

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

Pr**PRALUENT**[®]

alirocumab

solution pour injection sous-cutanée
à 75 mg/mL et 150 mg/mL

Inhibiteur de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9)

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de rédaction :
6 juin 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 196180

Version s-a 2.0 datée du 6 juin 2017

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	32
REFERENCES	34
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	35
MODE D'EMPLOI.....	41
Praluent (alirocumab) 75 mg en solution injectable dans un stylo injecteur prérempli....	41
Praluent (alirocumab) 150 mg en solution injectable dans un stylo injecteur prérempli..	48
Praluent (alirocumab) 75 mg en solution injectable dans une seringue préremplie	55
Praluent (alirocumab) 150 mg en solution injectable dans une seringue préremplie	61

PrPRALUENT®

alirocumab

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Injection sous-cutanée	Solution dans une seringue préremplie ou dans un stylo prérempli 75 mg/mL 150 mg/mL	Histidine, sucrose, polysorbate 20, eau pour injection Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section <i>Formes posologiques, composition et conditionnement</i>

DESCRIPTION

L'alirocumab est un anticorps monoclonal entièrement humain (isotype d'immunoglobuline IgG1) qui se lie à la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). L'alirocumab est fabriqué à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant à partir de culture de cellules ovariennes de hamster chinois en suspension.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hyperlipidémie primaire

PRALUENT (alirocumab) est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire et aux statines à la dose maximale tolérée chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote ou une maladie cardiovasculaire (MCV) artérioscléreuse cliniquement manifeste afin d'obtenir une diminution supplémentaire du taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL).

L'effet de PRALUENT sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas été déterminé.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Dans des études contrôlées, 1 158 patients (34,7 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 65 ans et 241 patients (7,2 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes, mais les données sont limitées chez les patients âgés de plus de 75 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de PRALUENT n'ont pas été établies chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce médicament ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- Pour consulter la liste des contre-indications associées à l'administration concomitante de statines ou d'autres agents modifiant les lipides (AML), veuillez-vous référer à l'information posologique de chacun.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Traitements hypolipémiants concomitants

PRALUENT est utilisé en combinaison avec des statines ou d'autres traitements hypolipémiants (p. ex., ézétimibe). Le prescripteur doit se reporter aux sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS des monographies de produit de ces médicaments.

Immunitaire

Dans le cadre d'études cliniques sur le PRALUENT, des réactions d'hypersensibilité (p. ex., prurit, éruption cutanée, urticaire), y compris des réactions allergiques graves (à savoir hypersensibilité, eczéma nummulaire, vascularite d'hypersensibilité) ont été signalées (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). En présence de signes ou de symptômes de réactions allergiques graves, le traitement par PRALUENT doit être interrompu, un traitement symptomatique approprié instauré et le patient doit être surveillé jusqu'à ce que les signes et les symptômes soient résolus (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude n'a été réalisée à l'aide de PRALUENT chez les femmes enceintes, et les données issues de l'utilisation clinique sont très limitées.

Des études réalisées chez les singes ont révélé que l'alirocumab traverse la barrière placentaire et est pharmacologiquement actif chez les bébés exposés durant l'organogenèse jusqu'à l'accouchement. Une suppression de la réponse immunitaire humorale à l'antigène de l'hémocyanine de la patelle en trou de serrure (*keyhole limpet hemocyanin*, KLH) a été observée

chez les progénitures d'animaux exposés. Les études animales n'ont montré aucun effet supplémentaire sur la gestation ou le développement du nouveau-né/bébé (voir Partie II : TOXICOLOGIE).

Les études animales ne peuvent pas toujours prédire la réponse chez les humains. On ne sait donc pas si PRALUENT peut causer des lésions au fœtus lors de son administration à une femme enceinte. PRALUENT est utilisé en combinaison avec statines à la dose maximale tolérée. Les monographies des statines recommandent de cesser l'administration lorsqu'une patiente devient enceinte; il faut donc cesser également l'administration de PRALUENT (voir la section Populations particulières de la monographie de la statine pertinente).

Femmes qui allaitent :

Il n'y a aucune donnée sur la présence de PRALUENT dans le lait maternel humain, sur ses effets sur le nourrisson allaité ni sur ses effets sur la production de lait. On ne peut donc exclure un risque pour les nouveau-nés et les bébés allaités. Comme beaucoup de médicaments et d'immunoglobulines sont excrétés dans le lait humain, l'utilisation de PRALUENT n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

Fertilité:

Aucune donnée n'est disponible relative à l'effet de PRALUENT sur la fécondité humaine. Les études animales n'ont montré aucun effet sur les critères de fécondité (voir Partie II : TOXICOLOGIE).

Pédiatrie (< 18 ans) :

PRALUENT n'a pas été étudié chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Dans des études contrôlées, 1 158 patients (34,7 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 65 ans et 241 patients (7,2 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 75 ans. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre les catégories d'âge mais les données sont limitées chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Insuffisance hépatique :

L'innocuité et l'efficacité de PRALUENT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'ont pas été étudiées (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Insuffisance rénale :

L'innocuité et l'efficacité de PRALUENT chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, y compris ceux en phase terminale, n'ont pas été étudiées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les données sur l'innocuité décrites ci-dessous reflètent l'exposition de 2 476 patients à PRALUENT (exposition de 2 758,5 patients-années), dont la majorité présentait un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé, traités par PRALUENT à raison de 75 ou de 150 mg administrés par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines (q2sem), pendant une durée de traitement pouvant aller jusqu'à 18 mois (1 999 de ces patients ont été exposés à PRALUENT pendant au moins 52 semaines et 639, pendant au moins 76 semaines). Les données sur l'innocuité se fondent sur les résultats regroupés de neuf études contrôlées par placebo (quatre études de phase II et cinq études de phase III, toutes menées auprès de patients prenant aussi des statines comme traitement de fond).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 13,7 % des patients traités par PRALUENT et 14,3 % des patients du groupe placebo.

Les effets indésirables les plus répandus étaient les réactions locales au point d'injection (y compris érythème/rougeur, démangeaisons, enflure, douleur/sensibilité), signes et symptômes des voies respiratoires supérieures et prurit (démangeaisons). Les effets indésirables ont mené à la cessation du traitement chez 5,3 % des patients traités par PRALUENT et 5,1 % des patients du groupe placebo. Les effets indésirables les plus répandus menant à la cessation du traitement chez les patients traités par PRALUENT étaient les réactions allergiques (0,6 % par rapport à 0,2 % pour PRALUENT et le placebo, respectivement) et les réactions au point d'injection (0,2 % par rapport à 0,4 % pour PRALUENT et le placebo, respectivement).

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau 1 - Effets indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients traités par PRALUENT et plus souvent qu'avec le placebo dans le groupe des études contrôlés par placebo

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié n (%)	Placebo (n = 1 276)	Alirocumab (n = 2 476)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	11,1 %	11,3 %
Grippe	4,6 %	5,7 %
Infections urinaires	4,6 %	4,8 %
Bronchite	3,8 %	4,3 %
Sinusite	2,7 %	3,0 %
Gastroentérite virale	0,7 %	1,3 %
Pneumonie	1,1 %	1,3 %
Pharyngite	0,8 %	1,1 %
Cellulite	0,8 %	1,0 %
Troubles psychiatriques		
Insomnie	1,3 %	1,4 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	2,3 %	2,5 %
Douleur oropharyngée	0,5 %	1,2 %
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diabète	1,1 %	1,3 %
Diabète de type 2	0,9 %	1,3 %
Goutte	0,9 %	1,1 %
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	4,4 %	4,7 %
Constipation	1,5 %	1,7 %
Douleur abdominale	1,3 %	1,6 %
Douleurs du haut de l'abdomen	0,8 %	1,1 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	0,4 %	1,1 %
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgies	3,4 %	4,2 %

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié n (%)	Placebo (n = 1 276)	Alirocumab (n = 2 476)
Spasmes musculaires	2,4 %	3,1 %
Douleurs musculosquelettiques	1,6 %	2,1 %
Troubles cardiaques		
Angine instable	0,9 %	1,2 %
Troubles vasculaires		
Hypertension	3,0 %	3,1 %
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Réaction au point d'injection	5,1 %	7,2 %
Œdème périphérique	0,9 %	1,3 %
Essais de laboratoire		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	0,7 %	1,1 %
Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé		
Contusion	1,3 %	2,1 %

Dans l'étude contrôlée par l'ézétimibe (COMBO II), le profil d'innocuité de l'alirocumab était comparable à son profil d'innocuité dans les études contrôlées par placebo, sans autre effet indésirable signalé.

Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection, y compris érythème/rougeur, démangeaisons, enflure et douleur/sensibilité, ont été signalées chez 7,2 % des patients traités par PRALUENT par rapport à 5,1 % des patients du groupe placebo. La plupart des réactions au point d'injection étaient transitoires et d'intensité légère. Le taux d'abandon attribuable aux réactions locales au point d'injection était de 0,2 % par rapport à 0,4 % pour PRALUENT et le placebo, respectivement.

Dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo de 48 semaines visant à évaluer l'injection de PRALUENT à 300 mg toutes les 4 semaines (q4sem) ou à 75 mg toutes les 2 semaines (q2sem), au cours duquel tous les patients ont reçu une injection de médicament ou une injection placebo toutes les 2 semaines pour maintenir l'insu (voir ESSAIS CLINIQUES, étude CHOICE I), les réactions locales au point d'injection ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par PRALUENT à 300 mg q4sem, par rapport à ceux recevant PRALUENT à 75 mg q2sem ou un placebo (16,6 %, 9,6 % et 7,9 %, respectivement). Le taux d'abandon attribuable aux réactions au point d'injection a été de 0,7 % chez les patients traités par PRALUENT à 300 mg q4sem, comparativement à 0 % dans le groupe placebo.

Réactions allergiques

Des réactions allergiques générales ont été signalées plus fréquemment dans le groupe PRALUENT que dans le groupe placebo (8,6 % par rapport à 7,8 %, respectivement), surtout en raison d'une différence dans le taux de fréquence du prurit. La proportion de patients ayant abandonné le traitement en raison de réactions allergiques était plus élevée parmi ceux traités par PRALUENT (0,6 % par rapport à 0,2 %). De plus, de rares cas de réactions allergiques, parfois graves, comme une hypersensibilité, de l'eczéma nummulaire et une vascularite d'hypersensibilité ont été signalés dans les études cliniques contrôlées.

Événements neurocognitifs :

Des événements neurocognitifs ont été signalés chez 0,8 % des patients traités par PRALUENT et 0,7 % des patients du groupe placebo. La confusion ou des troubles de mémoire ont tous deux été signalés chez 0,2 % des patients traités par PRALUENT et chez < 0,1 % (dans chaque cas) des patients du groupe placebo. La plupart des événements neurocognitifs n'étaient pas graves. La relation de cause à effet entre ces événements et l'alirocumab n'a pas été établie.

Anomalies des enzymes hépatiques :

Des anomalies hépatiques (principalement liées aux anomalies des enzymes hépatiques) ont été signalées chez 2,5 % des patients traités par PRALUENT et 1,8 % des patients du groupe placebo. Des élévations de l'ALT sérique à plus du triple de la limite supérieure de la normale sont survenues chez 1,7 % des patients traités par PRALUENT et 1,4 % des patients du groupe placebo.

Immunogénicité/anticorps anti-médicament

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'immunogénicité. Dans le cadre des études de phase III, 4,8 % des patients traités par PRALUENT à 75 mg ou à 150 mg q2sem ont présenté des anticorps anti-médicament après l'instauration du traitement, comparativement à 0,6 % des patients du groupe témoin (traités par un placebo ou par l'ézétimibe) et 1,2 % des patients montraient des anticorps neutralisants (ACN), tous ces patients appartenant au groupe alirocumab. Les patients qui ont développé des anticorps anti-PRALUENT étaient plus susceptibles de présenter de réactions au point d'injection que les patients traités par PRALUENT qui n'ont pas développé d'anticorps anti-médicament (10,2 % par rapport à 5,9 %, respectivement).

Dans le cadre d'une autre étude (voir ESSAIS CLINIQUES, étude CHOICE I), 6,3 % des patients traités par PRALUENT à 75 mg q2sem ou 300 mg toutes les 4 semaines (q4sem) (y compris certains patients dont la dose a été ajustée à 150 mg q2sem) ont présenté des anticorps anti-médicament, par rapport à 2,6 % des patients recevant un placebo. Au total, 0,9 % des patients dans les groupes de traitement par PRALUENT ont présenté des ACN à au moins une occasion. Aucun ACN n'a été observé chez les patients recevant un placebo. Les conséquences à long terme de la poursuite du traitement par PRALUENT en présence d'ACN persistants sont inconnues.

Les données sur l'immunogénicité dépendent très largement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage ainsi que d'autres facteurs. De plus, la fréquence des résultats positifs d'un dosage d'anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs, dont la manipulation de

l'échantillon, le moment des prélèvements, la prise concomitante de médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. Pour ces raisons, une comparaison de la fréquence des anticorps anti-alirocumab avec celle des anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait prêter à confusion.

Faibles niveaux de C-LDL

Dans le groupe d'études contrôlées par placebo et médicament actif utilisant un intervalle posologique toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines, 914 des 3 913 patients (23,4 %) traités par PRALUENT présentaient deux valeurs consécutives de C-LDL < 0,65 mmol/L (25 mg/dL), dont 335 patients (8,6 %) avec deux valeurs consécutives de C-LDL < 0,39 mmol/L (15 mg/dL). Des valeurs de C-LDL < 0,65 mmol/L (25 mg/dL) et < 0,39 mmol/L (15 mg/dL) étaient observées plus fréquemment chez les patients traités par les schémas posologiques de PRALUENT à 150 mg q2sem ou à 300 mg q4sem.

Bien que les conséquences indésirables de très faibles niveaux de C-LDL n'aient pas été identifiées dans ces essais, les effets à long terme de très faibles taux de C-LDL provoqués par PRALUENT ne sont pas connus.

Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Dans le groupe d'études contrôlées par placebo et ézétimibe, les effets indésirables suivants ont été observés à une fréquence de moins de 1 % et à une fréquence plus grande dans le groupe PRALUENT que dans le groupe témoin (témoin par rapport à PRALUENT) :

Infections et infestations : infection des voies urinaires (0 % par rapport à 0,1 %)

Troubles du système sanguin et lymphatique : neutropénie (< 0,1 % par rapport à 0,2 %)

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité (0,1 % par rapport à 0,2 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit (< 0,1 % par rapport à 0,1 %)

Troubles du système nerveux : hypoesthésie (< 0,1 % par rapport à 0,2 %)

Troubles cardiaques : palpitations (< 0,1 % par rapport à 0,2 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis (< 0,1 % par rapport à 0,1 %)

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale (0,1 % par rapport à 0,2 %), constipation (0,1 % par rapport à 0,2 %)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit (0,1 % par rapport à 0,3 %), éruption cutanée (0,1 % par rapport à 0,3 %)

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : spasmes musculaires (0,4 % par rapport à 0,6 %)

Troubles généraux et conditions au point d'administration : fatigue (0,5 % par rapport à 0,6 %), asthénie (0,1 % par rapport à 0,3 %), érythème au point d'injection (< 0,1 % par rapport à 0,1 %).

Essais de laboratoire : augmentation de l'alanine aminotransférase (0,3 % par rapport à 0,4 %), augmentation de la gamma-glutamyltransférase (< 0,1 % par rapport à 0,1 %)

Lésions, empoisonnement et complications liées au procédé : surdose accidentelle (0,5 % par rapport à 0,6 %)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude formelle d'interaction médicament-médicament n'a été réalisée pour PRALUENT, de même qu'aucune étude n'a été réalisée dans le but d'évaluer les interactions avec les aliments/l'alimentation, les herbes médicinales ou le style de vie.

Interactions médicament-médicament

Effets de l'alirocumab sur d'autres médicaments

Dans les études cliniques au cours desquelles l'alirocumab était administré en association avec l'atorvastatine ou la rosuvastatine, aucune modification significative des concentrations de statine n'a été observée avec l'administration répétée d'alirocumab.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La dose initiale recommandée de PRALUENT est de 75 mg toutes les 2 semaines (q2sem) par voie sous-cutanée, étant donné que la majorité des patients obtiennent une réduction suffisante de C-LDL avec cette dose. Sinon, la dose de 300 mg toutes les 4 semaines (tous les mois) peut être administrée par voie sous-cutanée chez les patients qui préfèrent recevoir le médicament moins souvent.

Mesurer les niveaux de C-LDL dans les quatre à huit semaines suivant l'initiation de PRALUENT afin d'évaluer la réponse et modifier la dose, au besoin. Pour les patients recevant PRALUENT à 300 mg toutes les 4 semaines, mesurer les niveaux de C-LDL tout juste avant la prochaine dose prévue de PRALUENT, car les niveaux de C-LDL peuvent varier considérablement chez certains patients entre les doses de ce traitement (voir ESSAIS CLINIQUES, étude CHOICE I).

Si la réponse du C-LDL est inadéquate, la posologie peut être ajustée à la dose maximale de 150 mg administrée toutes les deux semaines.

Dose oubliée

Si une dose à administrer toutes les 2 semaines a été oubliée, le patient devrait se faire une injection dès que possible (dans les 7 jours suivant la dose oubliée) et poursuivre ensuite le traitement toutes les deux semaines à partir de la date où la dose a été oubliée en respectant son calendrier initial. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, demandez au patient d'attendre jusqu'à la prochaine dose prévue selon le calendrier initial.

Si une dose à administrer toutes les 4 semaines a été oubliée, demandez au patient de se faire une injection dans les 7 jours suivant la dose oubliée, puis de reprendre son calendrier d'administration initial. Si la dose oubliée n'est pas administrée dans les 7 jours, demandez au

patient d'administrer la dose et de commencer un nouveau calendrier d'administration en fonction de cette date.

Administration

PRALUENT est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou dans le haut du bras au moyen d'un stylo prérempli à usage unique ou d'une seringue préremplie à usage unique.

Pour administrer la dose de 300 mg, administrez deux injections de PRALUENT à 150 mg de manière consécutive à deux points d'injection différents.

Il est recommandé d'alterner entre les points d'injection.

PRALUENT ne doit pas être injecté sur le site d'une blessure ou d'une lésion cutanée, comme sur un coup de soleil, une éruption, une inflammation ou une infection cutanée.

Ne pas administrer PRALUENT et d'autres médicaments injectables au même point d'injection.

Populations particulières

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de PRALUENT n'ont pas été établies chez les enfants.

Gériatrie

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucune donnée portant sur les patients présentant une insuffisance hépatique grave n'est disponible (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques – Insuffisance rénale).

Poids corporel

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en raison du poids des patients (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques – Poids corporel).

SURDOSAGE

Dans les études cliniques contrôlées, aucun problème d'innocuité n'a été observé avec une administration de PRALUENT plus fréquente que selon le schéma posologique recommandé (q2sem).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'alirocumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie avec une affinité et une spécificité élevées à la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9).

La PCSK9 se lie aux récepteurs des lipoprotéines à faible densité (R-LDL) à la surface des hépatocytes pour favoriser la dégradation des R-LDL à l'intérieur du foie. Le R-LDL est le principal récepteur qui retire les LDL de la circulation sanguine. Par conséquent, la diminution des niveaux de R-LDL attribuable à la protéine PCSK9 entraîne une augmentation des niveaux sanguins C-LDL. En inhibant la liaison de la PCSK9 aux R-LDL, l'alirocumab augmente le nombre de R-LDL disponibles pour la clairance des LDL, d'où une diminution du niveau de C-LDL.

Pharmacodynamique

L'alirocumab a réduit la PCSK9 libre en fonction de la concentration. Suite à une seule administration sous-cutanée de 75 ou de 150 mg d'alirocumab, une suppression maximale de la PCSK9 libre est survenue dans un délai de quatre à huit heures. Les concentrations de PCSK9 libre sont revenues aux valeurs initiales lorsque les concentrations d'alirocumab ont diminué sous la limite de quantification.

Pharmacocinétique

Absorption :

Après l'administration par voie sous-cutanée (SC) de 75 à 300 mg d'alirocumab, le délai médian avant d'obtenir une concentration sérique maximale (t_{max}) était de 3 à 7 jours.

Les propriétés pharmacocinétiques de l'alirocumab après une seule administration de 75 mg par voie sous-cutanée à l'abdomen, dans le haut du bras ou dans la cuisse étaient similaires.

La biodisponibilité absolue de l'alirocumab après une administration par voie sous-cutanée était d'environ 85 % selon une analyse pharmacocinétique populationnelle.

En doublant la dose, c'est-à-dire en passant d'une dose de 75 mg toutes les 2 semaines à 150 mg toutes les 2 semaines, une augmentation légèrement supérieure à celle qui serait proportionnelle à l'augmentation de la dose a été observée, avec une augmentation de 2,1 à 2,7 fois les concentrations totales d'alirocumab. L'exposition mensuelle par un traitement à 300 mg toutes les 4 semaines a été similaire à l'exposition à 150 mg toutes les 2 semaines.

L'état d'équilibre a été atteint après l'administration de 2 à 3 doses avec un ratio d'accumulation maximal à peu près 2 fois plus élevé.

Distribution :

Après une administration par voie intraveineuse, le volume de distribution était d'environ 0,04 à 0,05 L/kg, ce qui indique que l'alirocumab se distribue principalement dans le système circulatoire.

Métabolisme :

Aucune étude n'a porté sur son métabolisme en particulier, car l'alirocumab est une protéine. On s'attend à ce que l'alirocumab se dégrade en petits peptides ou en acides aminés individuels.

Excrétion :

Dans le cas de l'alirocumab, deux phases d'élimination ont été observées. À de faibles concentrations, l'élimination se fait surtout par liaison saturable à la cible (PCSK9), tandis qu'à des concentrations élevées, l'élimination de l'alirocumab se fait surtout par voie protéolytique non saturable.

Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, la demi-vie médiane apparente de l'alirocumab à l'état d'équilibre est de 17 à 20 jours chez les patients recevant l'alirocumab par voie sous-cutanée à des doses de 75 ou 150 mg q2sem. Lorsqu'il était administré en association avec une statine, la demi-vie apparente de l'alirocumab était réduite à 12 jours.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (< 18 ans) :

PRALUENT n'a pas été étudié chez les enfants.

Gériatrie (> 65 ans) :

Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, l'âge est associé à une légère différence en ce qui concerne l'exposition à l'alirocumab à l'état d'équilibre, sans impact sur l'efficacité ou l'innocuité.

Sexe :

Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, le sexe s'est avéré ne pas exercer une influence significative sur la pharmacocinétique de l'alirocumab.

Race :

Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, la race s'est avérée ne pas exercer une influence significative sur la pharmacocinétique de l'alirocumab.

Poids corporel :

Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle, le poids corporel était associé à une légère différence dans l'exposition à l'alirocumab, sans impact significatif sur l'efficacité ou l'innocuité.

Insuffisance hépatique :

Dans une étude de phase I, après l'administration par voie sous-cutanée d'une seule dose de 75 mg, les profils pharmacocinétiques de l'alirocumab chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée étaient similaires à ceux des sujets ayant une fonction hépatique normale. Il n'y a pas de données sur les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale :

Sachant que les anticorps monoclonaux ne sont pas éliminés par voie rénale, on ne s'attend pas à ce que la fonction rénale ait un impact sur les propriétés pharmacocinétiques de l'alirocumab. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F). Ne pas congeler.

Le conserver dans l'emballage en carton afin de protéger le contenu de la lumière.

Ne pas exposer à une chaleur extrême.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le patient peut s'auto-injecter PRALUENT, ou un proche aidant peut administrer PRALUENT, après avoir reçu des directives de la part d'un professionnel de la santé sur la façon dont une injection sous-cutanée doit se faire.

Avant leur administration, les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour déceler toute particule ou décoloration. Si la solution est décolorée ou contient des particules, elle ne devrait pas être utilisée.

Il faut laisser au stylo prérempli ou à la seringue préremplie le temps d'atteindre la température de la pièce pendant 30 à 40 minutes avant de les utiliser. Une fois cette température atteinte, PRALUENT doit être administré dès que possible. La période passée à l'extérieur du réfrigérateur ne doit pas dépasser 24 heures à 25 °C.

Après utilisation, placer le stylo prérempli ou la seringue préremplie dans un contenant résistant aux perforations et le ou la jeter conformément aux règlements locaux (provinciaux). Ne pas recycler le contenant. Toujours conserver le contenant hors de la portée des enfants.

Les patients et les proches aidants doivent recevoir des directives sur la bonne technique pour faire une injection sous-cutanée, y compris la technique d'aseptisation et la façon d'utiliser correctement le stylo prérempli ou la seringue préremplie (voir le mode d'emploi du feuillet).

Il faut rappeler aux patients et aux proches aidants de lire attentivement le feuillet d'information aux patients et le mode d'emploi avant l'administration de PRALUENT.

Il faut rappeler aux patients et les proches aidants que le stylo prérempli ou la seringue préremplie ne doivent pas être réutilisés et leur montrer comment les jeter de façon sécuritaire après les avoir utilisés.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PRALUENT est une solution claire, incolore à jaune pâle avec un pH d'environ 6,0.

PRALUENT est offert en solution pour injection stérile sans agent de conservation dans un stylo prérempli à usage unique ou une seringue préremplie à usage unique.

Chaque stylo prérempli à usage unique de 1 mL contient 75 ou 150 mg d'alirocumab. Chaque seringue préremplie à usage unique de 1 mL contient 75 ou 150 mg d'alirocumab.

Chaque stylo prérempli ou seringue préremplie de 75 mg/mL contient de l'histidine, du sucrose, du polysorbate 20 et de l'eau pour injection (USP) à un pH de 6,0.

Chaque stylo prérempli ou seringue préremplie de 150 mg/mL contient de l'histidine, du sucrose, du polysorbate 20 et de l'eau pour injection (USP) à un pH de 6,0.

PRALUENT, solution pour injection en stylos préremplis à usage unique ou en seringues préremplies à usage unique de 75 ou de 150 mg/mL, est offert en seringues translucides en verre siliconé de 1 mL et de type I. Le protège-aiguille en caoutchouc ne contient aucun latex naturel.

Paquet de stylos préremplis de 75 ou de 150 mg : 1, 2 ou 6 par boîte.

Paquet de seringues préremplies de 75 ou de 150 mg : 1, 2 ou 6 par boîte.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

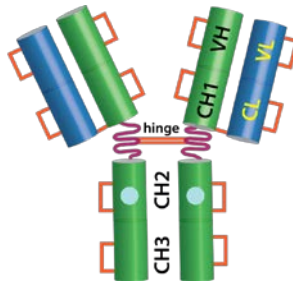
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

L'alirocumab est un anticorps monoclonal entièrement humain (isotype d'IgG1) qui cible la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). L'alirocumab est fabriqué à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant à partir de culture de cellules ovariennes de hamster chinois en suspension.

L'alirocumab est constitué de deux chaînes lourdes liées par disulfures, chacune étant liée par un pont disulfure à une chaîne légère kappa entièrement humaine. Un site unique de N-glycosylation se trouve dans chaque chaîne lourde au sein du domaine CH2 de la région constante du fragment Fc de la molécule. Les domaines variables des chaînes lourdes et légères s'associent pour former le site de liaison avec la protéine PCSK9 au sein de l'anticorps. La masse moléculaire de l'alirocumab est d'environ 146 kDa.

Figure 1 Représentation schématique de la structure de l'alirocumab*



* Orange : emplacement des ponts disulfures dans la chaîne et entre les chaînes; vert : chaînes lourdes; bleu : chaînes légères; cyan : site de glycosylation dans le fragment Fc ; CH : partie constante de la chaîne lourde; CL : partie constante de la chaîne légère; VH : partie variable de la chaîne lourde; VL : partie variable de la chaîne légère.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

L'efficacité de l'alirocumab a été examinée dans le cadre de cinq essais à double insu, contrôlés par placebo, de phase III dans lesquels étaient inscrits 3 499 patients; 36 % d'entre eux présentaient une hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote tandis que 54 % étaient non atteints d'HF qui souffraient de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse clinique. Trois des cinq études ont été menées exclusivement auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote. Tous les patients prenaient aussi un agent modifiant les lipides (AML) constitué d'une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre agent modifiant les lipides. Dans les essais comprenant des patients avec HF hétérozygote, le diagnostic de HF hétérozygote était établi soit par génotypage ou par critères cliniques (« HF certaine » à l'aide des critères de Simon Broome ou des critères de l'OMS/Dutch Lipid Network). Tous les essais ont eu une durée d'au moins 52 semaines, le critère primaire d'efficacité étant mesuré à la 24^e semaine (variation moyenne en pourcentage du C-LDL par rapport au début de l'étude).

Deux études (LONG TERM et HIGH FH), menées auprès de 2 416 patients en tout, ont porté uniquement sur une dose de 150 mg administrée toutes les deux semaines (q2sem). Trois études (COMBO I, FH I et FH II) ont porté sur une dose de 75 mg administrée aux deux semaines, qui a été augmentée à la semaine 12 à 150 mg aux deux semaines en fonction de certains critères chez les patients qui n'avaient pas atteint le niveau cible de C-LDL préétabli à la semaine 8 et en tenant compte de leur degré de risque cardiovasculaire.

Tableau 2 - Résumé du plan de l'étude et des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques de l'alirocumab

	Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âges)	Sexe
Contrôlée par placebo	LONG TERM	multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, auprès de patients atteints de HF hétérozygote ** ou non HF [±] et prenant une statine à la dose maximale tolérée ± autre AML*	En plus d'une statine à la dose quotidienne stable maximale tolérée ± autre AML* : - Alirocumab à 150 mg q2sem - Placebo 18 mois	Alirocumab : 1 553 patients Placebo : 788 patients	Dans l'ensemble : 60,5 ans (18 à 89) Alirocumab: 60,4 ans (18 à 89) Placebo : 60,6 ans (19 à 87)	Dans l'ensemble : 62,2 % H/ 37,8 % F Alirocumab: 63,3 % H/ 36,7 % F Placebo : 60,2 % H/ 39,8 % F
	COMBO I	multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie présentant un risque cardiovasculaire élevé prenant une statine à la dose maximale tolérée ±	En plus d'une statine à la dose quotidienne stable maximale tolérée ± autre AML* : - Alirocumab à 75 mg q2sem, avec augmentation de la dose à	Alirocumab : 209 patients Placebo : 107 patients	Dans l'ensemble : 63 ans (39 à 87) Alirocumab: 63 ans (40 à 87) Placebo : 64 ans (39 à 83)	Dans l'ensemble : 65,8 % H/ 34,2 % F Alirocumab: 62,7 % H/ 37,3 % F Placebo : 72 % H/ 28 % F

	Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âges)	Sexe
		autre AML*	150 mg q2sem, au besoin [§] - Placebo 52 semaines			
	FH I	multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles, auprès de patients atteints d'HF hétérozygote ** mal maîtrisée par leur AML courant (dose quotidienne de statine maximale tolérée ± autre AML*)	En plus d'une statine à la dose quotidienne stable maximale tolérée ± autre AML* : - Alirocumab à 75 mg q2sem, avec augmentation de la dose à 150 mg q2sem, au besoin [§] - Placebo 18 mois	Alirocumab : 323 patients Placebo : 163 patients	Dans l'ensemble : 51,9 ans (20 à 87) Alirocumab: 52,1 ans (20 à 87) Placebo : 51,7 ans (21 à 78)	Dans l'ensemble : 56,4 % H/ 43,6 % F Alirocumab: 55,7 % H/ 44,3 % F Placebo : 57,7 % H/ 42,3 % F
	FH II	multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles, auprès de patients atteints d'HF hétérozygote ** mal maîtrisée par leur AML (dose quotidienne de statine maximale tolérée ± autre AML*)	En plus d'une statine à la dose quotidienne stable maximale tolérée ± autre AML* : - Alirocumab à 75 mg q2sem, avec augmentation de la dose à 150 mg q2sem, au besoin [§] - Placebo 18 mois	Alirocumab : 167 patients Placebo : 82 patients	Dans l'ensemble : 53,2 ans (22 à 85) Alirocumab: 53,2 ans (22 à 85) Placebo : 53,2 ans (23 à 84)	Dans l'ensemble : 52,6 % H/ 47,4 % F Alirocumab: 51,5 % H/ 48,5 % F Placebo : 54,9 % H/ 45,1 % F
	HIGH FH	multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, auprès de patients atteints d'HF hétérozygote ** mal maîtrisée par leur AML* (dose maximale tolérée de statine ± autre AML*) et ayant un niveau de C-LDL ≥ 4,14 mmol/L (160 mg/dL)	En plus d'une statine à la dose quotidienne stable maximale tolérée ± autre AML* : - Alirocumab à 150 mg q2sem - Placebo 18 mois	Alirocumab : 72 patients Placebo : 35 patients	Dans l'ensemble : 50,6 ans (18 à 80) Alirocumab: 46,8 ans (18 à 80) Placebo : 52,1 ans (25 à 69)	Dans l'ensemble : 53,3 % H/ 46,7 % F Alirocumab: 48,6 % H/ 51,4 % F Placebo : 62,9 % H/ 37,1 % F
Contrôlée par	COMBO II	multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée	En plus d'une statine à la dose maximale tolérée :	Alirocumab : 479 patients Ézétimibe :	Dans l'ensemble : 61,6 ans	Dans l'ensemble : 73,6 % H/

	Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âges)	Sexe
	l'ézétimibe	par l'ézétimibe, auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie présentant un risque cardiovasculaire élevé et non à leur niveau préalablement défini de C-LDL avec une dose maximale tolérée de statine	- Alirocumab à 75 mg q2sem, avec augmentation de la dose à 150 mg q2sem, au besoin § - Ézétimibe à 10 mg 1 f.p.j.£ 2 ans	241 patients	(29 à 88) Alirocumab : 61,7 ans (30 à 88) Ézétimibe : 61,3 ans (29 à 84)	26,4 % F Alirocumab : 75,2 % H/ 24,8 % F Ézétimibe : 70,5 % H/ 29,5 % F

*AML : agent modifiant les lipides

§ L'augmentation de la dose d'alirocumab à 150 mg q2sem à la semaine 12 chez les patients ayant un niveau de C-LDL $\geq 1,81$ mmol/L (70 mg/dL)

£ 1 f.p.j. : une fois par jour

**HF hétérozygote : hypercholestérolémie familiale hétérozygote

± non HF : hypercholestérolémie non familiale

Résultats des études

Étude LONG TERM

Cette étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et d'une durée de 18 mois a été menée auprès de 2 341 patients (1 553 patients dans le groupe alirocumab et 788 patients dans le groupe placebo) atteints d'HF hétérozygote ou non HF, prenant une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre agent modifiant les lipides. Les patients ont reçu une dose de 150 mg d'alirocumab toutes les deux semaines ou le placebo, en plus de leur traitement de base par un agent modifiant les lipides.

L'étude LONG TERM comprenait 17,7 % de patients avec HF hétérozygote et 68,6 % de patients non HF présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse clinique. L'âge moyen était de 60,5 ans (variant entre 18 et 89 ans), 37,8 % étaient des femmes, 93 % étaient de race blanche, 3 % étaient de race noire et 5 % étaient hispaniques ou latino-américains. Le niveau moyen de C-LDL au début de l'étude était de 3,15 mmol/L (122 mg/dL).

La proportion de patients ayant prématurément cessé le médicament à l'étude avant d'atteindre le critère d'évaluation (semaine 24) était de 8 % parmi ceux traités par PRALUENT et de 8 % parmi ceux recevant le placebo.

À la semaine 24, la différence de variation moyenne en pourcentage du C-LDL entre PRALUENT et le placebo était de -58,5 % (IC 95 % : -61,1 %, -55,8 %; valeur p : < 0,0001) (voir Tableau 3 et Figure 2).

Tableau 3 - Variation moyenne en pourcentage par rapport au début de l'étude et différence^a par rapport au placebo dans les paramètres lipidiques à la 12^e semaine et à la 24^e semaine dans l'étude LONG TERM^b

Groupe de traitement	C-LDL	CT	C-non HDL	Apo B
Semaine 12				
Placebo	1,3	0,1	0,8	0,4
PRALUENT (150 mg)	-61,4	-37,7	-52,3	-53,8
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC ^c) (IC à 95 %)	-62,7 (-65,2; -60,3)	-37,8 (-39,4; -36,3)	-53,0 (-55,1; -50,9)	-54,2 (-56,6; -51,9)
valeur p ^d	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Semaine 24				
Placebo	0,7	-0,3	0,6	1,1
PRALUENT (150 mg)	-57,8	-36,0	-49,1	-49,8
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC ^c) (IC à 95 %)	-58,5 (-61,1; -55,8)	-35,7 (-37,4; -34,0)	-49,7 (-52,0; -47,4)	-50,9 (-53,3; -48,4)
valeur p ^d	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

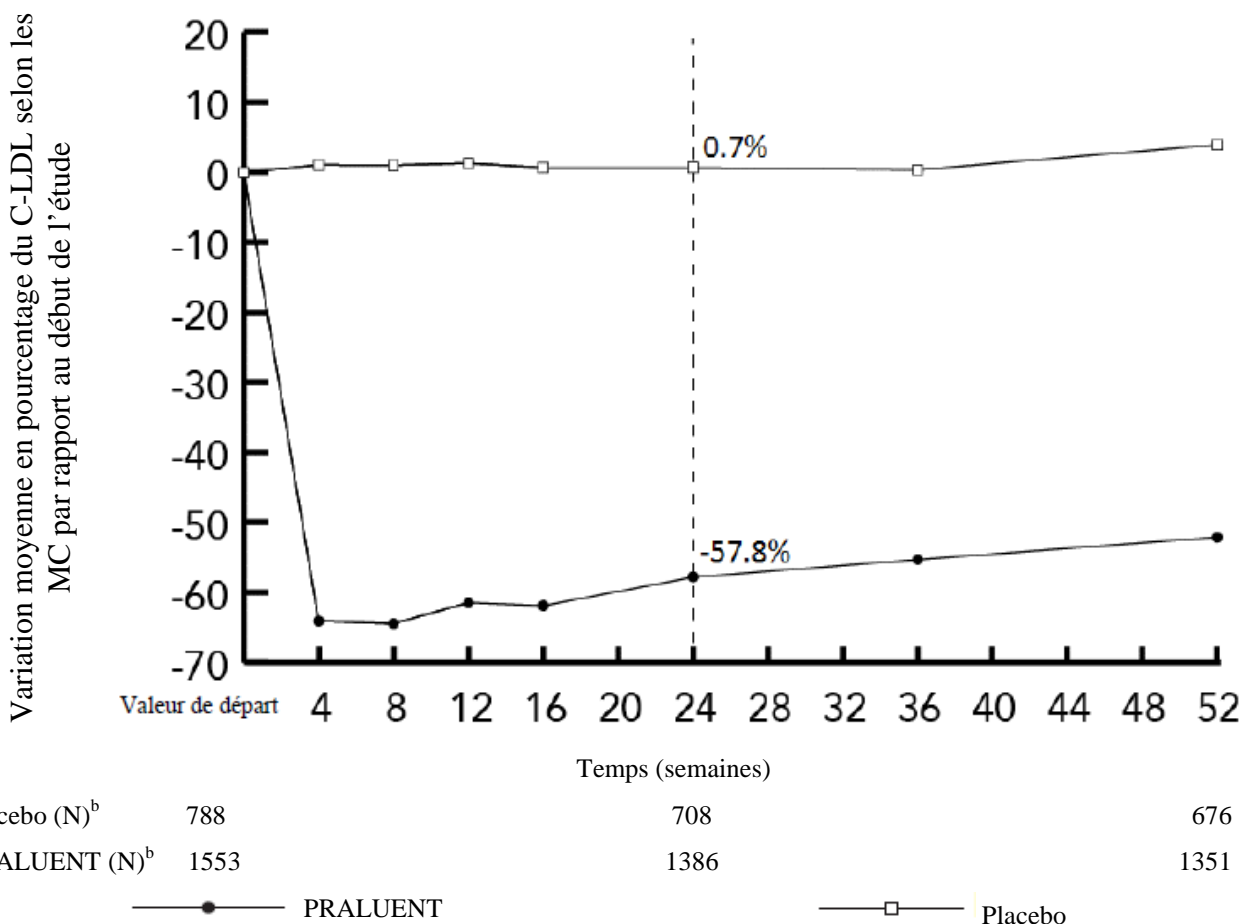
^a La différence est PRALUENT moins placebo

^b Une approche de modèle de mélange de schémas a été utilisée avec imputation multiple de valeurs post-traitement manquantes fondée sur la propre valeur de départ du sujet ainsi qu'une imputation multiple de valeurs en traitement manquantes d'après un modèle qui comprend les valeurs en traitement disponibles.

^c Les moyennes des moindres carrés (MC) ont été obtenues en combinant les moyennes tirées d'analyses de covariance (ANCOVA) des différents ensembles de données imputés, à l'aide des formules de Rubin. Les modèles ANCOVA comprenaient l'effet catégorique fixe du groupe de traitement et des strates de répartition aléatoire et la covariable fixe continue de la valeur de départ.

^d Une procédure d'essai hiérarchique a été utilisée pour tester le critère primaire et les principaux critères secondaires d'efficacité tout en contrôlant le taux d'erreur de type 1.

Figure 2 - Variation moyenne en pourcentage du C-LDL du début de l'étude à la semaine 52 dans l'étude LONG TERM^a



	788	708	676
Placebo (N) ^b			
PRALUENT (N) ^b	1553	1386	1351

● PRALUENT

□ Placebo

^a Les moyennes ont été estimées sur la base de tous les patients répartis de façon aléatoire, avec imputation multiple des données manquantes prenant en compte la conformité au traitement

^b Nombre de patients avec données observées

Étude COMBO I

Étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et d'une durée de 52 semaines menée auprès de 316 patients (209 dans le groupe alirocumab et 107 dans le groupe placebo) caractérisés par un risque cardiovasculaire très élevé avec hypercholestérolémie sur une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre agent modifiant les lipides, qui avaient besoin d'une réduction additionnelle de C-LDL. Les patients ont reçu une dose de 75 mg d'alirocumab toutes les deux semaines ou le placebo, en plus de leur traitement de base par un agent modifiant les lipides. L'augmentation de la dose d'alirocumab à 150 mg toutes les deux semaines a eu lieu à la semaine 12 chez les patients ayant un niveau de C-LDL $\geq 1,81$ mmol/L (70 mg/dL).

L'âge moyen était de 63 ans (variant de 39 à 87 ans), 34,2 % étaient des femmes, 82 % étaient de race blanche, 16 % étaient de race noire et 11 % étaient hispaniques ou latino-américains. Dans l'ensemble, 84 % des patients présentaient une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse clinique. Le niveau moyen de C-LDL au début de l'étude était de 2,63 mmol/L (102 mg/dL).

La dose a été augmentée à 150 mg toutes les deux semaines pour 32 des 191 patients (16,8 %) traités au-delà de la semaine 12.

La proportion de patients ayant prématurément cessé de prendre le médicament à l'étude avant d'atteindre le critère d'évaluation (semaine 24) était de 11 % parmi ceux traités par PRALUENT et de 12 % parmi ceux recevant le placebo.

À la semaine 24, la différence de variation moyenne en pourcentage du C-LDL pour le placebo par rapport au début de l'étude était de -42,7 % (IC à 95 % : - 49,9 %, - 35,4 %; valeur p : < 0,0001) (voir Tableau 4).

Tableau 4 - Variation moyenne en pourcentage par rapport au début de l'étude et différence^a par rapport au placebo dans les paramètres lipidiques à la 12^e et à la 24^e semaine dans l'étude COMBO I^b

Groupe de traitement	C-LDL	CT	C-non HDL	Apo B
Semaine 12				
Placebo	1,1	0,9	2,5	3,2
PRALUENT (75 mg)	-44,9	-24,7	-36,3	-33
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC ^c) (IC à 95 %)	-46 (-52,6; -39,5)	-25,6 (-30,4; -20,7)	-38,8 (-45,2; -32,4)	-36,2 (-42,1; -30,2)
valeur p ^d	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Semaine 24				
Placebo	-1,5	-2,3	-1,1	0,2
PRALUENT (75/jusqu'à 150 mg)	-44,2	-25,6	-36,0	-33,6
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC ^c) (IC à 95 %)	-42,7 (-49,9; -35,4)	-23,3 (-27,9; -18,7)	-34,8 (-41,3; -28,3)	-33,8 (-39,9; -27,7)
valeur p ^d	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

^a La différence est PRALUENT moins placebo

^b Une approche de modèle de mélange de schémas a été utilisée avec imputation multiple de valeurs post-traitement manquantes fondée sur la propre valeur de départ du sujet ainsi qu'une imputation multiple de valeurs en traitement manquantes d'après un modèle qui comprend les valeurs en traitement disponibles.

^c Les moyennes des moindres carrés (MC) ont été obtenues en combinant les moyennes tirées d'analyses de covariance (ANCOVA) des différents ensembles de données imputés, à l'aide des formules de Rubin. Les modèles ANCOVA comprenaient l'effet catégorique fixe du groupe de traitement et des strates de répartition aléatoire et la covariable fixe continue de la valeur de départ.

^d Une procédure d'essai hiérarchique a été utilisée pour tester critère primaire et les principaux critères secondaires d'efficacité tout en contrôlant le taux d'erreur de type 1.

Études FH I et FH II

Deux études multicentriques, à double insu, contrôlées par placebo et d'une durée de 18 mois ont été menées auprès de 735 patients (490 dans le groupe alirocumab et 245 dans le groupe placebo) atteints d'HF hétérozygote recevant une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre agent modifiant les lipides. Les études étaient similaires en ce qui concerne les critères de conception et d'admissibilité. Les patients ont reçu une dose de 75 mg d'alirocumab toutes les deux semaines ou le placebo, en plus du traitement par l'agent modifiant les lipides. L'augmentation de la dose d'alirocumab à 150 mg toutes les deux semaines a eu lieu à la semaine 12 chez les patients ayant un taux de C-LDL $\geq 1,81$ mmol/L (70 mg/dL).

Dans l'ensemble, l'âge moyen était de 52 ans (variant 20 à 87 ans), 45 % étaient des femmes, 94 % étaient de race blanche, 1 % étaient de race noire et 3 % étaient hispaniques ou latino-américains. La proportion de patients de l'étude FH I et de l'étude FH II présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse clinique était, respectivement, de 51,2 % et de 38,3 %. Le niveau moyen de C-LDL au départ était de 3,74 mmol/L (144,6 mg/dL) dans l'étude FH I et de 3,48 mmol/L (134,4 mg/dL) dans l'étude FH II. La dose a été augmentée après la 12^e semaine chez 135 des 311 patients (43,4 %) dans l'étude FH I et chez 61 des 158 patients (38,6 %) dans l'étude FH II.

La proportion de patients ayant prématurément cessé de prendre le médicament à l'étude avant d'atteindre le critère d'évaluation (semaine 24) était de 6,5 % parmi ceux traités par PRALUENT et de 5,5 % parmi ceux recevant le placebo dans l'étude FH I et de 4,8 % parmi ceux traités par PRALUENT et de 2,4 % parmi ceux recevant le placebo dans l'étude FH II.

À la semaine 24, la différence de variation moyenne en pourcentage du C-LDL pour le placebo par rapport au début de l'étude FH I était de -56,3 % (IC à 95 % : -61,8 %, -50,7 %; valeur p : < 0,0001) (voir Tableau 5 et Figure 3). À la semaine 24, la différence de variation moyenne en pourcentage du C-LDL pour le placebo par rapport au début de l'étude FH II était de -50,2 % (IC à 95 % : -57,1 %, -43,2 %; valeur p : < 0,0001 (voir Tableau 5 et Figure 4).

Tableau 5 - Variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur de référence et différence^a par rapport au placebo dans les paramètres lipidiques à la 12^e semaine et à la 24^e semaine dans les études FH I^b et FH II^b

Groupe de traitement	FH I				FH II			
	C-LDL	CT	C-non HDL	Apo B	C-LDL	CT	C-non HDL	Apo B
Semaine 12								
Placebo	5,6	4,1	5,2	3,2	4,6	3,4	4,1	-0,7
PRALUENT (75 mg)	-42,8	-27,9	-37,8	-33,7	-43,1	-26,2	-37,3	-34,7
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC ^c) (IC à 95 %)	-48,4 (-53,3; -43,5)	-32,0 (-35,3; -28,6)	-43,0 (-47,3; -38,6)	-36,9 (-40,7; -33,0)	-47,6 (-54,1; -41,2)	-29,5 (-34,2; -24,9)	-41,4 (-47,3; -35,5)	-34,0 (-38,9; -39,1)
valeur p ^d	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Semaine 24								
Placebo	9,0	7,1	9,5	4,8	2,8	2,1	3,0	-3,4
PRALUENT (75 mg/ jusqu'à 150 mg)	-47,2	-30,5	-41,5	-39,2	-47,3	-29,9	-41,5	-41,4
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC ^c) (IC à 95 %)	-56,3 (-61,8; -50,7)	-37,7 (-41,5; -33,8)	-51,0 (-56,0; -46,0)	-44 (-48,3; -39,7)	-50,2 (-57,1; -43,2)	-31,9 (-36,7; -27,1)	-44,6 (-50,8; -38,4)	-37,9 (-43,0; -32,8)
valeur p ^d	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

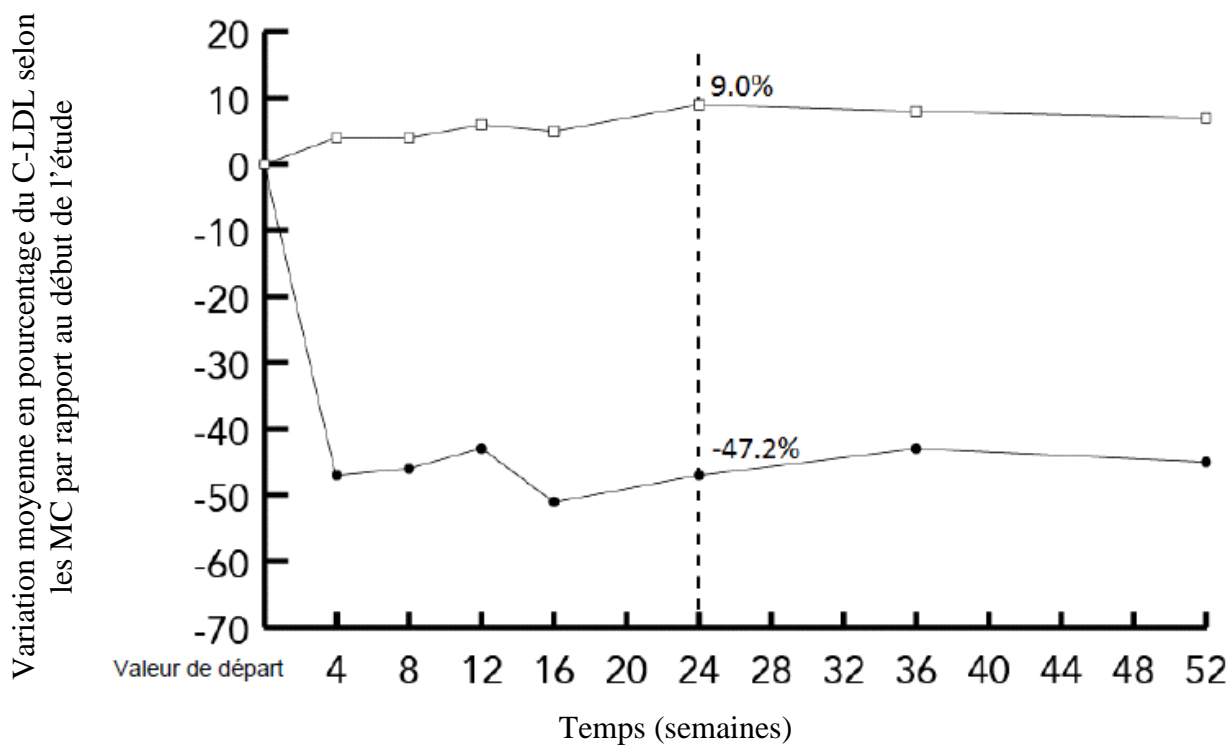
^a La différence est PRALUENT moins placebo

^b Une approche de modèle de mélange de schémas a été utilisée avec imputation multiple de valeurs post-traitement manquantes fondée sur la propre valeur de départ du sujet ainsi qu'une imputation multiple de valeurs en traitement manquantes d'après un modèle qui comprend les valeurs en traitement disponibles.

^c Les moyennes des moindres carrés (MC) ont été obtenues en combinant les moyennes tirées d'analyses de covariance (ANCOVA) des différents ensembles de données imputés, à l'aide des formules de Rubin. Les modèles ANCOVA comprenaient l'effet catégorique fixe du groupe de traitement et des strates de répartition aléatoire et la covariable fixe continue de la valeur de départ.

^d Une procédure d'essai hiérarchique a été utilisée pour tester le critère primaire et les principaux critères secondaires d'efficacité tout en contrôlant le taux d'erreur de type 1.

Figure 3 - Variation moyenne en pourcentage dans le C-LDL du début de l'étude à la semaine 52 dans l'étude FH I^a



Placebo (N) ^b	163	149	146
PRALUENT (N) ^b	323	290	277

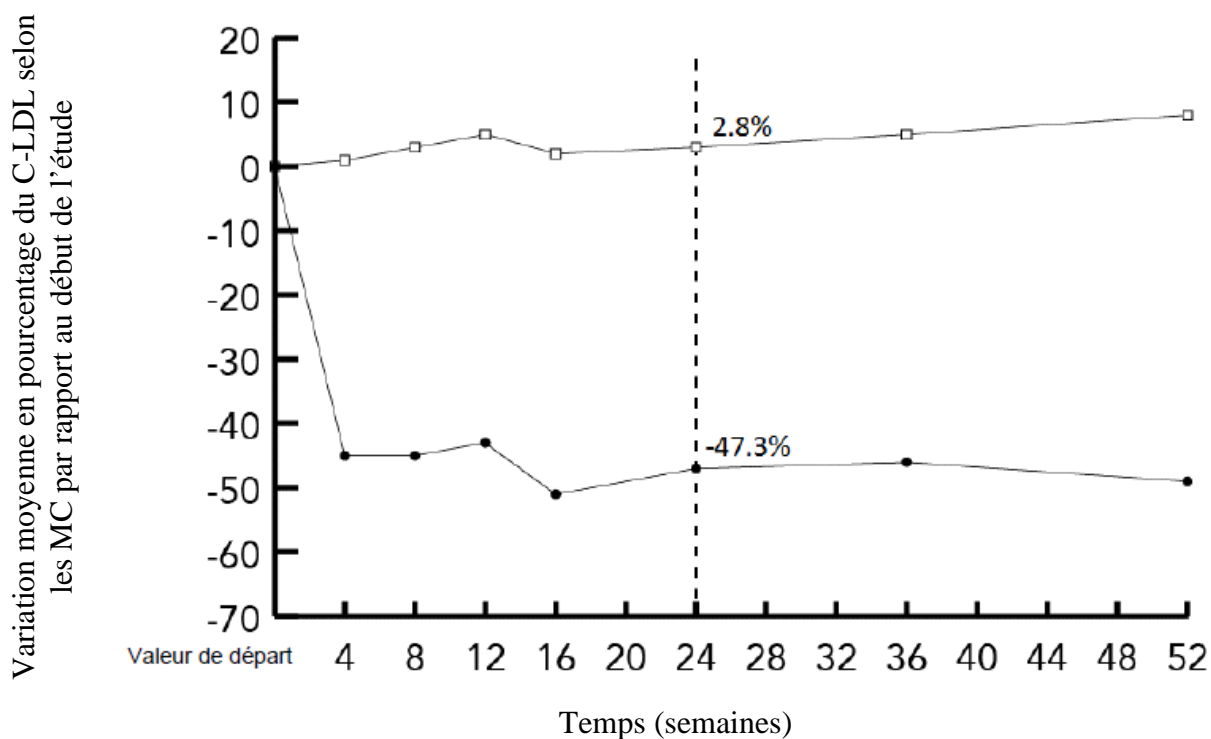
—●— PRALUENT

—□— Placebo

^a Les moyennes ont été estimées sur la base de tous les patients répartis de façon aléatoire, avec imputation multiple des données manquantes prenant en compte la conformité au traitement

^b Nombre de patients avec données observées

Figure 4- Variation moyenne en pourcentage dans le C-LDL du début de l'étude à la semaine 52 dans l'étude FH II^a



Placebo (N) ^b	82	78	78
PRALUENT (N) ^b	167	157	158

PRALUENT

 Placebo

^a Les moyennes ont été estimées sur la base de tous les patients répartis de façon aléatoire, avec imputation multiple des données manquantes prenant en compte la conformité au traitement

^b Nombre de patients avec données observées

Étude HIGH FH

HIGH FH était une étude multicentrique à double insu, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et d'une durée de 18 mois menée auprès de 107 patients atteints d'HF hétérozygote (72 dans le groupe alirocumab et 35 dans le groupe témoin), prenant une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autre agent modifiant les lipides, et ayant un niveau initial de C-LDL $\geq 4,14$ mmol/L (160 mg/dL). Les patients ont reçu une dose de 150 mg d'alirocumab toutes les deux semaines ou le placebo, en plus de leur traitement de base par un agent modifiant les lipides.

L'âge moyen était de 50,6 ans (variant de 18 à 80 ans), 46,7 % étaient des femmes, 88 % étaient de race blanche, 2 % étaient de race noire et 6 % étaient hispaniques ou latino-américains. Dans l'ensemble, 50 % de patients présentaient une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse clinique. Le niveau moyen de C-LDL au début de l'étude était de 5,08 mmol/L (196,3 mg/dL) dans le groupe alirocumab et de 5,2 mmol/L (201,0 mg/dL) dans le groupe témoin.

La proportion de patients ayant prématurément cessé de prendre le médicament à l'étude avant d'atteindre le critère d'évaluation (semaine 24) était de 10 % parmi ceux traités par PRALUENT et de 0 % parmi ceux recevant le placebo.

À la semaine 24, la différence de variation moyenne en pourcentage du C-LDL pour le placebo par rapport au début de l'étude était de -36,3 % (IC à 95 % : -48,5 %, -24,2 %; valeur p < 0,0001) (voir Tableau 6).

Tableau 6 - Variation moyenne en pourcentage par rapport au début de l'étude et différence^a par rapport au placebo dans les paramètres lipidiques à la 12^e semaine et à la 24^e semaine dans l'étude the HIGH FH^b

Groupe de traitement	C-LDL	CT	C-non HDL	Apo B
Semaine 12				
Placebo	-6,7	-5,1	-7,0	-9,1
PRALUENT (150 mg)	-46,9	-33,2	-41,8	-39,3
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC ^c) (IC à 95 %)	-40,3 (-51,3; -29,2)	-28,1 (-36,3; -19,8)	-34,8 (-45,0; -24,6)	-30,2 (-39,2; -21,3)
valeur p ^d	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Semaine 24				
Placebo	-6,9	-4,8	-6,2	-8,6
PRALUENT (150 mg)	-43,3	-31,3	-39,7	-36,5
Différence par rapport au placebo (moyenne des MC ^c) (IC à 95 %)	-36,3 (-48,5; -24,2)	-26,5 (-35,5; -17,4)	-33,5 (-44,2; -22,7)	-28,0 (-37,6; -18,3)
valeur p ^d	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

^a La différence est PRALUENT moins placebo

^b Une approche de modèle de mélange de schémas a été utilisée avec imputation multiple de valeurs post-traitement manquantes fondée sur la propre valeur de départ du sujet ainsi qu'une imputation multiple de valeurs en traitement manquantes d'après un modèle qui comprend les valeurs en traitement disponibles.

^c Les moyennes des moindres carrés (MC) ont été obtenues en combinant les moyennes tirées d'analyses de covariance (ANCOVA) des différents ensembles de données imputés, à l'aide des formules de Rubin. Les modèles ANCOVA comprenaient l'effet catégorique fixe du groupe de traitement et des strates de répartition aléatoire et la covariable fixe continue de la valeur de départ.

^d Une procédure d'essai hiérarchique a été utilisée pour tester le critère primaire et les principaux critères secondaires d'efficacité tout en contrôlant le taux d'erreur de type 1.

Étude COMBO II

L'étude COMBO II était une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par l'ézétimibe, d'une durée de deux ans, qui comprenait 720 patients (479 patients dans le groupe alirocumab et 241 patients dans le groupe ézétimibe) classés comme présentant un risque très élevé de maladies cardiovasculaires avec hypercholestérolémie, prenant une statine à la dose maximale tolérée. Les patients ont reçu 75 mg d'alirocumab toutes les deux semaines ou 10 mg d'ézétimibe une fois par jour, en plus du traitement de base par une statine. L'augmentation de la dose d'alirocumab à 150 mg toutes les deux semaines a eu lieu à la semaine 12 chez les patients ayant un niveau de C-LDL \geq 1,81 mmol/L (70 mg/dL).

L'âge moyen était de 61,6 ans (variant de 29 à 88 ans), 26,4 % étaient des femmes, 84,7 % étaient de race blanche, 3,9 % étaient de race noire et 2,8 % étaient hispaniques ou latino-américains. Dans l'ensemble, 90,1 % de patients présentaient une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse clinique. Au début de l'étude, le niveau moyen de C-LDL était de 2,81 mmol/L (108,6 mg/dL) dans le groupe alirocumab et de 2,7 mmol/L (104,6 mg/dL) dans le groupe ézétimibe. La dose a été augmentée à 150 mg toutes les deux semaines pour 82 des 446 patients (18,4 %) traités au-delà de la semaine 12.

La proportion de patients ayant prématurément cessé de prendre le médicament à l'étude avant d'atteindre le critère d'évaluation (semaine 24) était de 8,6 % parmi ceux traités par PRALUENT et de 9,5 % parmi ceux recevant l'ézétimibe.

À la semaine 24, le changement moyen en pourcentage par rapport à la valeur de référence dans le C-LDL était de -47,8 % avec PRALUENT et de -20,1 % avec l'ézétimibe, et la différence moyenne du traitement par rapport à l'ézétimibe dans le changement de C-LDL par rapport au début de l'étude était de -27,7 % (IC à 95 % : -32,5 %, -22,9 %; valeur $p < 0,0001$).

CHOICE I

CHOICE I était un essai contrôlé par placebo de 48 semaines, mené à double insu dans le cadre duquel 312 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un schéma posologique de PRALUENT à 300 mg toutes les 4 semaines (q4sem), 78 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir PRALUENT à 75 mg toutes les 2 semaines (q2sem) et 157 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo. L'ensemble des 547 patients présentaient une hypercholestérolémie (HF hétérozygote : 8 %, non HF : 92 %) et prenaient un traitement concomitant par une statine. Le critère primaire d'efficacité a été mesuré à la 24^e semaine (variation moyenne en pourcentage du C-LDL par rapport au début de l'étude). À la 12^e semaine, lorsqu'il était nécessaire de diminuer davantage le taux de C-LDL en fonction d'un critère prédéterminé de C-LDL, PRALUENT était ajusté à 150 mg q2sem dans les groupes de traitement recevant PRALUENT, et ce, pour la durée restante de l'essai. Environ 20 % des patients traités par PRALUENT à 75 mg q2sem ou 300 mg q4sem pendant au moins 12 semaines ont dû se faire ajuster la dose à 150 mg q2sem.

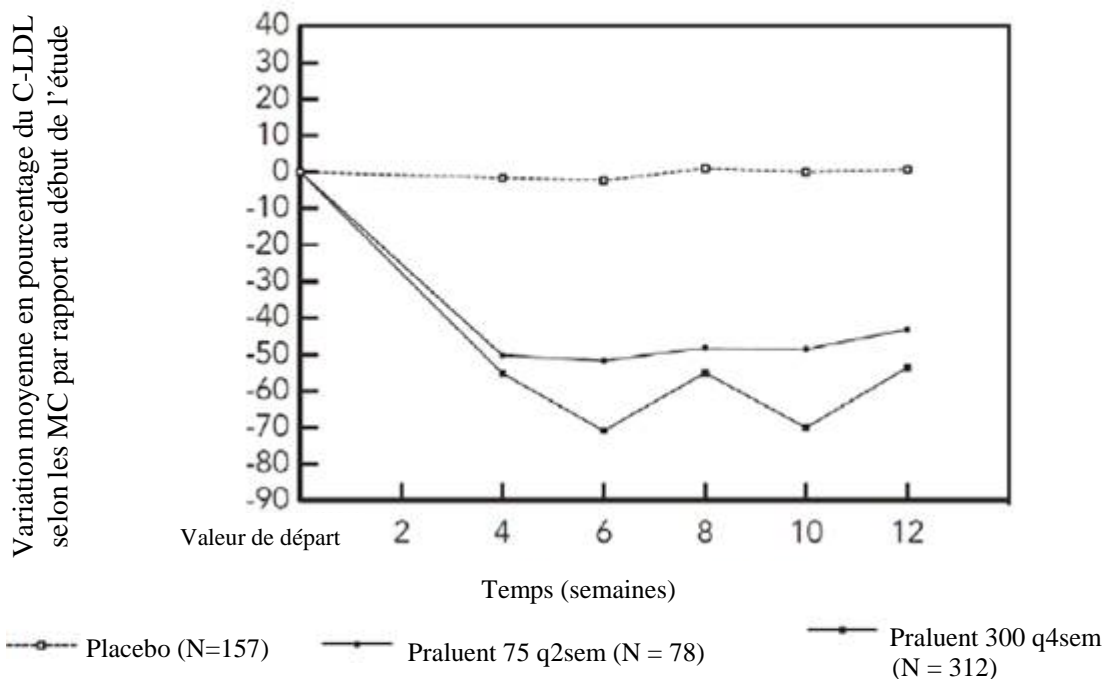
L'âge moyen était de 62 ans (variant de 21 à 88 ans), 37 % étaient des femmes, 88 % étaient de race blanche, 10 % étaient de race noire et 2 % étaient hispaniques ou latino-américains. Dans l'ensemble, 64 % des patients présentaient une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. Le taux

moyen de C-LDL au début de l'étude était de 2,92 mmol/L (113 mg/dL). La proportion de patients ayant prématurément cessé de prendre le médicament à l'étude avant d'atteindre le critère d'évaluation (semaine 24) était de 9 % parmi ceux traités par PRALUENT à 300 mg q4sem, de 13 % parmi ceux traités par PRALUENT à 75 mg q2sem et de 13 % parmi ceux recevant le placebo.

À la semaine 12, la différence de variation moyenne en pourcentage du C-LDL était de -54 % (IC 97,5 % : -61 %, -48 %) entre PRALUENT à 300 mg q4sem et le placebo et de -44 % (IC à 97,5 % : -53 %, -35 %) entre PRALUENT à 75 mg q2sem et le placebo (Figure 5).

À la semaine 24, la différence de variation moyenne en pourcentage du C-LDL par rapport au début de l'étude entre l'affectation initiale à PRALUENT à 300 mg q4sem et au placebo était de -56 % (IC à 97,5 % : -62 %, -49 %; valeur p : < 0,0001), et la différence de variation moyenne en pourcentage du C-LDL par rapport au début de l'étude entre l'affectation initiale à PRALUENT à 75 mg q2sem et au placebo était de -48 % (IC à 97,5 % : -57 %, -39 %).

Figure 5 – Variation moyenne en pourcentage du taux de C-LDL du début de l'étude à la semaine 12 dans l'étude CHOICE I – Les patients recevaient une statine en concomitance en association avec PRALUENT à 75 mg q2sem, PRALUENT à 300 mg q4sem ou un placebo^a



^a Les moyennes ont été estimées sur la base de tous les patients répartis de façon aléatoire, avec imputation multiple des données manquantes prenant en compte la conformité au traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamique

L'alirocumab se lie à la protéine PCSK9 avec une affinité élevée dans le cas de plusieurs espèces et inhibe son interaction avec le R-LDL *in vitro* et *in vivo*. L'administration d'alirocumab a réduit sensiblement les niveaux de C-LDL sérique chez les rats et les macaques de Buffon en fonction de la dose. Les réductions du C-LDL sérique étaient plus prononcées chez les macaques de Buffon lorsque l'administration se faisait en association avec l'atorvastatine. Des réductions de C-LDL propres à l'espèce ont été observées chez les rats et les macaques de Buffon uniquement lorsque l'administration se faisait en association avec l'atorvastatine.

Pharmacocinétique

L'alirocumab présentait des propriétés pharmacocinétiques non linéaires chez le rat et le macaque, caractérisées par une élimination saturable et médiée par une cible. Une accumulation approximative de 2 à 3 fois la quantité totale d'alirocumab est survenue généralement chez les deux espèces sous l'effet de l'administration intraveineuse et sous-cutanée hebdomadaire répétée dans la plupart des études, l'état d'équilibre étant généralement atteint après cinq doses d'alirocumab. La biodisponibilité absolue de l'alirocumab suite à l'administration sous-cutanée était indépendante de la dose et elle variait entre 44 % et 65 % chez le rat et entre 73 % et 77 % chez le macaque. L'alirocumab traversait la barrière placentaire, tel que mesuré par les concentrations totales sériques d'alirocumab chez les fœtus de rats et les bébés macaques. Chez les macaques, l'administration concomitante répétée d'alirocumab avec atorvastatine n'a exercé aucune influence sur les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine ou de ses métabolites actifs, mais a montré une tendance à une exposition réduite à l'alirocumab.

TOXICOLOGIE

Aucun effet indésirable significatif n'a été observé chez les rats et les macaques de Buffon lorsqu'ils ont reçu l'alirocumab par injection sous-cutanée ou intraveineuse à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg une fois par semaine pendant six mois.

Il n'y avait aucun effet indésirable additif ou synergique lorsque l'alirocumab était administré en association avec l'atorvastatine à des macaques de Buffon à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg une fois par semaine et 40 mg/kg une fois par jour, respectivement, pendant trois mois.

Aucune étude de cancérogénicité, de mutagénicité et de génotoxicité n'a porté sur l'alirocumab. Il n'y a eu aucun effet indésirable sur les marqueurs substitutifs de fécondité (p. ex., cycle œstral, volume testiculaire ou paramètres liés au sperme) à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg une fois par semaine inclus dans une étude de toxicologie sous-cutanée chronique de 26 semaines chez des macaques ayant atteint la maturité sexuelle. De plus, en pathologie ou en histopathologie,

aucune observation reliée à l'alirocumab n'a montré d'effet sur les tissus reproducteurs dans toutes les études de toxicologie chez le rat ou le macaque.

Aucun effet sur le développement embryo-fœtal n'a été observé chez les rats Sprague Dawley à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg par voie sous-cutanée les jours gestationnels 6 et 12. Des études réalisées chez le macaque ont montré que l'alirocumab traverse la barrière placentaire et est pharmacologiquement actif chez les nourrissons exposés durant l'organogenèse et jusqu'à l'accouchement. Des réductions, liées à la dose, de la réponse des anticorps T-dépendants (TDAR) à l'hémocyanine de patelle en trou de serrure (*keyhole limpet hemocyanin*, KLH) ont été observées à des doses égales ou supérieures à 15 mg/kg une fois par semaine chez les petits de mères exposées à 4 à 6 mois d'âge, ce qui suggère une suppression de la réponse immunitaire humorale. Le recouvrement de la fonction immunitaire chez les nourrissons n'a pas été évalué. Des études réalisées chez le macaque n'ont montré aucun autre effet embryo-fœtal, pré ou postnatal ou maternel à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg une fois par semaine.

REFERENCES

1. Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, Cariou B, Blom D, Kereiakes DJ, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014; 14:121.
2. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, Lorenzato C, Gipe DA, Baccara-Dinet MT. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014; 28(3):281-9.
3. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78-week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2015;36(43):2996–3003.
4. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al., for the ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1489-99.
5. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *American Heart Journal* 2015;169(6):906-15.
6. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Colhoun HM; for the ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial *Eur Heart J.* 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv028.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PrPRALUENT®

alirocumab

solution pour injection sous-cutanée
à 75 mg/mL et 150 mg/mL

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre **PRALUENT** et chaque fois que vous renouvelez une ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PRALUENT**.

Pourquoi PRALUENT est-il utilisé?

PRALUENT est utilisé avec un régime alimentaire de même qu'une thérapie basée sur des statines à dose maximale tolérée chez des adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (une maladie héréditaire qui entraîne des niveaux élevés en cholestérol à lipoprotéines de faible densité [C-LDL]), ou bien des problèmes cardiaques athérosclérotiques (comme les infarctus et les attaques cérébrales), et qui ont besoin d'une réduction supplémentaire de leur taux en cholestérol LDL.

L'effet de PRALUENT sur des affections cardiaques comme l'infarctus, l'attaque cérébrale ou le décès est inconnu.

On ne sait pas si PRALUENT est sécuritaire et efficace chez les enfants.

Comment PRALUENT agit-il?

PRALUENT est un médicament injectable qui fait partie d'un groupe de médicaments appelés les inhibiteurs de la protéine PCSK9.

- PRALUENT est un anticorps monoclonal entièrement humain qui bloque une protéine appelée PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9).
- La protéine PCSK9 est sécrétée par les cellules du foie.
- Normalement, le cholestérol LDL (« mauvais » cholestérol) est éliminé du sang en se liant à des récepteurs spécifiques (stations d'accueil) sur les cellules du foie. La protéine PCSK9 diminue le nombre des récepteurs de lipoprotéines de faible densité (LDL) accessibles pour retirer le cholestérol LDL du sang.
- PRALUENT inhibe l'effet de la protéine PCSK9 et augmente par conséquent le nombre de récepteurs accessibles pour retirer le cholestérol LDL du sang, ce qui fait baisser les taux de cholestérol LDL.

Quels sont les ingrédients de PRALUENT?

Ingrédient médicamenteux : alirocumab

Ingrédients non médicamenteux : histidine, polysorbate 20, sucrose et eau pour injection

PRALUENT est offert sous les formes posologiques qui suivent :

- Stylo injecteur prérempli
- Seringue préremplie

Ne prenez pas PRALUENT si :

- vous êtes allergique à l'alirocumab ou à un autre des ingrédients de ce médicament

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des allergies. Si vous faites une réaction allergique grave, cessez d'utiliser PRALUENT et informez-en votre médecin ou votre pharmacien.
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament. L'utilisation de PRALUENT n'est pas recommandée pendant la grossesse.
- si vous allaitez ou si vous prévoyez le faire. Dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser ce médicament. L'utilisation de PRALUENT n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Autres mises en garde à connaître :

Aucune étude n'a été effectuée sur l'utilisation de PRALUENT chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de PRALUENT n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs.

Comment prendre PRALUENT :

PRALUENT s'injecte sous la peau (administration sous-cutanée) dans le haut de la jambe (cuisse), dans le ventre (abdomen) ou dans le haut du bras.

Avant chaque injection, vérifiez l'étiquette de votre stylo injecteur prérempli ou de votre seringue préremplie pour vous assurer que vous avez le bon produit et la bonne dose de PRALUENT.

Choisissez un site différent à chaque injection (p. ex., cuisse droite, puis cuisse gauche, ou côté droit puis côté gauche de l'abdomen).

Ne faites pas d'injection sur le site d'une blessure ou si la peau est sensible, indurée ou chaude.

N'injectez pas PRALUENT et d'autres médicaments injectables au même site d'injection.

PRALUENT est disponible en une seule dose (1 fois) dans un stylo prérempli (injecteur automatique) ou bien dans une seringue préremplie. Votre fournisseur de soins de santé vous prescrira le dispositif et la dose qui seront les plus appropriés pour vous.

Avant de commencer un traitement par PRALUENT, vous devrez suivre un régime alimentaire afin d'abaisser votre taux de cholestérol. Vous devrez continuer ce régime tout en prenant PRALUENT.

Si votre médecin vous a prescrit PRALUENT avec une thérapie basée sur des statines ou tout autre médicament diminuant votre taux de cholestérol, suivez les directives qu'il vous donnera sur la façon de les prendre en même temps. Dans ce cas, veuillez bien lire les instructions posologiques figurant dans le dépliant qui accompagne les autres médicaments.

Demandez à votre médecin si vous avez d'autres questions sur la façon d'utiliser PRALUENT.

Comment utiliser le stylo injecteur prérempli ou la seringue préremplie

Avant d'utiliser le stylo injecteur prérempli ou la seringue préremplie pour la première fois, votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière vous montrera comment injecter PRALUENT.

- Lisez toujours le « mode d'emploi » qui se trouve dans l'emballage.
- Utilisez toujours le stylo injecteur prérempli ou la seringue préremplie comme l'indique le « mode d'emploi ».

Dose habituelle :

PRALUENT est offert en formats de 75 mg ou de 150 mg pour administration par voie sous-cutanée. Le médecin vous indiquera la posologie (75 mg ou 150 mg toutes les 2 semaines ou 300 mg toutes les 4 semaines) qui vous convient.

Pour administrer la dose de 300 mg, administrez deux injections de PRALUENT à 150 mg de manière consécutive à deux points d'injection différents.

N'interrompez pas le traitement par PRALUENT sans en parler d'abord à votre médecin. Si vous cessez d'utiliser PRALUENT, votre taux de cholestérol pourrait augmenter.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de PRALUENT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de PRALUENT, injectez-vous la dose oubliée dès que vous êtes en mesure de le faire, et ce, dans les 7 jours suivants. Puis, prenez la prochaine dose à la date prévue :

- Si vous prenez PRALUENT toutes les 2 semaines, prenez la prochaine dose 2 semaines après la date où la dose a été oubliée.
- Si vous prenez PRALUENT toutes les 4 semaines, prenez la prochaine dose 4 semaines après la date où la dose a été oubliée.

Si vous oubliez une dose pendant plus de 7 jours :

- Si vous prenez PRALUENT toutes les 2 semaines, attendez jusqu'à votre prochaine dose prévue avant de recommencer à le prendre.
- Si vous prenez PRALUENT toutes les 4 semaines, établissez un nouveau calendrier d'administration à partir de la date où vous vous êtes souvenu de prendre votre dose.

Si vous n'êtes pas certain de savoir quand vous injecter PRALUENT, appelez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PRALUENT?

PRALUENT peut causer des réactions allergiques. Appelez votre fournisseur de soins de santé ou allez immédiatement à la salle d'urgence de l'hôpital le plus proche si vous présentez des symptômes d'une réaction allergique y compris une éruption cutanée grave, une rougeur, des démangeaisons sévères, un gonflement du visage ou des difficultés respiratoires.

En prenant PRALUENT, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si vous ressentez des effets indésirables qui ne figurent pas sur cette liste, communiquez avec votre professionnel de santé. Veuillez aussi consulter les sections « Ne prenez pas PRALUENT si » et « Autres mises en garde à connaître »

Effets secondaires courants (jusqu'à 1 cas sur 10)

- Rougeur, enflure, ecchymose, sensibilité ou bleu (hématome) au site d'injection (réactions locales au point d'injection)
- Symptômes du rhume
- Démangeaisons (prurit)

Effets secondaires rares (jusqu'à 1 cas sur 1 000)

- Réactions allergiques
- Vasculite d'hypersensibilité : forme particulière de réaction allergique avec des symptômes comme une éruption cutanée ou des taches violacées sur la peau, de la diarrhée.
- Urticaire
- Taches rougeâtres sur la peau, parfois accompagnées de cloques (eczéma nummulaire)

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de santé.		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE (jusqu'à 1 cas sur 1 000)			
Réactions allergiques			✓
Vascularite d'hypersensibilité, forme particulière de réaction allergique. Les symptômes peuvent inclure une diarrhée, une éruption cutanée ou des taches violacées (purpura) sur la peau			✓

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

Trois façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne sur le site MedEffet;
- Téléphoner au numéro sans frais le 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais au 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles sur le site de MedEffet

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte.

Conserver au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F). Ne pas congeler.

Garder le stylo injecteur prérempli ou la seringue dans son emballage extérieur pour les garder à l'abri de la lumière.

Ne pas exposer à une chaleur extrême.

Avant de l'utiliser, laisser PRALUENT se réchauffer à la température de la pièce. Une fois cette température atteinte (après 30 à 40 minutes), PRALUENT doit être administré dès que possible. À l'extérieur du réfrigérateur, pour réchauffer le stylo injecteur ou la seringue, ne pas le placer près d'une source de chaleur ou directement sous les rayons du soleil. Ne pas conserver PRALUENT à la température de la pièce pendant plus de 24 heures.

Ne pas utiliser ce médicament si la solution est décolorée ou trouble, ou si elle contient des flocons ou des particules.

Après utilisation, placer le stylo injecteur ou la seringue dans un contenant résistant aux perforations. Toujours conserver le contenant hors de la portée des enfants. Demandez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien comment jeter le contenant. Ne pas recycler le contenant.

Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet de PRALUENT :

- Communiquez avec votre professionnel de santé.
- Lisez la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada et sur le site Web du fabricant à l'adresse, www.sanofi.ca, ou vous pouvez l'obtenir en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par Sanofi-Aventis Canada Inc.

Dernière révision : 6 juin 2017

MODE D'EMPLOI

PRALUENT (alirocumab) 75 MG EN SOLUTION INJECTABLE DANS UN STYLO INJECTEUR PRÉREMPLI

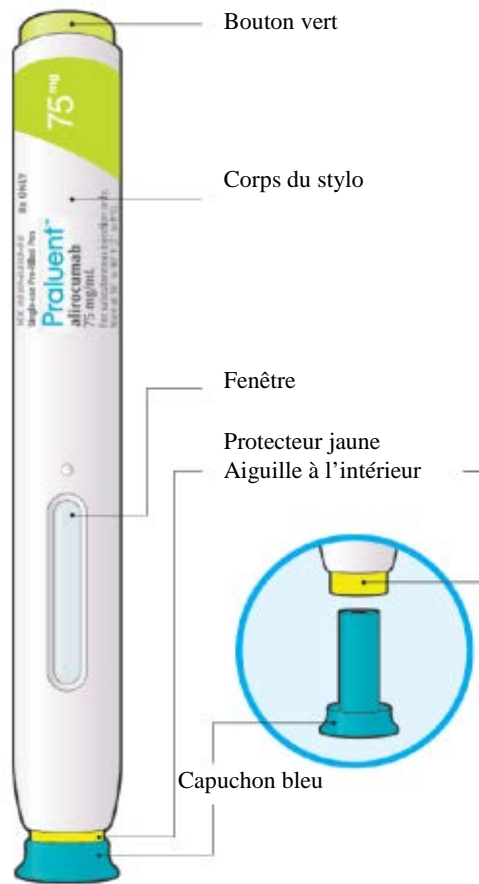
RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

- Ce dispositif est un stylo injecteur jetable à usage unique. Il contient 75 mg de PRALUENT (alirocumab) dans 1 mL.
- Le stylo PRALUENT contient le médicament que votre médecin vous a prescrit.
- Ce médicament s'injecte sous la peau et peut être administré par vous-même ou par quelqu'un d'autre (proche aidant).
- Ce stylo ne peut être utilisé que pour une seule injection et il faut le jeter après l'avoir utilisé.

À faire	À ne pas faire
<ul style="list-style-type: none">• Garder le stylo PRALUENT hors de la portée des enfants.• Lire attentivement le mode d'emploi avant d'utiliser le stylo PRALUENT.• Suivre ce mode d'emploi à chaque utilisation du stylo PRALUENT.• Ranger les stylos inutilisés dans le réfrigérateur à une température variant entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Pour plus de détails sur sa conservation, consultez le dépliant PRALUENT intitulé Renseignements pour les patients sur les médicaments.	<ul style="list-style-type: none">• Ne pas toucher au protecteur jaune.• Ne pas utiliser un stylo endommagé ou qui est tombé.• Ne pas utiliser le stylo s'il n'y a pas de capuchon bleu ou si ce capuchon est mal fixé.• Ne pas réutiliser un stylo.• Ne pas agiter le stylo.• Ne pas congeler le stylo.• Ne pas exposer le stylo à une chaleur extrême.• Ne pas exposer le stylo à la lumière directe du soleil.

Conserver ce dépliant. Pour toute question, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière ou téléphonez au numéro de Sanofi-Aventis figurant sur le dépliant.

Cette illustration montre toutes les parties du stylo PRALUENT.



Pour usage unique seulement

ÉTAPE A : PRÉPARATION DE L'INJECTION

Avant de commencer, vous aurez besoin du matériel suivant :

- le stylo PRALUENT,
- des lingettes d'alcool
- des tampons d'ouate ou de la gaze
- un contenant résistant aux perforations (voir ÉTAPE B-8)

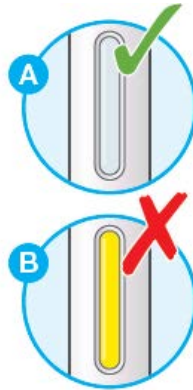
1. Lisez l'étiquette du stylo.

- Vérifiez si vous avez le bon produit et la bonne dose.
- Vérifiez la date d'utilisation : ne pas utiliser si la date est échuée.



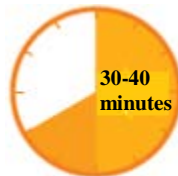
2. Regardez dans la fenêtre.

- Vérifiez si le liquide est limpide, incolore ou jaune pâle et ne contient aucune particule – si ce n'est pas le cas, ne pas utiliser le stylo (voir illustration A)
- Vous pourriez voir une bulle d'air, ce qui est normal.
- Ne pas utiliser si la fenêtre est entièrement jaune (voir illustration B).
- Ne pas utiliser ce médicament si la solution est décolorée ou trouble, ou si elle contient des flocons ou des particules.



3. Laisser le stylo se réchauffer à la température de la pièce pendant 30 à 40 minutes.

- Ceci est important afin d'administrer la dose complète et réduire l'inconfort.
- Sortez PRALUENT du réfrigérateur afin qu'il puisse se réchauffer avant usage.
- Ne pas faire chauffer le stylo : laissez-le se réchauffer de lui-même.
- Utilisez le stylo dès que possible après qu'il se soit réchauffé.
- Ne pas remettre le stylo au réfrigérateur.



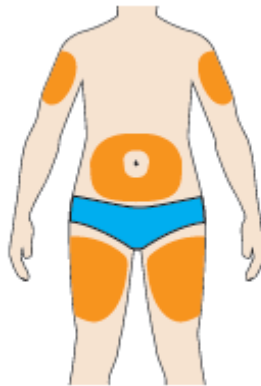
4. Préparez le site d'injection.

- Lavez vos mains à l'eau et au savon, et séchez-les à l'aide d'une serviette.
- Nettoyez la peau au site d'injection avec une lingette d'alcool.
- Vous pouvez faire l'injection dans (voir illustration ci-dessous) :

- la cuisse
- le ventre (sauf dans les 5 cm ou 2 po qui entourent le nombril)
- la partie supérieure du bras
- L'injection peut se faire en position assise ou debout.

Important :

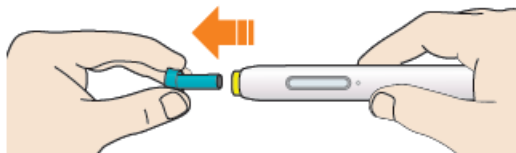
- Changer (alterner) de site d'injection chaque fois que vous vous l'administrez. Si vous devez utiliser le même endroit, assurez-vous qu'il ne s'agit pas du site que vous avez utilisé la dernière fois.
- Ne pas injecter la solution aux endroits où la peau est blessée, sensible, dure, rouge ou chaude. Ne pas injecter PRALUENT aux endroits où les veines, les cicatrices et les vergetures sont visibles.



ÉTAPE B : COMMENT FAIRE L'INJECTION

1. Après avoir suivi toutes les directives de l'« ÉTAPE A : PRÉPARATION DE L'INJECTION », retirer le capuchon bleu

- Ne pas retirer le capuchon avant d'être prêt à faire l'injection.
- Ne pas remettre le capuchon bleu en place.



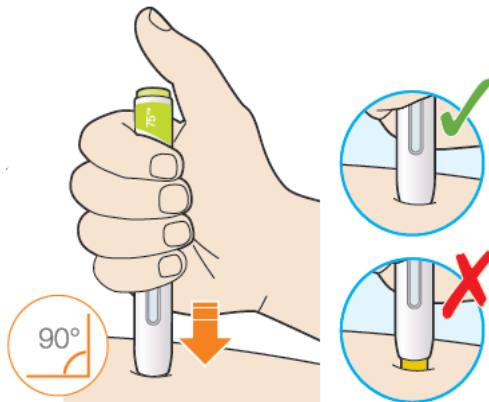
2. Tenez le stylo PRALUENT comme ceci.

- Ne pas toucher au protecteur jaune.
- Assurez-vous de pouvoir voir au travers de la fenêtre.



3. Appuyez le protecteur jaune sur la peau à un angle d'environ 90°.

- Appuyez et tenez fermement le stylo contre la peau jusqu'à ce que vous ne voyiez plus le protecteur jaune. Le stylo ne fonctionnera pas si le protecteur jaune n'est pas complètement abaissé.
- Au besoin, pincez la peau pour vous assurer que le site d'injection est bien délimité.



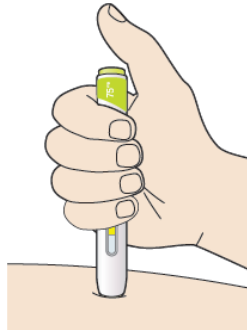
4. Avec votre pouce, appuyez sur le bouton vert et relâchez-le immédiatement.

- Vous entendrez un clic. L'injection est maintenant commencée.
- Progressivement, la fenêtre deviendra jaune.



5. Maintenez le stylo contre la peau après avoir relâché le bouton.

- L'injection pourrait durer jusqu'à 20 secondes.



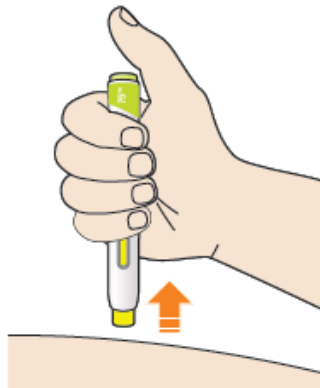
6. Avant de retirer le stylo, vérifiez si la fenêtre est bien jaune.

- Tant que la fenêtre n'est pas entièrement jaune, ne retirez pas le stylo.
- L'injection est terminée; quand la fenêtre est entièrement jaune, vous pourriez entendre un second clic.
- Si la fenêtre ne devient pas entièrement jaune, appelez 1-800-265-7927 pour obtenir de l'aide. Ne vous administrez pas une deuxième dose sans d'abord en parler à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.



7. Éloignez le stylo de la peau.

- Ne pas frotter la peau après l'injection.
- Si vous voyez du sang, presser un tampon d'ouate ou de gaze sur le site d'injection jusqu'à ce qu'il ne saigne plus.



8. Jetez le stylo et le capuchon.

- Ne pas remettre le capuchon bleu en place.
- Tout de suite après l'avoir utilisé, jeter le stylo dans un contenant résistant aux perforations.
- Jeter le contenant du stylo utilisé conformément aux règlements locaux.
- Toujours conserver le contenant hors de la portée des enfants.



PRALUENT (alirocumab) 150 MG EN SOLUTION INJECTABLE DANS UN STYLO INJECTEUR PRÉREMPLI

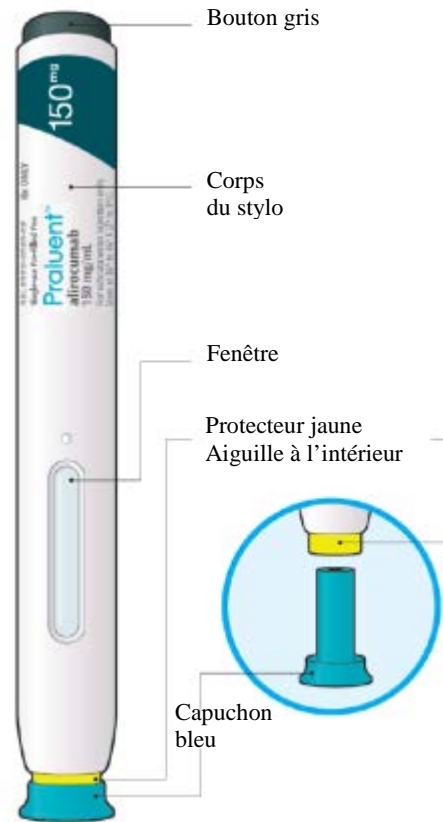
RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

- Ce dispositif est un stylo injecteur jetable à usage unique. Il contient 150 mg de PRALUENT (alirocumab) dans 1 mL.
- Le stylo PRALUENT contient le médicament que votre médecin vous a prescrit.
- Ce médicament s'injecte sous la peau et peut être administré par vous-même ou par quelqu'un d'autre (proche aidant).
- Ce stylo ne peut être utilisé que pour une seule injection et il faut le jeter après l'avoir utilisé.

À faire	À ne pas faire
<ul style="list-style-type: none">• Garder le stylo PRALUENT hors de la portée des enfants.• Lire attentivement le mode d'emploi avant d'utiliser le stylo PRALUENT.• Suivre ce mode d'emploi à chaque utilisation du stylo PRALUENT.• Ranger les stylos inutilisés dans le réfrigérateur à une température variant entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Pour plus de détails sur sa conservation, consultez le dépliant PRALUENT intitulé Renseignements pour les patients sur les médicaments.	<ul style="list-style-type: none">• Ne pas toucher au protecteur jaune.• Ne pas utiliser un stylo endommagé ou qui est tombé.• Ne pas utiliser le stylo s'il n'y a pas de capuchon bleu ou si ce capuchon est mal fixé.• Ne pas réutiliser un stylo.• Ne pas agiter le stylo.• Ne pas congeler le stylo.• Ne pas exposer le stylo à une chaleur extrême.• Ne pas exposer le stylo à la lumière directe du soleil.

Conserver ce dépliant. Pour toute question, demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière ou téléphonez au numéro de Sanofi-Aventis figurant sur le dépliant.

Cette illustration montre toutes les parties du stylo PRALUENT.



Pour usage unique seulement

ÉTAPE A : PRÉPARATION DE L'INJECTION

Avant de commencer, vous aurez besoin du matériel suivant :

- le stylo PRALUENT,
- des lingettes d'alcool
- des tampons d'ouate ou de la gaze
- un contenant résistant aux perforations (voir ÉTAPE B-8)

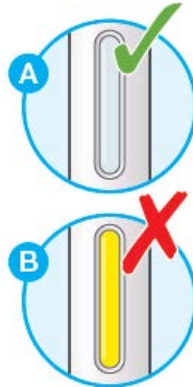
1. Lisez l'étiquette du stylo.

- Vérifiez si vous avez le bon produit et la bonne dose.
- Vérifiez la date d'utilisation : ne pas utiliser si la date est échuée.



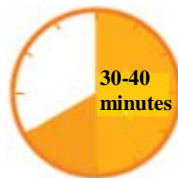
2. Regardez dans la fenêtre.

- Vérifiez si le liquide est limpide, incolore ou jaune pâle et ne contient aucune particule – si ce n'est pas le cas, ne pas utiliser le stylo (voir illustration A)
- Vous pourriez voir une bulle d'air, ce qui est normal.
- Ne pas utiliser si la fenêtre est entièrement jaune (voir illustration B).
- Ne pas utiliser ce médicament si la solution est décolorée ou trouble, ou si elle contient des flocons ou des particules.



3. Laisser le stylo se réchauffer à la température de la pièce pendant 30 à 40 minutes.

- Ceci est important afin d'administrer la dose complète et réduire l'inconfort.
- Sortez PRALUENT du réfrigérateur afin qu'il puisse se réchauffer avant usage.
- Ne pas faire chauffer le stylo : laissez-le se réchauffer de lui-même.
- Utilisez le stylo dès que possible après qu'il se soit réchauffé.
- Ne pas remettre le stylo au réfrigérateur.



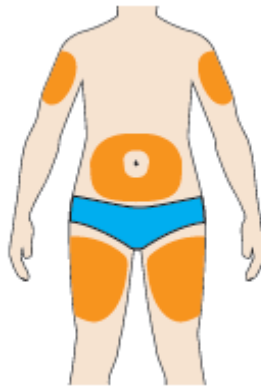
4. Préparez le site d'injection.

- Lavez vos mains à l'eau et au savon, et séchez-les à l'aide d'une serviette.
- Nettoyez la peau au site d'injection avec une lingette d'alcool.
- Vous pouvez faire l'injection dans (voir illustration ci-dessous) :

- la cuisse
- le ventre (sauf dans les 5 cm ou 2 po qui entourent le nombril)
- la partie supérieure du bras
- L'injection peut se faire en position assise ou debout.

Important :

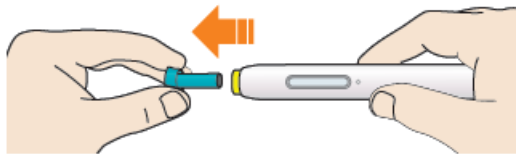
- Changer (alterner) de site d'injection chaque fois que vous vous l'administrez. Si vous devez utiliser le même endroit, assurez-vous qu'il ne s'agit pas du site que vous avez utilisé la dernière fois.
- Ne pas injecter la solution aux endroits où la peau est blessée, sensible, dure, rouge ou chaude. Ne pas injecter PRALUENT aux endroits où les veines, les cicatrices et les vergetures sont visibles.



ÉTAPE B : COMMENT FAIRE L'INJECTION

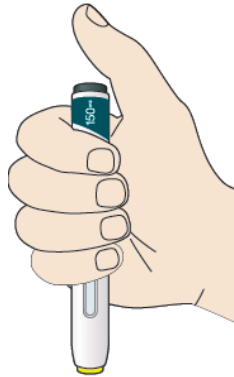
1. Après avoir suivi toutes les directives de l'« ÉTAPE A : PRÉPARATION DE L'INJECTION », retirer le capuchon bleu

- Ne pas retirer le capuchon avant d'être prêt à faire l'injection.
- Ne pas remettre le capuchon bleu en place.



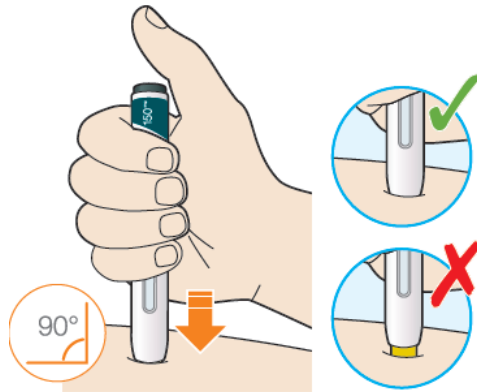
2. Tenez le stylo PRALUENT comme ceci.

- Ne pas toucher au protecteur jaune.
- Assurez-vous de pouvoir voir au travers de la fenêtre.



3. Appuyez le protecteur jaune sur la peau à un angle d'environ 90°.

- Appuyez et tenez fermement le stylo contre la peau jusqu'à ce que vous ne voyiez plus le protecteur jaune. Le stylo ne fonctionnera pas si le protecteur jaune n'est pas complètement abaissé.
- Au besoin, pincez la peau pour vous assurer que le site d'injection est bien délimité.



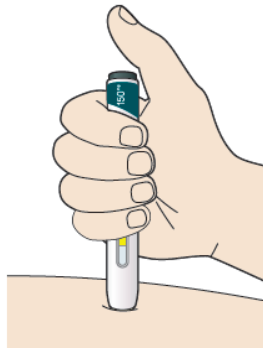
4. Avec votre pouce, appuyez sur le bouton gris et relâchez-le immédiatement.

- Vous entendrez un clic. L'injection est maintenant commencée.
- Progressivement, la fenêtre deviendra jaune.



5. Maintenez le stylo contre la peau après avoir relâché le bouton.

- L'injection pourrait durer jusqu'à 20 secondes.



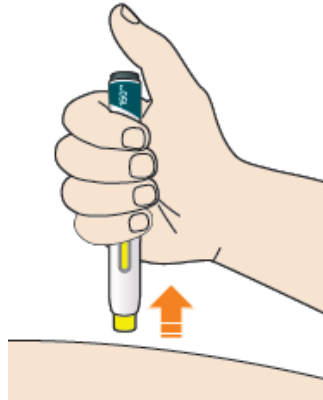
6. Avant de retirer le stylo, vérifiez si la fenêtre est bien jaune.

- Tant que la fenêtre n'est pas entièrement jaune, ne retirez pas le stylo.
- L'injection est terminée; quand la fenêtre est entièrement jaune, vous pourriez entendre un second clic.
- Si la fenêtre ne devient pas entièrement jaune, appelez 1-800-265-7927 pour obtenir de l'aide. Ne vous administrez pas une deuxième dose sans d'abord en parler à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.



7. Éloignez le stylo de la peau.

- Ne pas frotter la peau après l'injection.
- Si vous voyez du sang, presser un tampon d'ouate ou de gaze sur le site d'injection jusqu'à ce qu'il ne saigne plus.



8. Jetez le stylo et le capuchon.

- Ne pas remettre le capuchon bleu en place.
- Tout de suite après l'avoir utilisé, jeter le stylo dans un contenant résistant aux perforations.
- Jeter le contenant du stylo utilisé conformément aux règlements locaux.
- Toujours conserver le contenant hors de la portée des enfants.



PRALUENT (alirocumab) 75 MG EN SOLUTION INJECTABLE DANS UNE SERINGUE PRÉREMPLIE

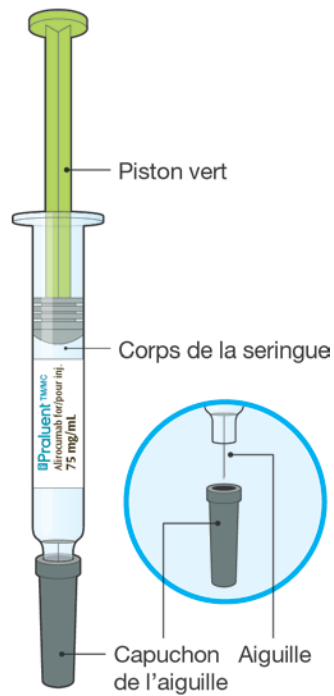
RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

- Ce dispositif est une seringue préremplie à usage unique. Elle contient 75 mg de PRALUENT (alirocumab) dans 1 mL.
- La seringue PRALUENT contient le médicament que votre médecin vous a prescrit.
- Ce médicament s'injecte sous la peau et peut être administré par vous-même ou par quelqu'un d'autre (proche aidant).
- Cette seringue ne peut être utilisée que pour une seule injection et il faut la jeter après usage.

À faire	À ne pas faire
<ul style="list-style-type: none">• Garder les seringues PRALUENT hors de la portée des enfants.• Lire attentivement le mode d'emploi avant d'utiliser la seringue PRALUENT.• Suivre ce mode d'emploi à chaque utilisation de la seringue PRALUENT.• Ranger les seringues inutilisées dans le réfrigérateur à une température variant entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Pour plus de détails sur sa conservation, consultez le dépliant PRALUENT intitulé Renseignements pour les patients sur les médicaments.	<ul style="list-style-type: none">• Ne pas toucher à l'aiguille.• Ne pas utiliser une seringue endommagée ou qui est tombée.• Ne pas utiliser la seringue s'il n'y a pas de capuchon gris ou si le capuchon est mal fixé.• Ne pas réutiliser une seringue.• Ne pas agiter la seringue.• Ne pas congeler la seringue.• Ne pas exposer la seringue à une chaleur extrême.• Ne pas exposer la seringue à la lumière directe du soleil.

Conserver ce dépliant. Pour toute question, demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière ou téléphonez au numéro de Sanofi-Aventis figurant sur le dépliant.

Cette illustration montre toutes les parties la seringue PRALUENT.



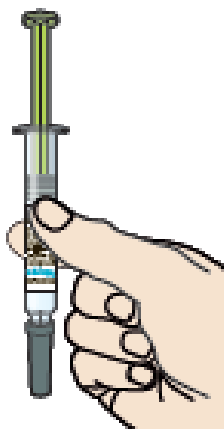
ÉTAPE A : PRÉPARATION DE L'INJECTION

Avant de commencer, vous aurez besoin du matériel suivant :

- la seringue PRALUENT
- des lingettes d'alcool
- des tampons d'ouate ou de la gaze
- un contenant résistant aux perforations (voir ÉTAPE B-6)

1. Avant de commencer

- Retirez la seringue de son emballage en la tenant par le corps.



2. Lisez l'étiquette de la seringue.

- Vérifiez si vous avez le bon produit et la bonne dose (piston vert pour la dose de 75 mg/mL). Vérifiez la date d'utilisation : ne pas utiliser si la date est échu.
- Vérifiez si le liquide est limpide, incolore ou jaune pâle et qu'il ne comporte aucune particule – si ce n'est pas le cas, ne pas utiliser la seringue.
- Vérifiez si la seringue n'a pas été ouverte ou endommagée.

3. Laissez la seringue se réchauffer à la température de la pièce pendant 30 à 40 minutes.

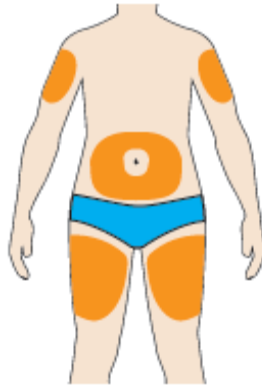
- Ceci est important afin d'administrer la dose complète et réduire l'inconfort.
- Sortez PRALUENT du réfrigérateur afin qu'il puisse se réchauffer avant usage.
- Ne pas faire chauffer la seringue : laissez-la se réchauffer d'elle-même.
- Utiliser la seringue dès que possible après qu'elle se soit réchauffée.
- Ne pas remettre la seringue au réfrigérateur.

4. Préparez le site d'injection.

- Lavez vos mains à l'eau et au savon, et séchez-les à l'aide d'une serviette.
- Nettoyez la peau au site d'injection avec une lingette d'alcool.
- Vous pouvez faire l'injection dans (voir l'illustration ci-dessous) :
 - la cuisse
 - le ventre (sauf dans les 5 cm ou 2 po qui entourent le nombril)
 - la partie supérieure du bras
- L'injection peut se faire en position assise ou debout.

Important :

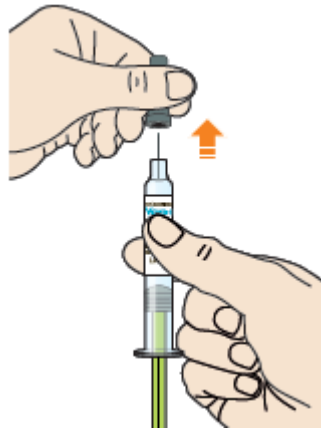
- Changer (alterner) de site d'injection chaque fois que vous vous l'administrez. Si vous devez utiliser le même endroit, assurez-vous qu'il ne s'agit pas du site que vous avez utilisé la dernière fois.
- Ne pas injecter la solution aux endroits où la peau est blessée, sensible, dure, rouge ou chaude. Ne pas injecter PRALUENT aux endroits où les veines, les cicatrices et les vergetures sont visibles.



ÉTAPE B : COMMENT FAIRE L'INJECTION

1. Après avoir suivi toutes les directives de l'« ÉTAPE A : PRÉPARATION DE L'INJECTION », retirer le capuchon de l'aiguille

- Ne pas retirer le capuchon avant d'être prêt à faire l'injection.
- Tenir la seringue par le milieu en orientant l'aiguille à l'opposé de votre corps.
- Garder la main à distance du piston.
- Ne pas tenter d'éliminer des bulles d'air avant de faire l'injection.
- Ne pas remettre le capuchon gris en place.



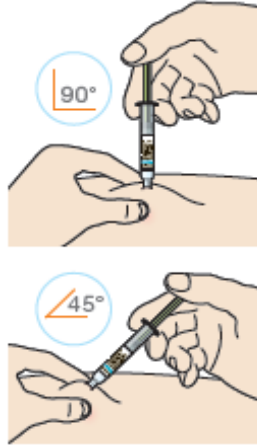
2. Pincez la peau, au besoin.

- Pincer la peau entre le pouce et l'index au site d'injection.
- Ne pas relâcher la peau pendant toute la durée de l'injection.



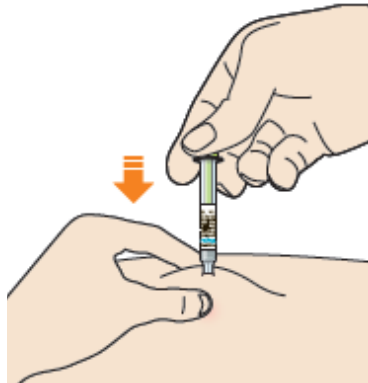
3. Insérez d'un seul coup l'aiguille dans le pli cutané.

- Utilisez un angle de 90° si vous êtes en mesure de pincer 5 cm (2 po) de peau.
- Utilisez un angle de 45° si vous êtes en mesure de ne pincer que 2 cm (1 po) de peau.



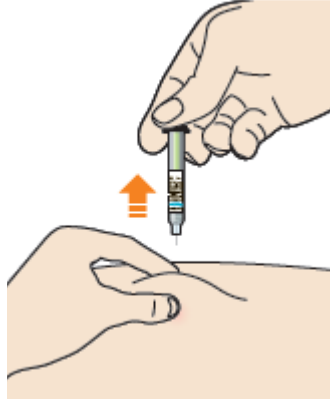
4. Enfoncez le piston.

- Injectez toute la solution en enfonçant le piston lentement et régulièrement jusqu'au bout.



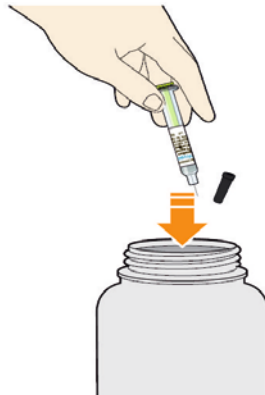
5. Avant de retirer l'aiguille, vérifiez si la seringue est bien vide.

- Ne pas retirer la seringue tant qu'elle n'est pas complètement vide.
- Retirer l'aiguille de la peau avec le même angle qu'au moment de son insertion.
- Ne pas frotter la peau après l'injection.
- Si vous voyez du sang, presser un tampon d'ouate ou de gaze sur le site d'injection jusqu'à ce qu'il ne saigne plus.



6. Jeter la seringue et le capuchon.

- Ne pas essayer de remettre le couvercle gris en place.
- Ne pas réutiliser la seringue.
- Tout de suite après l'avoir utilisée, jeter la seringue dans un contenant résistant aux perforations.
- Jeter le contenant de la seringue utilisée conformément aux règlements locaux.
- Toujours conserver le contenant hors de la portée des enfants.



PRALUENT (alirocumab) 150 MG EN SOLUTION INJECTABLE DANS UNE SERINGUE PRÉREMPLIE

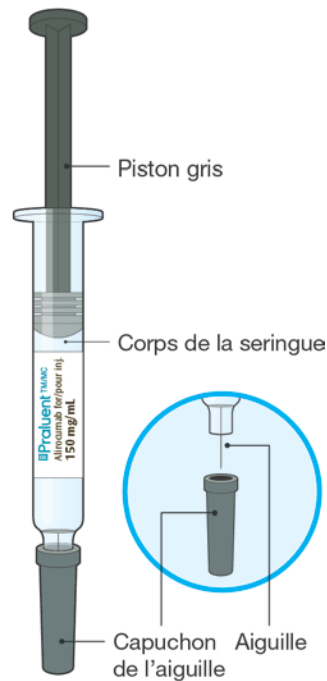
RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

- Ce dispositif est une seringue préremplie à usage unique. Elle contient 150 mg de PRALUENT (alirocumab) dans 1 mL.
- La seringue PRALUENT contient le médicament que votre médecin vous a prescrit.
- Ce médicament s'injecte sous la peau et peut être administré par vous-même ou par quelqu'un d'autre (proche aidant).
- Cette seringue ne peut être utilisée que pour une seule injection et il faut la jeter après usage.

À faire	À ne pas faire
<ul style="list-style-type: none">• Garder les seringues PRALUENT hors de la portée des enfants.• Lire attentivement le mode d'emploi avant d'utiliser la seringue PRALUENT.• Suivre ce mode d'emploi à chaque utilisation de la seringue PRALUENT.• Ranger les seringues inutilisées dans le réfrigérateur à une température variant entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Pour plus de détails sur sa conservation, consultez le dépliant PRALUENT intitulé Renseignements pour les patients sur les médicaments.	<ul style="list-style-type: none">• Ne pas toucher à l'aiguille.• Ne pas utiliser une seringue endommagée ou qui est tombée.• Ne pas utiliser la seringue s'il n'y a pas de capuchon gris ou si le capuchon est mal fixé.• Ne pas réutiliser une seringue.• Ne pas agiter la seringue.• Ne pas congeler la seringue.• Ne pas exposer la seringue à une chaleur extrême.• Ne pas exposer la seringue à la lumière directe du soleil.

Conserver ce dépliant. Pour toute question, demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière ou téléphonez au numéro de Sanofi-Aventis figurant sur le dépliant.

Cette illustration montre toutes les parties la seringue PRALUENT.



ÉTAPE A : PRÉPARATION DE L'INJECTION

Avant de commencer, vous aurez besoin du matériel suivant :

- la seringue PRALUENT
- des lingettes d'alcool
- des tampons d'ouate ou de la gaze
- un contenant résistant aux perforations (voir ÉTAPE B-6)

1. Avant de commencer

- Retirez la seringue de son emballage en la tenant par le corps.

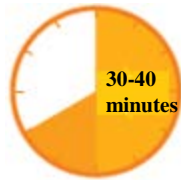


2. Lisez l'étiquette de la seringue.

- Vérifiez si vous avez le bon produit et la bonne dose (piston gris pour la dose de 150 mg/mL). Vérifiez la date d'utilisation : ne pas utiliser si la date est échuë.
- Vérifiez si le liquide est limpide, incolore ou jaune pâle et qu'il ne comporte aucune particule – si ce n'est pas le cas, ne pas utiliser la seringue.
- Vérifiez si la seringue n'a pas été ouverte ou endommagée.

3. Laissez la seringue se réchauffer à la température de la pièce pendant 30 à 40 minutes.

- Ceci est important afin d'administrer la dose complète et réduire l'inconfort.
- Sortez PRALUENT du réfrigérateur afin qu'il puisse se réchauffer avant usage.
- Ne pas faire chauffer la seringue : laissez-la se réchauffer d'elle-même.
- Utiliser la seringue dès que possible après qu'elle se soit réchauffée.
- Ne pas remettre la seringue au réfrigérateur.

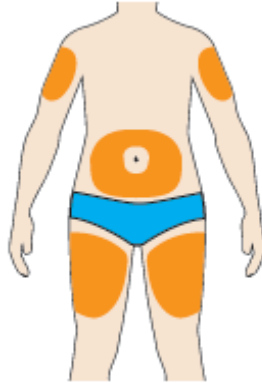


4. Préparez le site d'injection.

- Lavez vos mains à l'eau et au savon, et séchez-les à l'aide d'une serviette.
- Nettoyez la peau au site d'injection avec une lingette d'alcool.
- Vous pouvez faire l'injection dans (voir l'illustration ci-dessous) :
 - la cuisse
 - le ventre (sauf dans les 5 cm ou 2 po qui entourent le nombril)
 - la partie supérieure du bras
- L'injection peut se faire en position assise ou debout.

Important :

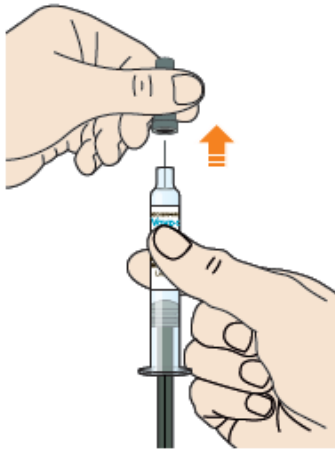
- Changer (alterner) de site d'injection chaque fois que vous vous l'administrez. Si vous devez utiliser le même endroit, assurez-vous qu'il ne s'agit pas du site que vous avez utilisé la dernière fois.
- Ne pas injecter la solution aux endroits où la peau est blessée, sensible, dure, rouge ou chaude. Ne pas injecter PRALUENT aux endroits où les veines, les cicatrices et les vergetures sont visibles.



ÉTAPE B : COMMENT FAIRE L'INJECTION

1. Après avoir suivi toutes les directives de l'« ÉTAPE A : PRÉPARATION DE L'INJECTION », retirer le capuchon de l'aiguille

- Ne pas retirer le capuchon avant d'être prêt à faire l'injection.
- Tenir la seringue par le milieu en orientant l'aiguille à l'opposé de votre corps.
- Garder la main à distance du piston.
- Ne pas tenter d'éliminer des bulles d'air avant de faire l'injection.
- Ne pas remettre le capuchon gris en place.



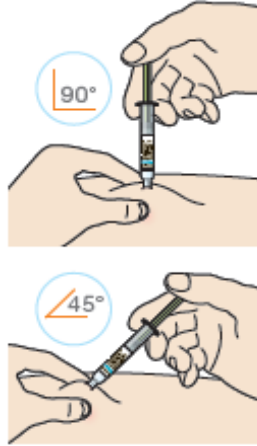
2. Pincez la peau, au besoin.

- Pincer la peau entre le pouce et l'index au site d'injection.
- Ne pas relâcher la peau pendant toute la durée de l'injection.



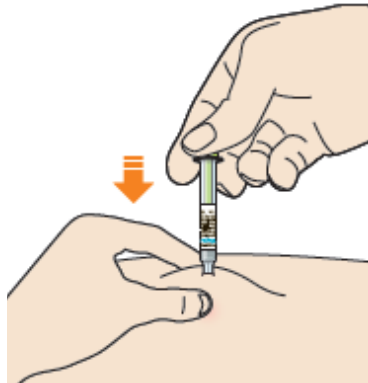
3. Insérez d'un seul coup l'aiguille dans le pli cutané.

- Utilisez un angle de 90° si vous êtes en mesure de pincer 5 cm (2 po) de peau.
- Utilisez un angle de 45° si vous êtes en mesure de ne pincer que 2 cm (1 po) de peau.



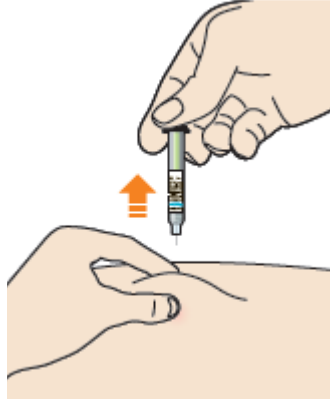
4. Enfoncez le piston.

- Injectez toute la solution en enfonçant le piston lentement et régulièrement jusqu'au bout.



5. Avant de retirer l'aiguille, vérifiez si la seringue est bien vide.

- Ne pas retirer la seringue tant qu'elle n'est pas complètement vide.
- Retirer l'aiguille de la peau avec le même angle qu'au moment de son insertion.
- Ne pas frotter la peau après l'injection.
- Si vous voyez du sang, presser un tampon d'ouate ou de gaze sur le site d'injection jusqu'à ce qu'il ne saigne plus.



6. Jeter la seringue et le capuchon.

- Ne pas essayer de remettre le couvercle gris en place.
- Ne pas réutiliser la seringue.
- Tout de suite après l'avoir utilisée, jeter la seringue dans un contenant résistant aux perforations.
- Jeter le contenant de la seringue utilisée conformément aux règlements locaux.
- Toujours conserver le contenant hors de la portée des enfants.

