

PRALUENT™

alirocumabe

APRESENTAÇÕES

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

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.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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) (colesterol ruim) com o máximo de dose de estatina (um medicamento comumente utilizado para tratar os níveis altos de colesterol) 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 (reduzora do colesterol)

O efeito de PRALUENT sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

PRALUENT promove a redução do nível de colesterol LDL (conhecido como “colesterol ruim”).

O alirocumabe, princípio ativo do PRALUENT, é um anticorpo monoclonal totalmente humano que bloqueia uma proteína conhecida como PCSK9 (proteína convertase subtilisina quexina tipo 9), secretada pelas células do fígado. O colesterol ruim é normalmente removido do seu corpo através de ligação à receptores específicos em seu fígado. A PCSK9 reduz o número desses receptores e isso faz com que o colesterol ruim aumente. Através do bloqueio da PCSK9, PRALUENT aumenta o número de receptores disponíveis para ajudar a remover o colesterol ruim e com isso promove a redução do colesterol ruim no sangue.

Tempo médio de início de ação

Em estudos clínicos o efeito de alirocumabe na redução de lípidos foi observado dentro de 15 dias após a primeira dose, alcançando o efeito máximo em aproximadamente 4 semanas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

PRALUENT é contraindicado em pacientes alérgicos ao alirocumabe ou a qualquer outro componente.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

PRECAUÇÕES

Reações alérgicas gerais, incluindo prurido (coceira), assim como reações alérgicas raras e algumas vezes sérias tais como hipersensibilidade, eczema numular (manchas ovaladas avermelhadas na pele), urticária (manchas elevadas e avermelhadas na pele, de origem alérgica, provocando coceira) e vasculite de hipersensibilidade (inflamação dos vasos sanguíneos) foram reportadas em estudos clínicos (vide “Quais os males que este medicamento pode causar?”). Se você desenvolver uma reação alérgica séria pare de usar PRALUENT e converse imediatamente com seu médico (vide “Quando não devo usar este medicamento?”).

Gravidez e lactação

O uso de PRALUENT não é recomendado durante a gravidez.

Não existem dados disponíveis sobre o uso de PRALUENT em mulheres grávidas. Assim como outros anticorpos IgG, espera-se que o alirocumabe atravesse a barreira placentária.

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

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 alirocumabe é excretado no leite materno.

PRALUENT não é recomendado durante a amamentação. O seu médico deverá decidir se o tratamento com PRALUENT ou a amamentação deve ser descontinuada.

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

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos do alirocumabe sobre outros fármacos

Uma vez que alirocumabe é um produto biológico, nenhum efeito farmacocinético de alirocumabe sobre outros fármacos é previsto. Em estudos clínicos onde alirocumabe foi administrado em combinação com atorvastatina ou rosuvastatina, não foi observada nenhuma alteração relevante nas concentrações da estatina durante administração repetida de alirocumabe, indicando que as enzimas do citocromo P450, principalmente CYP3A4 e CYP2C9, (sistema localizado no fígado e responsável pela metabolização de vários medicamentos) e proteínas transportadora tais como P-gp e OATP não foram afetadas pelo alirocumabe.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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, deixar PRALUENT atingir temperatura ambiente. PRALUENT deve ser utilizado o mais rápido possível após atingir temperatura ambiente. Quando deixar fora do refrigerador para o PRALUENT atingir a temperatura ambiente, não deixe próximo à uma fonte de calor ou exposto direto ao sol. O tempo fora da refrigeração não deve exceder 24 horas à 30 °C.

Características físicas e organolépticas

PRALUENT é uma solução límpida, de incolor a amarelo pálido.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Administração

Você deve ler o Folheto de Instruções para Uso antes da administração de PRALUENT

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

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 (vermelhidão na pele), inflamação ou infecções de pele.

PRALUENT não deve ser injetado ao mesmo tempo com outros medicamentos injetáveis no mesmo local de injeção.

PRALUENT pode ser autoadministrado ou aplicado por outra pessoa, 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 e orientado por um médico, enfermeiro ou farmacêutico. O recipiente não deve ser reciclado. Mantenha sempre o recipiente fora do alcance das crianças.

A caneta preenchida de PRALUENT não deve ser reutilizada.

Solicite a orientação de seu médico sobre a técnica apropriada para injeção subcutânea, incluindo técnica asséptica e como usar a caneta preenchida corretamente (vide folheto de Instruções para Uso).

Posologia

A dose inicial recomendada de PRALUENT é de 75 mg administrado uma vez a cada duas semanas por via subcutânea, uma vez que com esta dose a maioria dos pacientes atingiu uma redução adequada nos níveis de LDL-C.

Se a resposta for inadequada, a dose pode ser aumentada para o máximo de 150 mg administrado por via subcutânea uma vez a cada duas semanas.

O seu médico irá individualizar a dose com base nas suas características, tal como nível de LDL-C (colesterol ruim) basal, no objetivo do tratamento e na resposta ao tratamento (75 mg ou 150 mg). Os níveis de lípidos podem ser avaliados 4 semanas após o início do tratamento ou sua titulação e a dose ajustada de acordo.

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 (redução da função do fígado)

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados disponíveis em paciente com insuficiência hepática severa.

Insuficiência Renal (redução da função dos rins)

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Não há dados disponíveis em paciente com insuficiência renal severa.

Peso corpóreo

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se uma dose for esquecida, você deve administrar a injeção o mais rápido possível e depois voltar o tratamento para uma vez a cada duas semanas a partir do dia da dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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 ou 150 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada duas semanas, por uma 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).

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 (coceira).

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

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 de estudo fase clínicos.

Em estudos controlados, 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. Não foram observadas diferenças significativas na segurança e eficácia com o aumento da idade.

Lista de eventos adversos:

As seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes tratados com PRALUENT nos estudos clínicos:

Distúrbios do Sistema imune:

- Rara: Hipersensibilidade (alergia) e vasculite de hipersensibilidade

Distúrbios respiratórias, torácicas 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 e eczema numular

Distúrbios gerais e condições no local da administração:

- Comum: Reações no local da injeção*
- * Incluindo eritema/vermelhidão, coceira, edema (inchaço), 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 Selecionadas

Reações no local da injeção

Reações no local da injeção, incluindo eritema/vermelhidão, edema e dor/sensibilidade foram reportados por 6,1 % dos pacientes tratados com alirocumabe versus 4,1 % no grupo controle. A maioria das reações no local da injeção foram transitórias e de intensidade leve. A taxa de descontinuação devido as reações no local da injeção foi comparável entre os dois grupos (0,2 % no grupo recebendo alirocumabe vs 0,3 % no grupo controle).

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 observados de prurido 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 “**O que devo saber antes de usar este medicamento? Precauções**”)

Anormalidades nas Enzimas Hepáticas (do fígado).

Distúrbios relacionados com o fígado (principalmente relacionados com anormalidades nas enzimas do fígado) 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 (enzimas que aumentam no sangue por causa de lesão no fígado) 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.

Imunogenicidade/anticorpos antidroga (ACAD)

Como acontece com todas as terapias proteicas, existe um potencial para imunogenicidade (formação de anticorpo antidroga). Nos estudos de fase 3, 4,8 % dos pacientes tratados com alirocumabe apresentaram uma reposta ACAD emergente do tratamento quando comparado com 0,6 % no grupo controle (placebo ou ezetimiba). A maioria destes pacientes exibiu respostas ACAD transitórias, de baixa titulação e sem atividade neutralizante. Comparando com os pacientes que foram ACAD negativos, os pacientes com status ACAD positivo não exibiram qualquer diferença na exposição, eficácia ou segurança ao alirocumabe, com exceção de taxas maiores de reações no local da injeção (10,2 % nos pacientes ACAD positivos vs 5,9 % nos pacientes ACAD negativos). Apenas 1,2 % dos pacientes apresentaram anticorpos neutralizantes (ACN), todos no grupo recebendo alirocumabe. A maioria destes pacientes teve apenas uma amostra neutralizante positiva. Apenas 10 pacientes (0,3 %) tiveram duas ou mais amostras ACN positivas. As consequências em longo prazo da continuação do tratamento com PRALUENT na presença de ACN persistentes são desconhecidas.

Atenção: este produto é um medicamento novo 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, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Em estudos clínicos controlados, nenhuma questão de segurança foi identificada com uma dosagem mais frequente do que o esquema posológico recomendado de uma vez a cada duas semanas. Contudo, se você utilizar mais PRALUENT do que deveria, informe prontamente seu médico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1300.1160
Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP nº 9.815

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57

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

Importado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23
Indústria Brasileira

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB231015B

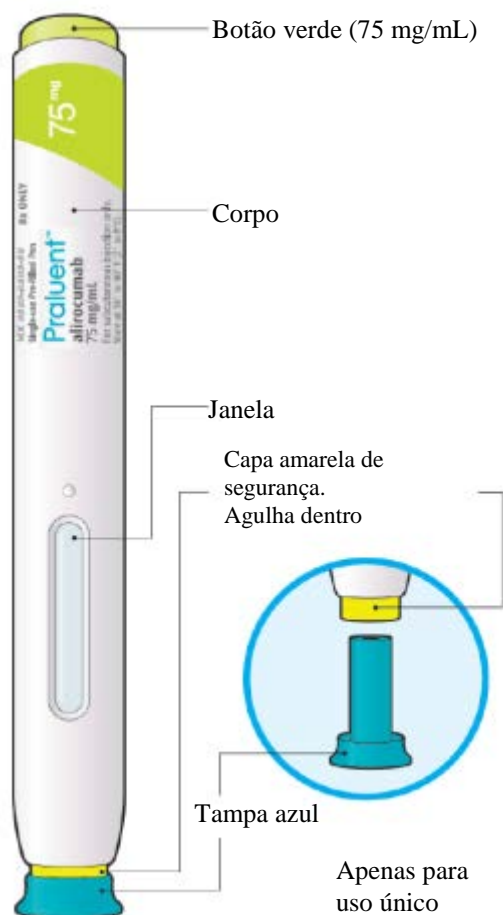
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/08/2016.

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

PRALUENT (alirocumabe) (75mg/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 24 horas 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

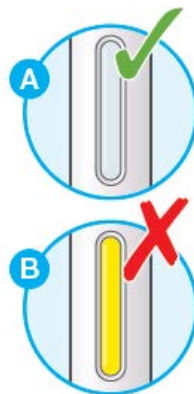
① Olhe o rótulo da caneta.

- 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 uma bolha de ar. Isto é normal.
- Não utilize a caneta se você observar um amarelo sólido (vide figura B).



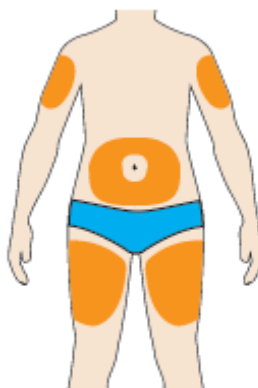
③ Deixe a caneta atingir temperatura ambiente por 30 a 40 minutos.

- 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.

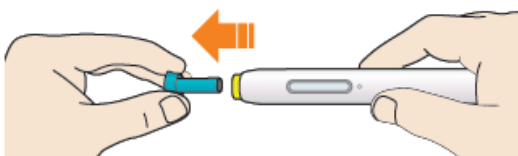
- Lave suas mãos com água e sabão e seque com uma toalha.
- Você pode injetar:
 - na coxa
 - na barriga (com exceção de área de 5 cm ao redor do seu umbigo)
 - na parte superior do braço (vide figura).
- Você pode ficar em pé ou sentado para aplicar a injeção em você mesmo.
- Limpe a pele na área da 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.



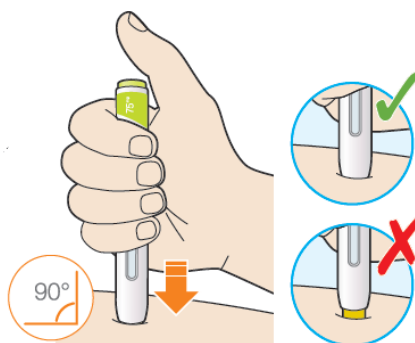
② Segure a caneta de PRALUENT assim.


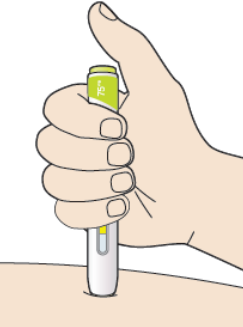

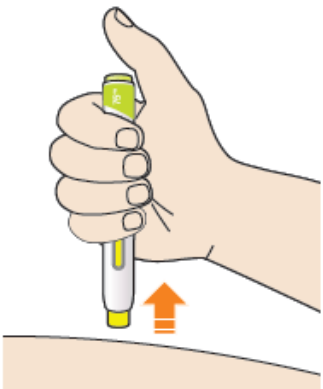
- Não toque a capa amarela de segurança.
- Assegure-se que você consiga ver a janela.



③ Pressione a capa amarela de segurança sobre a pele a um ângulo próximo a 90°.

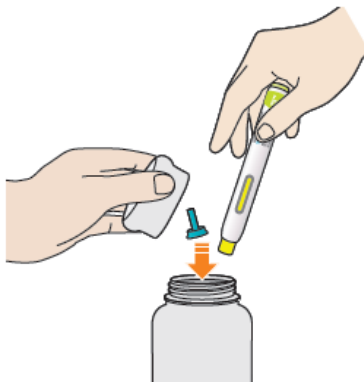
- Pressione e segure firmemente a caneta até que a capa amarela de segurança não esteja mais visível. A caneta não funcionará se a capa amarela de segurança não estiver totalmente pressionada.
- Se necessário, pressione a pele para ter certeza que o local da injeção esteja firme.



<p>④ Aperte e solte imediatamente o botão verde com seu dedão</p> <ul style="list-style-type: none"> • Você ouvirá um click. Sua injeção começou agora. • A janela começará a ficar amarela 	
<p>⑤ Continue segurando a caneta contra a sua pele após soltar o botão</p> <ul style="list-style-type: none"> • A injeção pode levar até 20 segundos. 	
<p>⑥ Verifique se a janela ficou amarela antes de remover a caneta</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	
<p>⑦ Puxe a caneta da sua pele.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

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

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

IB231015A