.

d Evento cardiovascular definido da seguinte forma: morte CV, qualquer evento coronariano não fatal e acidente vascular cerebral isquêmico não fatal.

As estimativas de Kaplan-Meier da incidência cumulativa do desfecho primário e do desfecho de mortalidade por todas as causas para a população total de pacientes e para pacientes com LDL-C ≥ 100 mg/dL ($\geq 2,59$ mmol/L) ao longo do tempo são apresentadas nas Figuras 6 e 7.

Figura 6 - Incidência acumulada do ponto de extremidade composto primário ao longo de 4 anos em ODYSSEY OUTCOMES

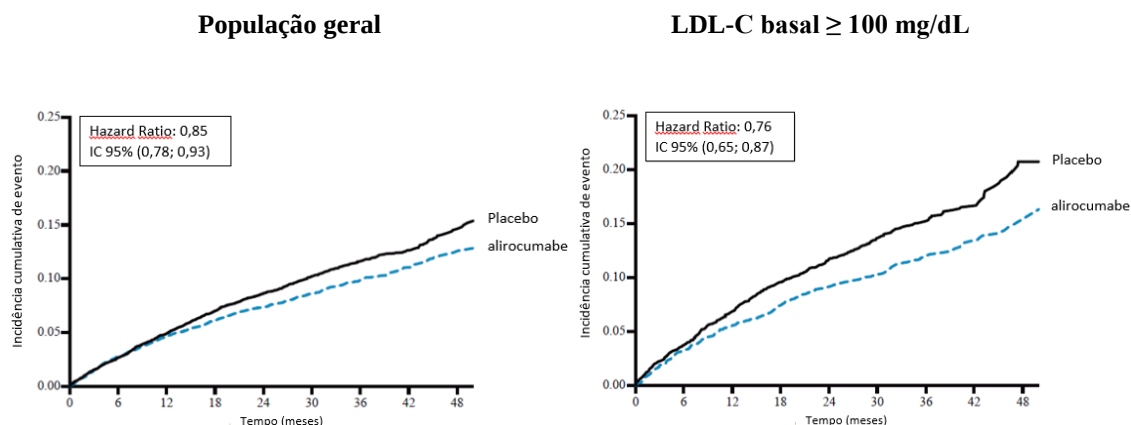
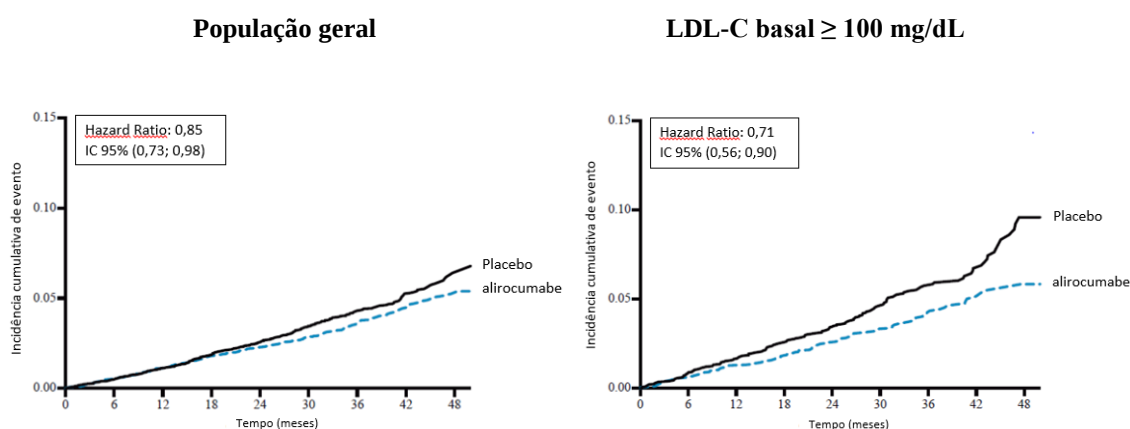


Figura 7 - Incidência acumulada de todas as causas de mortalidade ao longo de 4 anos em ODYSSEY OUTCOMES



Função neurocognitiva

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de 96 semanas avaliou o efeito do alirocumabe sobre a função neurocognitiva após 96 semanas de tratamento (~ 2 anos) em pacientes com Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica (HFHe) ou Hipercolesterolemia não Familiar, com risco cardiovascular alto ou muito alto.

A função neurocognitiva foi avaliada usando a Bateria Computadorizada de Testes Neuropsicológicos de Cambridge [“Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery” (CANTAB)]. Um total de 2.171 pacientes foram randomizados; 1.087 pacientes foram tratados com alirocumabe 75 mg e/ou 150 mg a cada 2 semanas e 1.084 pacientes foram tratados com placebo. A maioria (> 80%) dos pacientes em cada grupo completou o período de tratamento duplo-cego de 96 semanas.

Ao longo das 96 semanas de tratamento, o alirocumabe não demonstrou nenhum efeito na função neurocognitiva. A porcentagem de pacientes que apresentaram distúrbios neurocognitivos foi baixa nos grupos de tratamento com alirocumabe (1,3%) e comparável ao placebo (1,7%). Nenhuma preocupação de segurança relacionada à função neurocognitiva foi observada em pacientes tratados com alirocumabe que apresentaram 2 valores consecutivos de LDL-C < 25 mg/dL (< 0,65 mmol/L) ou < 15 mg/dL (< 0,39 mmol/L) durante o período de tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MECANISMO DE AÇÃO

O alirocumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à proproteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (PCSK9).

A PCSK9 se liga aos receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDLR) na superfície dos hepatócitos para promover a degradação destes receptores dentro do fígado. O LDLR é o receptor primário responsável pela remoção das LDLs circulantes. Portanto, a redução do número de LDLR pela PCSK9 resulta em um maior nível sanguíneo de LDL-C. Ao inibir a ligação da PCSK9 ao LDLR, o alirocumabe aumenta o número de receptores disponíveis para remover as LDLs circulantes, diminuindo desta forma os níveis de LDL-C.

O LDLR também se liga aos remanescentes das lipoproteínas ricas em triglicérides e às lipoproteínas de densidade intermediária (IDL). Portanto, o tratamento com alirocumabe pode produzir reduções nessas lipoproteínas, como evidenciado pelas reduções de Apo B, colesterol não HDL e TGs. O alirocumabe também resulta em reduções na Lp(a), que é uma forma de LDL que está ligado a apolipoproteína (a). Entretanto, o LDLR demonstrou possuir uma baixa afinidade pela Lp(a), portanto o mecanismo exato pelo qual o alirocumabe diminui a Lp(a) não é ainda totalmente compreendido.

Em estudos genéticos em humanos foram identificadas variantes de PCSK9 com mutações tanto com ganho quanto com perda de função. Indivíduos com mutações em um único alelo da PCSK9 promovendo perda de função possuem níveis mais baixos de LDL-C, o que se correlacionou com uma incidência mais baixa de doença cardíaca coronariana. Foram relatados poucos indivíduos que possuíam mutações nos dois alelos da PCSK9 promovendo perda de função e que possuíam níveis profundamente baixos de LDL-C com níveis de HDL-C e TG na faixa normal. Por outro lado, mutações de ganho de função no gene PCSK9 foram identificadas em pacientes com níveis aumentados de LDL-C e diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar.

Análises observacionais demonstraram que o não tratamento de níveis elevados de LDL-C em pacientes com mutações com ganho de função no gene PCSK9 estão em uma faixa similar àqueles observados em pacientes com as mutações mais tradicionais que causam HFHe (tais como no gene do LDLR) demonstrando um papel central da PCSK9 no metabolismo e nos níveis do LDL-C. Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, de 14 semanas, 13 pacientes com HFHe com ganho de função devido à mutações no gene da PCSK9 foram randomizados para receber alirocumabe 150 mg uma vez a cada duas semanas ou placebo. O LDL-C médio basal era 151,5 mg/dL. Na semana 2, a redução média em relação ao LDL-C basal foi 62,5% nos pacientes tratados com alirocumabe em comparação a 8,8% nos pacientes recebendo placebo. Na semana 8, a redução média de LDL-C a partir do basal em todos os pacientes tratados com alirocumabe foi de 72,4%.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

O alirocumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe a atividade da PCSK9 tanto nos testes “in vitro” como em modelos “in vivo”. Um conjunto de estudos em animais e seres humanos demonstrou o papel central que níveis elevados de LDL-C desempenham na iniciação e progressão da aterosclerose.

Outras lipoproteínas que contêm Apo B-100, especificamente os remanescentes de lipoproteínas ricas em triglicérides (derivados das VLDLs e IDLs) e a Lp(a), promovem a aterosclerose. Entretanto, até o momento não foi determinado o efeito independente da redução dessas lipoproteínas na morbidade e mortalidade cardiovascular.

Nos ensaios “in vitro”, o alirocumabe não induziu a atividade de função efetora mediada por Fc (toxicidade mediada por células dependentes de anticorpos e citotoxicidade dependente de complemento) tanto na presença como na ausência de PCSK9, e não foram observados complexos imunes solúveis capazes de ligar-se a proteínas de complemento para o alirocumabe quando ligado a PCSK9.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorção

Após administração subcutânea (SC) de 50 mg a 300 mg de alirocumabe, o tempo médio para atingir concentração sérica máxima (t_{max}) foi entre 3 e 7 dias.

A farmacocinética do alirocumabe após administração SC única de 75 mg no abdômen, parte superior do braço ou na coxa foi similar.

A biodisponibilidade absoluta do alirocumabe após administração SC foi aproximadamente 85% como determinado pela análise farmacocinética da população.

Observou-se um aumento um pouco maior do que o proporcional à dosagem, com um aumento de 2,1 a 2,7 vezes nas concentrações totais de alirocumabe com o aumento de 2 vezes na dosagem, de 75 mg para 150 mg uma vez a cada duas semanas.

A exposição mensal com 300 mg a cada 4 semanas de tratamento foi semelhante à de 150 mg a cada 2 semanas.

O estado de equilíbrio (“steady state”) foi alcançado após 2 a 3 doses com uma taxa de acúmulo até um máximo de cerca de 2 vezes.

Distribuição

Após administração IV, o volume de distribuição foi de cerca de 0,04 a 0,05 L/kg, indicando que o alirocumabe é distribuído principalmente no sistema circulatório.

Metabolismo

Estudos de metabolismo específicos não foram conduzidos, pois o alirocumabe é uma proteína.

Espera-se que o alirocumabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos individuais.

Eliminação

Foram observadas duas fases de eliminação de alirocumabe. Em baixas concentrações, a eliminação é predominantemente através de ligação saturável ao alvo (PCSK9), enquanto em concentrações mais altas a eliminação do alirocumabe é em grande parte através de uma via proteolítica não saturável.

Baseado em uma análise farmacocinética populacional, a meia-vida do alirocumabe no estado de equilíbrio foi de 17 a 20 dias em pacientes recebendo alirocumabe como monoterapia em doses subcutâneas de 75 mg uma vez a cada duas semanas ou 150 mg uma vez a cada duas semanas. Quando coadministrado com uma estatina, a meia-vida do alirocumabe foi de 12 dias.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Gênero

Baseado na análise farmacocinética da população, o sexo não teve impacto na farmacocinética de alirocumabe.

Pacientes idosos

Baseado na análise farmacocinética da população, a idade esteve associada a uma pequena diferença na exposição ao alirocumabe no estado de equilíbrio, sem impacto na eficácia ou segurança.

Peso corpóreo

Baseado na análise farmacocinética da população, o peso corporal teve pequeno impacto na exposição ao alirocumabe, sem impacto na eficácia ou segurança.

Pacientes pediátricos

Os efeitos farmacocinéticos da administração de alirocumabe em pacientes pediátricos não foram estudados.

Insuficiência hepática

Em um estudo fase 1, após administração de uma dose única SC de 75 mg, o perfil farmacocinético do alirocumabe em indivíduos com insuficiência hepática leve e moderada foi similar à comparada a indivíduos com função hepática normal. Não estão disponíveis dados em pacientes com insuficiência hepática severa.

Insuficiência renal

Uma vez que não há evidência de excreção renal dos anticorpos monoclonais, não se espera que a função renal tenha impacto na farmacocinética de alirocumabe. Análise de farmacocinética da população demonstrou que insuficiência renal leve e moderada não teve um impacto significativo na farmacocinética do alirocumabe. Não há dados disponíveis em relação a pacientes com insuficiência renal severa.

Raça

Baseado na análise farmacocinética da população, a raça não teve impacto na farmacocinética de alirocumabe.

Após administração SC de dose única de 100 mg a 300 mg de alirocumabe, não houve diferença significativa na exposição entre indivíduos saudáveis japoneses e caucasianos.

Relação farmacocinética – farmacodinâmica

O efeito farmacodinâmico de alirocumabe em diminuir LDL-C é indireto e mediado pela inibição da PCSK9. A redução do LDL-C dependente da concentração de PCSK9 é observada até que a saturação alvo seja atingida. Após a saturação da ligação à PCSK9, o aumento adicional nas concentrações de alirocumabe não resulta em reduções subsequentes de LDL-C, entretanto, é observada uma duração estendida do efeito de redução de LDL-C.

DADOS DE SEGURANÇA NÃO CLÍNICOS

Farmacologia animal

O alirocumabe se liga com alta afinidade à PCSK9 em várias espécies e bloqueia sua interação com o LDLR “in vitro” e “in vivo”. A administração de alirocumabe leva a redução do LDL-C de maneira dose-dependente em diferentes modelos animais, incluindo camundongos, ratos, hamsters e macacos.

Em um estudo de aterosclerose em camundongos APOE*3Leiden.CETP, uma diminuição dose dependente no colesterol e nos triglicérides séricos totais, e um aumento nos níveis de LDLR hepáticos foram observados com dosagens repetidas de alirocumabe (3 ou 10 mg/kg/semana SC), comparado com camundongos controle. Além disso, o alirocumabe diminuiu de maneira dose-dependente o tamanho das lesões ateroscleróticas, e melhorou marcadores de estabilidade das placas.

Toxicidade aguda

Não foram realizados estudos toxicológicos de dose única.

Toxicidade crônica

Estudos toxicológicos de dose repetida foram conduzidos em ratos Sprague-Dawley e macacos cinomolgos. Nos estudos toxicológicos de 26 semanas, os NOAELs foram as doses máximas administradas, 50 mg/kg/semana SC (subcutâneo) em ratos e 75 mg/kg/semana SC nos macacos, correspondendo a aproximadamente 11 vezes e 103 vezes, respectivamente, a exposição humana na dosagem de 150 mg uma vez a cada duas semanas baseado na área sob a curva (ASC).

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram conduzidos com alirocumabe.

Mutagênese

Estudos de mutagênese não foram conduzidos com alirocumabe.

Genotoxicidade

Estudos de genotoxicidade não foram conduzidos com alirocumabe.

Teratogenicidade/desenvolvimento embriofetal

Em estudos toxicológicos de desenvolvimento em ratos e macacos, quando fêmeas grávidas foram expostas ao alirocumabe, concentrações quantificáveis de alirocumabe no soro foram observadas nos fetos de ratos e macacos, indicando que o alirocumabe, como outros anticorpos IgG, atravessam a barreira placentária.

Não houve efeitos sobre o crescimento ou desenvolvimento fetal no estudo de desenvolvimento feto-embrionário em ratos realizados com doses até 75 mg/kg/dose administrados nos dias de gestação 6 e 12. Em um estudo toxicológico de 5 semanas, a administração semanal de 75 mg/kg a ratas não grávidas resultou em exposições sistêmicas que eram aproximadamente 5,3 vezes a exposição humana na dosagem de 150 mg uma vez a cada duas semanas, baseado na ASC. Em macacos, uma resposta imunológica humoral secundária mais fraca ao desafio do antígeno foi observada em filhotes de macacos quando o alirocumabe foi administrado durante a organogênese até o parto em exposições de dose 13 vezes a exposição máxima recomendada para humanos de 150 mg uma vez a cada duas semanas. Nenhum efeito adicional durante a gestação ou no desenvolvimento neonatal/recém-nascido foi observado com exposições de dose 81 vezes a dose máxima recomendada para humanos de 150 mg uma vez a cada duas semanas.

Diminuição da fertilidade

Não houve eventos adversos em marcadores de fertilidade (p.ex. ciclicidade estral, volume testicular, volume de ejaculação, motilidade dos espermatozoides, ou contagem total de espermatozoides por ejaculação) em um estudo de toxicidade crônica de 26 semanas em macacos sexualmente maduros. Além

disso, não houve alterações anatômicas relacionadas ao alirocumabe ou achados histopatológicos em tecidos reprodutivos em qualquer rato ou macaco avaliado em estudo toxicológico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PRALUENT é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao alirocumabe ou a qualquer excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções

Reações alérgicas gerais, incluindo prurido, assim como reações alérgicas raras e algumas vezes sérias tais como hipersensibilidade, eczema numular, urticária e vasculite de hipersensibilidade foram reportadas em estudos clínicos (vide “Reações Adversas”). Angioedema foi relatado no cenário pós-comercialização. Se ocorrerem sinais e sintomas de reações alérgicas sérias, o tratamento com **PRALUENT** deve ser descontinuado e o tratamento sintomático apropriado deve ser iniciado (vide “Contraindicações”).

Gravidez

O uso de **PRALUENT** não é recomendado durante a gravidez.

Dados humanos: não existem dados disponíveis em mulheres grávidas. Assim como outros anticorpos IgG, espera-se que o alirocumabe atravesse a barreira placentária (vide “Características Farmacológicas” – “Dados de Segurança Não Clínicos”).

Dados em animais: para detalhes sobre estudos de reprodução em animais, vide “Características Farmacológicas” – “Dados de Segurança Não Clínicos”.

Para uso em terapia combinada com estatina: as estatinas são contraindicadas em mulheres grávidas. Por favor, consulte a respectiva bula atualizada.

Categoria de gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não se sabe se o alirocumabe é excretado no leite materno.

Uma vez que muitos fármacos e imunoglobulinas são excretados no leite materno, o uso de **PRALUENT** não é recomendado durante a amamentação. Deve-se decidir se descontinuar o tratamento com **PRALUENT** ou a amamentação.

Para uso em terapia combinada com estatina: as estatinas são contraindicadas em mulheres que estão amamentando. Por favor, consulte a respectiva bula atualizada.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

PRALUENT apresenta uma influência insignificante ou inexistente sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Atenção diabéticos: PRALUENT contém açúcar (100 mg/mL de sacarose).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de alirocumabe sobre outros fármacos

Uma vez que alirocumabe é um produto biológico, não é previsto nenhum efeito farmacocinético do alirocumabe sobre outros fármacos. Em estudos clínicos onde alirocumabe foi administrado em combinação com atorvastatina ou rosuvastatina, não foi observada nenhuma alteração relevante nas concentrações da estatina na presença da administração repetida de alirocumabe, indicando que as enzimas do citocromo P450 (principalmente CYP3A4 e CYP2C9) e proteínas transportadora tais como P-gp e OATP não foram afetadas pelo alirocumabe.

Efeitos de outros fármacos sobre alirocumabe

As estatinas e outros hipolipemiantes são conhecidos por aumentar a produção de PCSK9, a proteína alvo do alirocumabe. Uma vez que parte da depuração do alirocumabe é alvo-mediada, uma elevação dos níveis do alvo poderia levar a uma baixa exposição de alirocumabe. Entretanto, este efeito não tem impacto na duração da eficácia quando o alirocumabe é administrado uma vez a cada duas semanas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PRALUENT deve ser mantido sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Não congelar. Proteger da luz.

Prazo de validade

150 mg/mL: 24 meses a partir da data de fabricação.

75 mg/mL: 30 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes da administração, **PRALUENT** deve atingir temperatura ambiente. Depois de retirado da refrigeração, o medicamento tem de ser utilizado no prazo de 30 dias ou descartado. **PRALUENT** pode ser conservado fora da refrigeração (abaixo dos 30°C), protegido da luz, por até 30 dias.

Características físicas e organolépticas

PRALUENT é uma solução límpida, de incolor a amarelo pálido, com pH de aproximadamente 6,0.

Todos os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes do uso. Se houver alteração na cor da solução ou contiver material particulado visível, a solução não deve ser utilizada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração

Os pacientes ou cuidadores devem ser orientados a ler o Folheto de Instruções para Uso antes da administração de **PRALUENT**.

PRALUENT é administrado como injeção subcutânea na coxa, abdômen, região superior do braço utilizando a caneta preenchida de uso único.

No caso da administração de 300 mg, o paciente deve ser orientado a aplicar duas injeções de 150 mg de forma consecutivas em dois locais diferentes.

Recomenda-se que haja um rodízio no local da injeção.

PRALUENT não deve ser injetado em áreas com lesões ou doenças de pele ativas tais como queimaduras solares, “rash” cutâneo, inflamação ou infecções de pele.

PRALUENT não deve ser coadministrado com outros medicamentos injetáveis no mesmo local de injeção.

PRALUENT pode ser autoadministrado pelo paciente ou por um cuidador após receber orientações de um profissional de saúde sobre as técnicas apropriadas para injeção subcutânea.

Após administração, descarte a caneta em um recipiente apropriado resistente à perfuração, conforme estabelecido pela legislação vigente. O recipiente não deve ser reciclado. Mantenha sempre o recipiente fora do alcance das crianças.

Os pacientes devem ser instruídos a não reutilizar as canetas preenchidas.

O paciente deve ser orientado sobre a técnica apropriada para injeção subcutânea, incluindo técnica asséptica e como usar a caneta preenchida corretamente.

Posologia

A dose inicial habitual recomendada de **PRALUENT** é de 75 mg, administrado por via subcutânea, uma vez a cada duas semanas. Os pacientes com maior necessidade de redução do LDL-C ($> 60\%$) podem iniciar o tratamento com 150 mg, uma vez a cada 2 semanas, ou 300 mg uma vez a cada 4 semanas (mensalmente), administrado por via subcutânea.

A dose de **PRALUENT** pode ser individualizada com base nas características do paciente, tal como nível de LDL-C basal, no objetivo do tratamento e na resposta ao tratamento. Os níveis de lípidos podem ser avaliados 4 a 8 semanas após o início do tratamento ou sua titulação, e a dose ajustada de acordo. Para pacientes utilizando **PRALUENT** 300 mg a cada 4 semanas, avaliar o nível de LDL-C imediatamente antes da próxima dose programada, uma vez que para alguns pacientes o LDL-C pode variar consideravelmente entre doses neste regime.

Se uma redução adicional de LDL-C for necessária em pacientes tratados com 75 mg a cada duas semanas ou 300 mg a cada 4 semanas (mensalmente), a posologia pode ser ajustada para o máximo de 150 mg a cada duas semanas.

Se uma dose for esquecida, o paciente deve administrar a injeção o mais rápido possível e depois voltar o tratamento conforme prescrito originalmente.

PRALUENT deve ser administrado somente pela via subcutânea.

Populações Especiais

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática severa (vide “Características Farmacológicas” – “Propriedades Farmacocinéticas”).

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Não há dados disponíveis em paciente com insuficiência renal severa (vide “Características Farmacológicas” – “Propriedades Farmacocinéticas”).

Peso corpóreo

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com base no peso corpóreo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum ($\geq 10\%$).

Reação comum (≥ 1 e $< 10\%$).

Reação incomum ($\geq 0,1$ e $< 1\%$).

Reação rara ($\geq 0,01$ e $< 0,1\%$).

Reação muito rara ($< 0,01\%$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição ao alirocumabe em 3340 pacientes (3451 pacientes-anos de exposição), a maioria com risco cardiovascular alto ou muito alto, tratados com alirocumabe na dose de 75 mg e/ou 150 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada duas semanas, com duração de tratamento de até 18 meses (incluindo 2408 pacientes expostos ao alirocumabe por pelo menos 52 semanas e 639 pacientes expostos ao alirocumabe por pelo menos 76 semanas). Os dados de segurança são baseados na análise conjunta dos resultados de nove estudos controlados com placebo (quatro estudos de fase 2 e cinco estudos de fase 3, todos em pacientes recebendo estatina basal)

e cinco estudos de fase 3 controlados por ezetimiba (com três estudos em pacientes recebendo estatina basal).

Em dez estudos controlados de fase 3, envolvendo pacientes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista, as reações adversas mais comuns ($\geq 1\%$ dos pacientes tratados com **PRALUENT**) foram reações no local da injeção, sinais e sintomas no trato respiratório superior e prurido.

As reações adversas mais comuns que levaram à descontinuação do tratamento em pacientes tratados com **PRALUENT** foram reações no local da injeção.

O perfil de segurança em ODYSSEY OUTCOMES (um estudo de desfechos cardiovasculares de longo prazo) foi consistente com o perfil geral de segurança descrito nos estudos controlados de fase 3.

Não foram observadas diferenças nos perfis de segurança entre as duas doses (75 mg e 150 mg uma vez a cada duas semanas) utilizadas no programa fase 3.

Em estudos controlados de fase 3 de hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista, 1158 pacientes (34,7%) tratados com **PRALUENT** tinham idade igual ou superior a 65 anos e 241 pacientes (7,2%) tinham idade igual ou superior a 75 anos. No estudo de desfechos cardiovasculares, 2505 pacientes tratados com **PRALUENT** tinham ≥ 65 anos de idade e 493 pacientes tratados com **PRALUENT** tinham ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças significativas na segurança e eficácia com aumento da idade.

No estudo de dose a cada 4 semanas

O perfil de segurança nos pacientes tratados com a posologia de 300 mg a cada 4 semanas (mensalmente) foi similar ao perfil de segurança descrito nos programas de estudo clínico que usaram a posologia a cada duas semanas, com exceção de uma maior taxa de reações no local da injeção. Reações no local da injeção foram reportadas em uma frequência de 16,6% no grupo com a dose de 300 mg a cada 4 semanas e 7,9% no grupo recebendo placebo. A taxa de descontinuação devido às reações no local da injeção foi de 0,7% no grupo recebendo 300 mg a cada 4 semanas e 0% no braço placebo.

Lista de eventos adversos

As seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes tratados com **PRALUENT** na análise conjunta dos estudos controlados de fase 3 e o estudo ODYSSEY OUTCOMES. As frequências para todos os eventos foram calculadas com base na sua incidência na análise conjunta em ensaios clínicos de fase 3:

Distúrbios do sistema imune

- Rara: hipersensibilidade e vasculite de hipersensibilidade.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

- Comum: sinais e sintomas no trato respiratório superior*.

* incluindo principalmente dor orofaríngea, coriza e espirros.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo

Comum: prurido.

Rara: urticária, eczema numular.

Distúrbios gerais e condições no local da administração

- Comum: reações no local da injeção*.

* Incluindo eritema/vermelhidão, coceira, edema, dor/sensibilidade.

Frequência das reações adversas comuns reportadas com o uso de PRALUENT, em relação ao controle, no conjunto dos estudos controlados

Reações adversas	PRALUENT (n=3340)	Controle (n=1894)
------------------	----------------------	----------------------

Reações no local da injeção*	6,1%	4,1%
Prurido	1,0%	0,4%
Sinais e sintomas no trato respiratório superior**	1,7%	0,8%

* Incluindo eritema/vermelhidão, coceira, edema, dor/sensibilidade

** Incluindo principalmente dor orofaríngea, coriza e espirros

Descrição de Reações Adversas Seleccionadas

Reações no local da injeção

Reações no local da injeção, incluindo eritema/vermelhidão, coceira, edema e dor/sensibilidade foram relatadas por 6,1% dos pacientes tratados com alirocumabe versus 4,1% no grupo controle. A maioria das reações no local da injeção foi transitória e de intensidade leve. A taxa de descontinuação devido às reações no local da injeção foi comparável entre os dois grupos (0,2% no grupo recebendo alirocumabe vs 0,3% no grupo controle). No estudo de desfechos cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), as reações no local de injeção também ocorreram com maior frequência em pacientes tratados com alirocumabe do que nos pacientes tratados com placebo (3,8% de alirocumabe, 2,1% de placebo).

Reações alérgicas gerais

Reações alérgicas gerais foram relatadas mais frequentemente no grupo alirocumabe do que no grupo controle, principalmente devido à diferença na incidência de prurido. Os casos de prurido observados foram tipicamente leves e transitórios. Além disso, reações alérgicas raras e algumas vezes sérias, tais como hipersensibilidade, eczema numular, urticária e vasculite de hipersensibilidade foram reportadas em estudos clínicos controlados (vide “Advertências e Precauções”). No estudo de desfechos cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), as reações alérgicas gerais foram similares em pacientes tratados com alirocumabe e pacientes tratados com placebo (7,9% alirocumabe 7,8% placebo). Não houve diferença na incidência de prurido.

Anormalidades nas enzimas hepáticas

Distúrbios relacionados com o fígado (principalmente relacionados com anormalidades nas enzimas hepáticas) foram relatados em 2,5% dos pacientes tratados com **PRALUENT** e 1,8% dos pacientes tratados com placebo, levando a descontinuação do tratamento em 0,4% e 0,2% dos pacientes, respectivamente. Aumento nas transaminases séricas maior que 3 vezes o limite superior do normal ocorreu em 1,7% dos pacientes tratados com **PRALUENT** e 1,4% dos pacientes tratados com placebo.

Pacientes submetidos a aférese de LDL

O perfil de segurança em pacientes tratados com um regime de dosagem de 150 mg uma vez a cada 2 semanas submetidos a aférese de LDL foi semelhante ao perfil de segurança, conforme descrito para o programa de estudos clínicos usando um regime de dosagem a cada 2 semanas em pacientes não submetidos a aférese de LDL.

Valores baixos de LDL-C

Nenhuma consequência adversa do LDL-C muito baixo foi observada em estudos clínicos e observacionais com **PRALUENT**.

Eventos cardiovasculares (CV)

Em uma análise conjunta pré-especificada dos estudos de fase 3, os eventos cardiovasculares emergentes do tratamento confirmada por adjudicação, consistindo de óbito por doença arterial coronária (DAC), infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, angina instável requerendo hospitalização, hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva e revascularização, foram reportados em 110 (3,5%) pacientes do grupo recebendo alirocumabe e 53 (3,0%) pacientes do grupo controle (placebo ou controle ativo) com Hazard Ratio (HR) = 1,08 (IC 95% , 0,78 a 1,50). EACI confirmados por

adjudicação foram reportados por 52 de 3182 pacientes (1,6%) no braço recebendo alirocumabe e 33 de 1792 pacientes (1,8%) no grupo controle (placebo ou controle ativo); HR = 0,81 (IC 95%, 0,52 a 1,25).

Em uma análise final pré-especificada do estudo LONG TERM, os eventos cardiovasculares confirmados por adjudicação ocorreram em 72 de 1550 (4,6%) pacientes do grupo recebendo alirocumabe e em 40 de 788 (5,1%) pacientes do grupo placebo; EACI confirmados por adjudicação foram reportados por 27 de 1550 (1,7%) pacientes do grupo recebendo alirocumabe e por 26 de 788 (3,3%) pacientes do grupo placebo. As razões de risco foram calculadas “post-hoc”; para todos os eventos cardiovasculares, HR=0,91 (IC 95%, 0,62 a 1,34; para os EACI, HR=0,52 (IC 95%, 0,31 a 0,90).

Mortalidade por todas as causas

A mortalidade por todas as causas nos estudos de fase 3 foi 0,6% (20 de 3182 pacientes) no grupo recebendo alirocumabe e 0,9% (17 de 1792 pacientes) no grupo controle. A principal causa de morte destes pacientes foram eventos cardiovasculares.

Imunogenicidade/anticorpos antidroga (ACAD)

Como acontece com todas as terapias proteicas, existe um potencial para imunogenicidade. No estudo ODYSSEY OUTCOMES, 5,5% dos pacientes tratados com alirocumabe 75 mg e/ou 150 mg a cada duas semanas apresentaram detecção de anticorpos antidroga (ACAD) após o início do tratamento quando comparado com 1,6% dos pacientes tratados com placebo, a maioria desses apresentou resposta transitória. Respostas ACAD persistentes foram observadas em 0,7% dos pacientes tratados com alirocumabe e 0,4% dos pacientes tratados com placebo. As respostas dos anticorpos neutralizantes (NAb) foram observadas em 0,5% dos pacientes tratados com alirocumabe e em < 0,1% dos pacientes tratados com placebo.

As respostas de anticorpos antidrogas, incluindo NAb, foram de baixa titulação e não pareciam ter um impacto clinicamente significativo na eficácia ou segurança do alirocumabe, exceto por uma taxa mais elevada de reações no local de injeção em pacientes com tratamento ACAD emergente em comparação com pacientes que foram ACAD negativo (7,5% vs 3,6%). As consequências a longo prazo do tratamento contínuo com alirocumabe na presença de ACAD são desconhecidas.

Em um conjunto de dez ensaios controlados por placebo e com controle ativo de pacientes tratados com alirocumabe 75 mg e/ou 150 mg a cada duas semanas, bem como em um estudo clínico separado de pacientes tratados com alirocumabe 75 mg a cada duas semanas ou 300 mg a cada 4 semanas (incluindo alguns pacientes com ajuste de dose para 150 mg a cada duas semanas), a incidência de detecção de ACAD e NAb foi semelhante aos resultados do estudo ODYSSEY OUTCOMES descrito acima.

Os dados de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e da especificidade do ensaio assim como outros fatores. Além disso, a incidência de positividade de anticorpos observada no ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo manuseio da amostra, tempo para coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doenças de base. Por estes motivos, a comparação entre incidência de anticorpos com o alirocumabe e incidência de anticorpos com outros produtos pode não ser adequada.

Experiência de pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram relatadas durante o uso de **PRALUENT** após sua aprovação. As reações adversas são derivadas de relatos espontâneos e, portanto, a frequência é “desconhecida” (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

- Distúrbios gerais e condições no local da administração
 - Síndrome gripal
- Afecções dos tecidos parentais e subcutâneos:
 - Angioedema

Atenção: este produto é um medicamento que possui Nova Indicação Terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos controlados, nenhuma questão de segurança foi identificada com uma posologia mais frequente do que o esquema posológico recomendado de uma vez a cada duas semanas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS – 1.8326.0339

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP nº 40.796

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano - SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

81 Columbia Turnpike

Rensselaer – New York

12144 – Estados Unidos

Envasado por:

Sanofi Winthrop Industrie

Boulevard Industriel

Zone Industrielle 76580

Le Trait – França

Embalado por:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst, 65926

Frankfurt am Main – Alemanha

Ou

Embalado por:

Genzyme Ireland Limited

Ida Industrial Park, Old Kilmeaden Road,

Waterford – Irlanda

IB171121



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/12/2021.

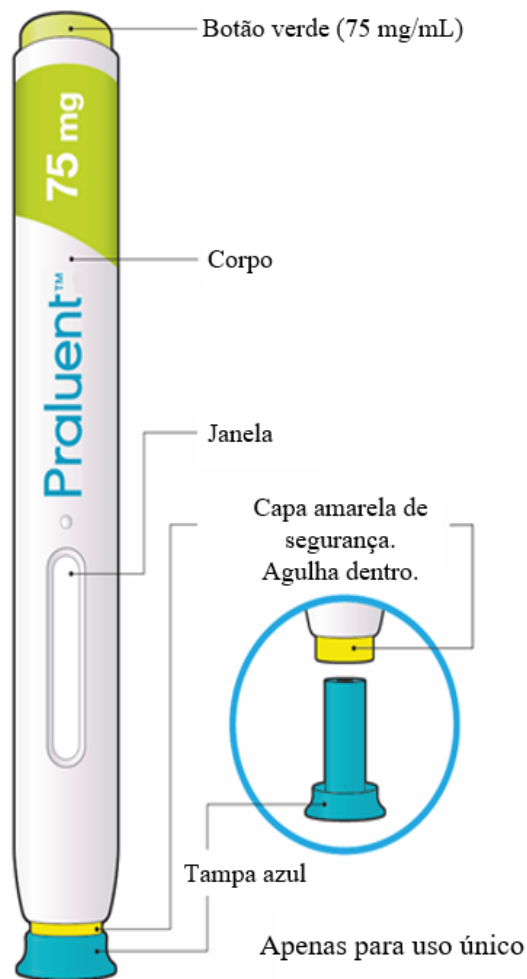
**PRALUENT™ (alirocumabe) (75 mg/mL)
caneta preenchida de uso único**

Instruções de Uso

PRALUENT (alirocumabe) (75 mg/ml) Caneta Preenchida

Instruções de Uso

As partes da caneta de **PRALUENT** são mostradas nesta figura.

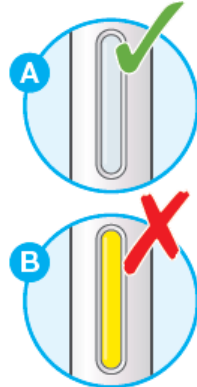


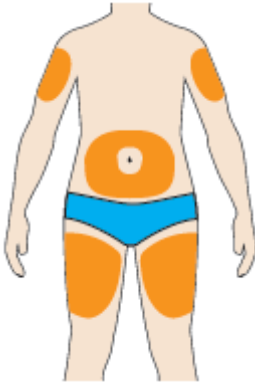
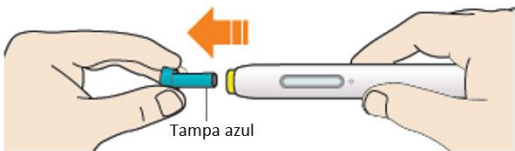
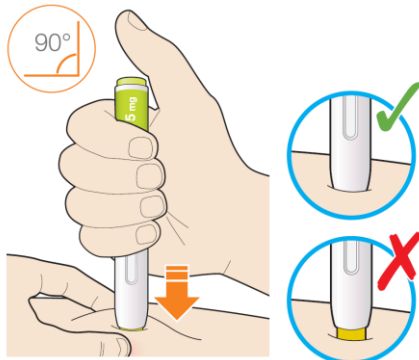
Informações Importantes

- Este dispositivo é uma caneta descartável de uso único. Ele contém 75 mg de **PRALUENT** (alirocumabe) em 1 mL.
- A caneta de **PRALUENT** contém o medicamento prescrito pelo seu médico.
- O medicamento é injetado debaixo da pele (por via subcutânea) e pode ser administrado por você mesmo ou por outra pessoa (cuidador).
- Esta caneta só pode ser usada para uma única injeção e deve ser descartada após o uso.

Você deve

- ✓ Manter a caneta de **PRALUENT** fora do alcance das crianças.
- ✓ Ler todas as instruções cuidadosamente antes de utilizar a caneta de **PRALUENT**.
- ✓ Seguir estas instruções toda vez que você usar a caneta de **PRALUENT**.
- ✓ Armazenar as canetas não utilizadas na geladeira (entre 2°C e 8°C). Para detalhes sobre as condições de armazenamento consulte a bula de **PRALUENT**.

Você não deve ✗ Tocar a capa amarela de segurança. ✗ Utilizar a caneta caso ela tenha caído ou esteja danificada. ✗ Utilizar a caneta caso a tampa azul esteja faltando ou não esteja seguramente acoplada. ✗ Reutilizar a caneta. ✗ Agitar a caneta. ✗ Congelar a caneta. ✗ Expor a caneta a calor extremo (próximo a uma fonte de calor). O tempo fora da refrigeração não deve exceder 30 dias a 30°C. ✗ Expor a caneta à luz solar direta.	
Guarde este folheto contendo as Instruções de Uso. Se você tiver alguma dúvida, pergunte ao seu médico, ou ligue para 0800-703-0014, ou mande e-mail para sac.brasil@sanofi.com.	
ETAPA A: PREPARANDO-SE PARA A INJEÇÃO	
Antes de você começar você precisará: • Da caneta de PRALUENT • Lencinho embebido em álcool • Bola de algodão ou gaze • Recipiente resistente à perfuração	
① Olhe o rótulo da caneta. • Verifique se você tem o produto correto na dose correta. • Verifique o prazo de validade: não use a caneta se o prazo estiver expirado.	
② Olhe para a janela. • Verifique se o líquido está límpido, de incolor a amarelo pálido e livre de material particulado – se não estiver, não use o produto (vide figura A). • Você pode ver bolhas de ar. Isto é normal. • Não utilize a caneta se você observar um amarelo sólido (vide figura B).	
③ Deixe a caneta atingir temperatura ambiente por 30 a 40 minutos. • Não aqueça a caneta. Deixe-a atingir a temperatura ambiente sozinha. • Use a caneta o mais rápido possível depois que a mesma atingir a temperatura ambiente. • Não coloque a caneta de volta na geladeira.	

④ Prepare o local da injeção. • Lave suas mãos com água e sabão e seque com uma toalha. • Você pode injetar: ○ na coxa ○ na barriga (com exceção de área de 5 cm ao redor do seu umbigo) ○ na parte superior do braço ○ (vide figura). • Você pode ficar em pé ou sentado para aplicar a injeção em você mesmo. • Limpe a pele na área da injeção com um lençinho embebido em álcool. • Não aplique onde a pele estiver sensível, dura, vermelha ou quente. • Não utilize qualquer área próxima a uma veia visível.	
ETAPA B: COMO INJETAR	
① Após concluir todas as etapas descritas em “ETAPA A: PREPARANDO-SE PARA A INJEÇÃO”, retire a tampa azul • Não retire a tampa azul até que você esteja pronto para injetar. • Não coloque de volta a tampa azul.	
② Segure a caneta de PRALUENT dessa forma. • Não toque a capa amarela de segurança. • Assegure-se que você consiga ver a janela.	
③ Pressione a capa amarela de segurança sobre a pele a um ângulo próximo a 90°. • Pressione e segure firmemente a caneta até que a capa amarela de segurança não esteja mais visível. A caneta não funcionará se a capa amarela de segurança não estiver totalmente pressionada. • Se necessário, pressione a pele para ter certeza que o local da injeção esteja firme.	

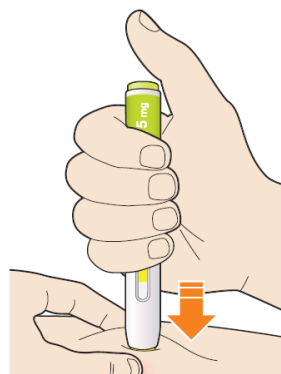
④ Aperte e solte imediatamente o botão verde com seu dedo

- Você ouvirá um click. Sua injeção começou agora.
- A janela começará a ficar amarela



⑤ Continue segurando a caneta contra a sua pele após soltar o botão

- A injeção pode levar até 20 segundos.



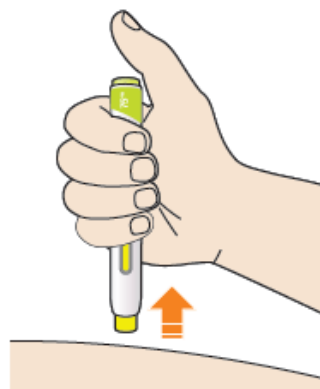
⑥ Verifique se a janela ficou amarela antes de remover a caneta

- Não retire a caneta até que a janela esteja completamente amarela
- Sua injeção está completa quando a janela ficar completamente amarela, você pode ouvir um segundo click.
- Se a janela não ficar completamente amarela, ligue para 0800-703-0014 para pedir ajuda. Não administre uma segunda dose sem conversar com seu médico.



⑦ Puxe a caneta da sua pele.

- Não esfregue a pele após a injeção.
- Se você vir algum sangramento, pressione uma bola de algodão ou gaze no local até que o sangramento pare.



⑧ **Descarte a caneta e a tampa**

- Não coloque a tampa azul de volta.
- Descarte em um recipiente resistente à perfuração de acordo com as regulamentações locais e orientado por um médico, enfermeiro ou farmacêutico. Sempre mantenha o recipiente fora do alcance das crianças.



Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano - SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

81 Columbia Turnpike

Rensselaer – New York

12144 - Estados Unidos

Envasado por:

Sanofi Winthrop Industrie

Boulevard Industriel

Zone Industrielle 76580

Le Trait – França

Embalado por:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst, 65926

Frankfurt am Main – Alemanha

Ou

Embalado por:

Genzyme Ireland Limited

Ida Industrial Park, Old Kilmeaden Road,

Waterford - Irlanda

IB081222

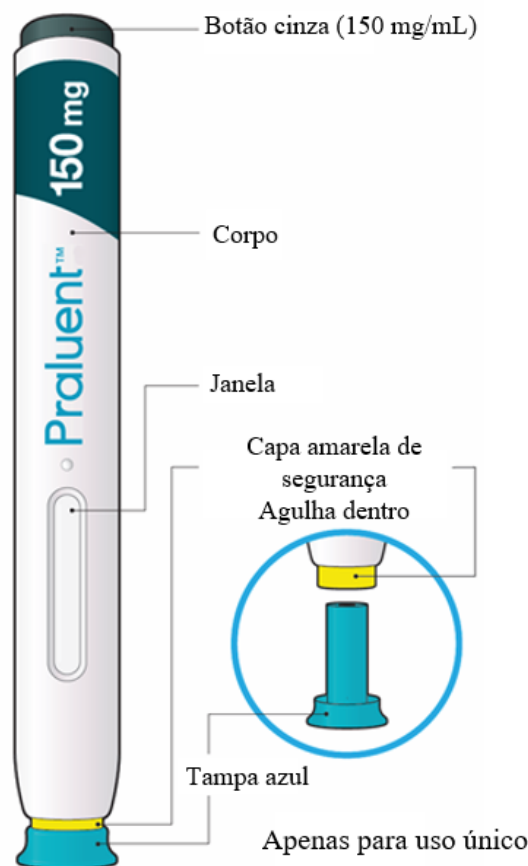
**PRALUENT™ (alirocumabe) (150 mg/mL)
caneta preenchida de uso único**

Instruções de Uso

PRALUENT (alirocumabe) (150 mg/ml) Caneta Preenchida

Instruções de Uso

As partes da caneta de PRALUENT são mostradas nesta figura.



Informações Importantes

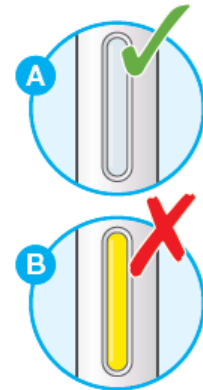
- Este dispositivo é uma caneta descartável de uso único. Ele contém 150 mg de PRALUENT (alirocumabe) em 1 mL.
- A caneta de PRALUENT contém o medicamento prescrito pelo seu médico.
- O medicamento é injetado debaixo da pele (por via subcutânea) e pode ser administrado por você mesmo ou por outra pessoa (cuidador).
- Esta caneta só pode ser usada para uma única injeção e deve ser descartada após o uso.

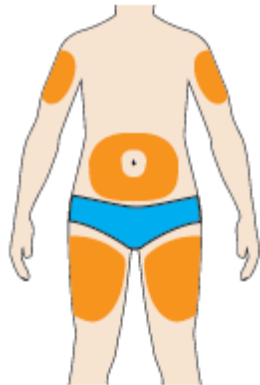
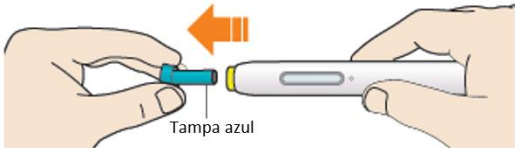
Você deve

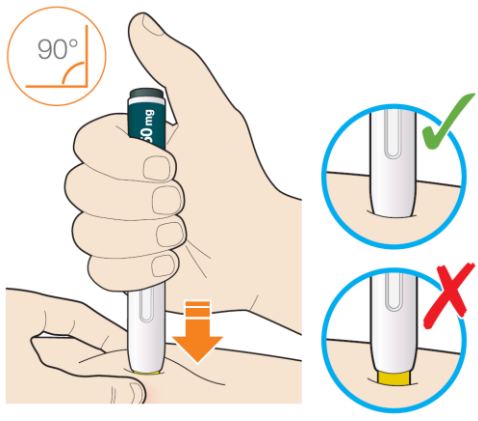
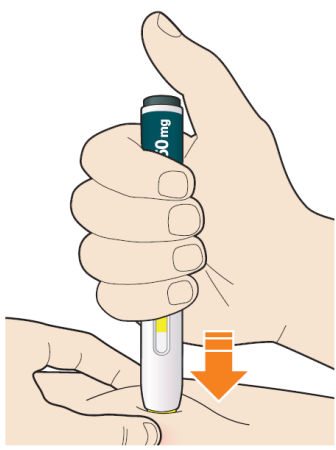
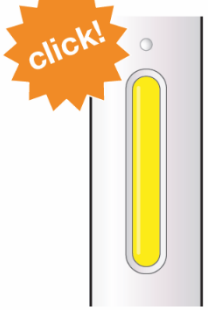
- ✓ Manter a caneta de PRALUENT fora do alcance das crianças.
- ✓ Ler todas as instruções cuidadosamente antes de utilizar a caneta de PRALUENT.
- ✓ Seguir estas instruções toda vez que você usar a caneta de PRALUENT.
- ✓ Armazenar as canetas não utilizadas na geladeira (entre 2°C e 8°C). Para detalhes sobre as condições de armazenamento consulte a bula de PRALUENT.

Você não deve

- ✗ Tocar a capa amarela de segurança.
- ✗ Utilizar a caneta caso ela tenha caído ou esteja danificada.
- ✗ Utilizar a caneta caso a tampa azul esteja faltando ou não esteja seguramente acoplada.
- ✗ Reutilizar a caneta.
- ✗ Agitar a caneta.
- ✗ Congelar a caneta.
- ✗ Expor a caneta a calor extremo (próximo a uma fonte de calor). O tempo fora da refrigeração não deve exceder 30 dias a 30°C.
- ✗ Expor a caneta à luz solar direta.

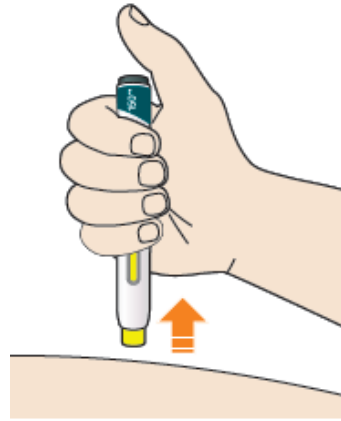
Guarde este folheto contendo as Instruções de Uso. Se você tiver alguma dúvida, pergunte ao seu médico, ou ligue para 0800-703-0014, ou mande e-mail para sac.brasil@sanofi.com.	
ETAPA A: PREPARANDO-SE PARA A INJEÇÃO	
Antes de você começar você precisará: • Da caneta de PRALUENT • Lencinho embebido em álcool • Bola de algodão ou gaze • Recipiente resistente à perfuração	
① Olhe o rótulo da caneta. • Verifique se você tem o produto correto na dose correta. • Verifique o prazo de validade: não use a caneta se o prazo estiver expirado.	
② Olhe para a janela. • Verifique se o líquido está límpido, de incolor a amarelo pálido e livre de material particulado – se não estiver, não use o produto (vide figura A). • Você pode ver bolhas de ar. Isto é normal. • Não utilize a caneta se você observar um amarelo sólido (vide figura B).	
③ Deixe a caneta atingir temperatura ambiente por 30 a 40 minutos. • Não aqueça a caneta. Deixe-a atingir a temperatura ambiente sozinha. • Use a caneta o mais rápido possível depois que a mesma atingir a temperatura ambiente. • Não coloque a caneta de volta na geladeira.	

④ Prepare o local da injeção. • Lave suas mãos com água e sabão e seque com uma toalha. • Você pode injetar: ○ na coxa ○ na barriga (com exceção de área de 5 cm ao redor do seu umbigo) ○ na parte superior do braço ○ (vide figura). • Você pode ficar em pé ou sentado para aplicar a injeção em você mesmo. • Limpe a pele na área da injeção com um lençinho embebido em álcool. • Não aplique onde a pele estiver sensível, dura, vermelha ou quente. • Não utilize qualquer área próxima a uma veia visível.	
ETAPA B: COMO INJETAR	
① Após concluir todas as etapas descritas em “ETAPA A: PREPARANDO-SE PARA A INJEÇÃO”, retire a tampa azul • Não retire a tampa azul até que você esteja pronto para injetar. • Não coloque de volta a tampa azul.	
② Segure a caneta de PRALUENT dessa forma. • Não toque a capa amarela de segurança. • Assegure-se que você consiga ver a janela.	

③ Pressione a capa amarela de segurança sobre a pele a um ângulo próximo a 90°. • Pressione e segure firmemente a caneta até que a capa amarela de segurança não esteja mais visível. A caneta não funcionará se a capa amarela de segurança não estiver totalmente pressionada • Se necessário, pressione a pele para ter certeza que o local da injeção esteja firme.	
④ Aperte e solte imediatamente o botão cinza com seu dedo • Você ouvirá um click. Sua injeção começou agora. • A janela começará a ficar amarela	
⑤ Continue segurando a caneta contra a sua pele após soltar o botão • A injeção pode levar até 20 segundos.	
⑥ Verifique se a janela ficou amarela antes de remover a caneta • Não retire a caneta até que a janela esteja completamente amarela • Sua injeção está completa quando a janela ficar completamente amarela, você pode ouvir um segundo click. • Se a janela não ficar completamente amarela, ligue para 0800-703-0014 para pedir ajuda. Não administre uma segunda dose sem conversar com seu médico.	

⑦ **Puxe a caneta da sua pele.**

- Não esfregue a pele após a injeção.
- Se você vir algum sangramento, pressione uma bola de algodão ou gaze no local até que o sangramento pare.



⑧ **Descarte a caneta e a tampa**

- Não coloque a tampa azul de volta.
- Descarte em um recipiente resistente à perfuração de acordo com as regulamentações locais e orientado por um médico, enfermeiro ou farmacêutico. Sempre mantenha o recipiente fora do alcance das crianças.



Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano - SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

81 Columbia Turnpike

Rensselaer – New York

12144 - Estados Unidos

Envasado por:

Sanofi Winthrop Industrie

Boulevard Industriel

Zone Industrielle 76580

Le Trait – França

Embalado por:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst, 65926

Frankfurt am Main - Alemanha

Ou

Embalado por:

Genzyme Ireland Limited

Ida Industrial Park, Old Kilmeaden Road,

Waterford - Irlanda

IB081222

ANEXO B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP Instrução de uso 75 mg Instrução de uso 150 mg VPS Instrução de uso 75 mg Instrução de uso 150 mg	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC
27/12/2021	8505213/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 9. Reações Adversas	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC
02/06/2021	2134551/21-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/10/2020	3379563/20-1	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	17/05/2021	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 9. Reações Adversas	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC
15/12/2020	4432644/20-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	Dizeres Legais VPS 9. Reações Adversas	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC
23/10/2019	2567931/19-7	10456 – PRODUTO	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS

		BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas		X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC
20/09/2019	2218634/19-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0290906/19-5	10305 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	10/06/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC
31/07/2019	1911740/19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2019	1911740/19-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2019	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC
			27/08/2018	0831118/18-8	1615- PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	22/07/2019	VP 1. Para que este medicamento é	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC

					no País		indicado? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 9. Reações Adversas		75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC
27/02/2019	Gerado no momento do peticionamento	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/01/2018	0059730/18-9	1513 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração dos Cuidados de Conservação	04/02/2019	VP Apresentações 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS Apresentações 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC
13/08/2018	0807224/18-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2017	1374151/17-9	1532 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Posologia	16/07/2018	VP 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 2. Resultados de eficácia 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC

24/05/2018	0417534/18-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2018	0417534/18-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/05/2018	VP 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 9. Reações Adversas	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC
26/03/2018	0231837/18-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2018	0200099/18-7	1688 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	14/03/2018	Dizeres Legais	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC
03/08/2017	1622799/17-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/08/2017	1622799/17-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/08/2017	Apresentação Composição	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PRE-ENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PRE-ENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC 150 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PRE-ENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC
08/03/2017	0372219/17-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/04/2015	0394165/15-5	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	15/08/2016	NA	VP/VPS	75 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PRE-ENC VD TRANS X 1,0 ML X 1 CAN APLIC 75 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PRE-ENC VD TRANS X 1,0 ML X 2 CAN APLIC