MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrPRALUENT®

alirocumab injectable

solution pour injection sous-cutanée à 75 mg dans un stylo prérempli
solution pour injection sous-cutanée à 150 mg dans un stylo prérempli
solution pour injection sous-cutanée à 300 mg dans un stylo prérempli

Inhibiteur de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) produit par la technologie de l'ADN recombinant dans la culture de suspension de cellules d'ovaires de hamster chinois

Code ATC: C10AX14

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest,
Toronto ON,
M2R 3T4

Date de l'approbation initiale :
11 avril 2016

Date de rédaction :
15 mai 2024

version sanofi 9.0 datée du 15 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 263226

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	01/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	05/2024
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	05/2024

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLEAU DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique 5

4.4 Administration 5

4.5 Dose oubliée 6

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 8

7.1.1 Femmes enceintes 8

7.1.2 Allaitement 8

7.1.3 Enfants 9

7.1.4 Personnes âgées 9

8 EFFETS INDÉSIRABLES 9

8.1 Aperçu des effets indésirables 9

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 10

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques 14

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché 15

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 16
9.4 Interactions médicament-médicament 16
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 16
10.1 Mode d'action 16
10.2 Pharmacodynamie 16
10.3 Pharmacocinétique 17
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 19
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 19
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES 20
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES 20
14 ESSAIS CLINIQUES 21
14.1 Essais cliniques par indication 21
14.2 Résultats de l'étude ..... **Error! Bookmark not defined.**
15 MICROBIOLOGIE 42
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 43
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 44
MODE D'EMPLOI 50
Praluent (ALIROCUMAB) 75 mg en solution injectable dans un stylo injecteur prérempli 50
Praluent (ALIROCUMAB) 150 mg en solution injectable dans un stylo injecteur prérempli 57
Praluent (ALIROCUMAB) 300 mg en solution injectable dans un stylo injecteur prérempli 64

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Prévention des événements cardiovasculaires

PRALUENT (alirocumab injectable) est indiqué en association avec une statine à la dose maximale tolérée, avec ou sans autres traitements hypolipémiants, pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire ischémique et d'angine instable nécessitant l'hospitalisation chez les adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire établie.

Hyperlipidémie primaire

PRALUENT (alirocumab injectable) est indiqué pour la réduction du taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL) chez les adultes présentant une hyperlipidémie primaire (hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale) :

- comme traitement d'appoint au régime alimentaire et aux statines, avec ou sans autres traitements hypolipémiants;
- comme traitement d'appoint au régime alimentaire, en monothérapie ou en association avec d'autres agents modifiant les lipides qui ne sont pas des statines, lorsque l'emploi d'une statine est contre-indiqué.

1.1 Enfants

Dans l'ensemble, l'efficacité et l'innocuité de PRALUENT chez ces patients n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Dans des études contrôlées sur l'hypercholestérolémie primaire, 1 158 patients (34,7 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 65 ans, dont 241 patients (7,2 %), de ≥ 75 ans. Dans l'étude sur les effets cardiovasculaires, 2 505 patients (26,5 %) traités par PRALUENT étaient âgés de ≥ 65 ans, dont 493 patients (5,2 %), 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 (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

Praluent est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie de produit.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose 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 la section 14 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.

Populations particulières

Enfants
L'efficacité et l'innocuité de Praluent n'ont pas été établies chez les enfants (voir la section 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants).

Personnes âgées
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 10 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 10 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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques – Obésité).

4.4 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. Afin que la solution atteigne la température ambiante, sortez le stylo de 75 mg ou de 150 mg du réfrigérateur environ 30 à 40 minutes avant l'injection, ou le stylo de 300 mg environ 45 minutes avant l'injection.

Le patient peut s'auto-injecter l'alirocumab, ou un aidant peut administrer l'alirocumab, après avoir reçu des conseils d'un professionnel de la santé sur la bonne technique d'injection sous-cutanée.

Pour administrer la dose de 300 mg, administrez soit une injection de Praluent à 300 mg ou 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.

4.5 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.

5 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.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution dans un stylo prérempli 75 mg/mL 150 mg/mL 300 mg/2 mL	Histidine, sucrose, polysorbate 20, eau pour injection

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.

- 75 mg/mL : Les composants de la seringue sont assemblés dans un stylo prérempli à usage unique avec un capuchon bleu et un bouton d'activation vert clair.
- 150 mg/mL : Les composants de la seringue sont assemblés dans un stylo prérempli à usage unique avec un capuchon bleu et un bouton d'activation gris foncé.
- 300 mg/2 mL : Les composants de la seringue sont assemblés dans un stylo prérempli à usage unique avec un capuchon bleu et aucun bouton d'activation.

Chaque stylo prérempli à usage unique de 1 mL contient 75 ou 150 mg d'alirocumab. Chaque stylo prérempli à usage unique de 2 mL contient 300 mg d'alirocumab.

Chaque stylo prérempli de 75 mg/mL, de 150 mg/mL et de 300 mg/2 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 de 75 ou de 150 mg/mL, est offert en seringues translucides en verre siliconé de 1 mL ou de 2 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 stylos préremplis de 300 mg : 1 ou 3 par boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Hépatique/biliaire/pancréatique

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 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Immunitaire
Des réactions d'hypersensibilité (p. ex., prurit, éruption cutanée, urticaire), y compris des réactions allergiques graves (p. ex., œdèmes de Quincke, réactions d'hypersensibilité nécessitant une hospitalisation, eczéma nummulaire, vascularite d'hypersensibilité) ont été signalées avec le traitement par Praluent (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). En présence de signes ou de symptômes de réactions allergiques graves, le traitement par Praluent doit être interrompu, un traitement approprié selon le niveau de soin doit être instauré, et le patient doit être surveillé jusqu'à ce que les signes et les symptômes soient résolus (voir la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

Rénal

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.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **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 la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

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).

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants

L'efficacité et l'innocuité n'ont pas été établies chez les enfants (voir la section 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants), par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. L'expérience des essais cliniques dans la population pédiatrique est limitée à 8 patients âgés de 9 à 12 ans et à 10 patients âgés de 12 à 17 (≥12-<18) ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HoFH), traités par 75 mg (poids corporel <50 kg) ou 150 mg (poids corporel >50 kg) de Praluent toutes les deux semaines pendant 48 semaines. Aucune donnée n'est disponible chez les patients de moins de 9 ans.

7.1.4 Personnes âgées

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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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.

Au cours de dix études contrôlées de phase III menées auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, les effets indésirables les plus répandus étaient les réactions locales au point d'injection (y compris érythème/rougeur, démangeaisons, enflure, douleur/sensibilité), les signes et symptômes des voies respiratoires supérieures et le 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).

Le profil d'innocuité de Praluent issu de l'étude sur les effets cardiovasculaires (ODYSSEY OUTCOMES) correspondait au profil global d'innocuité décrit lors des études contrôlées de phase III.

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Tableau 2 – Effets indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients traités par Praluent et plus souvent qu'avec le placebo dans le groupe de 10 études contrôlées par placebo sur l'hyperlipidémie

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié*	Placebo (n = 1 276)	Alirocumab (n = 2 476)
Troubles cardiaques		
Angine instable	0,9 %	1,2 %
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 généraux et affections au point d'administration		
Réaction au point d'injection	5,1 %	7,2 %
Œdème périphérique	0,9 %	1,3 %
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 %
Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé		
Contusion	1,3 %	2,1 %
Essais de laboratoire		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	0,7 %	1,1 %
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diabète	1,1 %	1,3 %
Diabète de type 2	0,9 %	1,3 %
Goutte	0,9 %	1,1 %

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié*	Placebo (n = 1 276)	Alirocumab (n = 2 476)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgies	3,4 %	4,2 %
Spasmes musculaires	2,4 %	3,1 %
Douleurs musculosquelettiques	1,6 %	2,1 %
Troubles psychiatriques		
Insomnie	1,3 %	1,4 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	2,3 %	2,5 %
Douleur oropharyngée	0,5 %	1,2 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	0,4 %	1,1 %
Troubles vasculaires		
Hypertension	3,0 %	3,1 %

* Selon la version 17.0 de la terminologie MedDRA

Dans les études contrôlées par l'ézétimibe (COMBO II, MONO et ALTERNATIVE), le profil d'innocuité de l'alirocumab correspondait à son profil d'innocuité dans les études contrôlées par placebo, sans autre effet indésirable signalé.

Tableau 3 – Effets indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients traités par Praluent et plus souvent qu'avec le placebo dans l'étude sur les effets cardiovasculaires (ODYSSEY OUTCOMES)

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié*	Placebo (n = 9 443)	Alirocumab (n = 9 451)
Toute classe	77,1 %	75,8 %
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Vertige	1,3 %	1,4 %
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	1,8 %	2,1 %
Reflux gastro-œsophagien	1,4 %	1,7 %
Douleurs du haut de l'abdomen	1,3 %	1,4 %
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Douleur thoracique non cardiaque	6,8 %	7,0 %
Réaction au point d'injection	1,4 %	2,8 %
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	5,6 %	6,0 %
Sinusite	1,3 %	1,5 %
Infection des voies respiratoires inférieures	1,0 %	1,1 %
Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé		
Contusion	1,7 %	1,8 %
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	5,3 %	5,6 %
Dorsalgie	4,2 %	4,3 %
Arthralgie	3,7 %	3,9 %
Spasmes musculaires	2,1 %	2,3 %
Troubles du système nerveux		
Hypoesthésie	0,9 %	1,0 %
Troubles psychiatriques		
Insomnie	1,3 %	1,5 %
Affections des organes de reproduction et du sein		
Hyperplasie bénigne de la prostate	1,2 %	1,3 %
Dysfonction érectile	0,9 %	1,0 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	1,1 %	1,2 %
Troubles vasculaires		
Hypotension	1,8 %	1,9 %

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié*	Placebo (n = 9 443)	Alirocumab (n = 9 451)

* Selon la version 20.1 de la terminologie MedDRA

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 la section 14 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.

Au cours de l'étude sur les effets cardiovasculaires (ODYSSEY OUTCOMES), les réactions au point d'injection sont aussi survenues plus fréquemment chez les patients traités par l'alirocumab que chez les patients sous placebo (3,8 % pour l'alirocumab par rapport à 2,1 % pour le 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. Voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES pour les résultats de l'étude Fonction neurocognitive (R727-CL-1532).

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 taux d'alanine transaminase (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
Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque d'immunogénicité.

Au cours de l'étude ODYSSEY OUTCOMES, des anticorps anti-médicament (AAM) ont été décelés après l'amorce du traitement chez 5,5 % des patients traités par l'alirocumab à 75 mg ou à 150 mg toutes les 2 semaines (q2sem) comparativement à 1,6 % des patients recevant le placebo. Les AAM ont persisté chez 0,7 % des patients traités par l'alirocumab et chez 0,4 % des patients sous placebo. Des anticorps neutralisants ont été observés chez 0,5 % des patients traités par l'alirocumab et chez < 0,1 % des patients recevant le placebo.

Les titres d'anticorps anti-médicament, y compris d'anticorps neutralisants, étaient faibles et ne semblaient pas avoir de répercussions cliniquement significatives sur l'efficacité ou l'innocuité de l'alirocumab, sauf un taux de réactions au point d'injection plus élevé chez les patients qui présentaient des AAM en cours de traitement que chez les patients qui n'en présentaient pas (7,5 % par rapport à 3,6 %). Les conséquences à long terme de la poursuite du traitement par l'alirocumab en présence d'AAM sont inconnues.

Au cours de dix études contrôlées par placebo ou un agent actif réalisées chez des patients traités par l'alirocumab à 75 mg ou à 150 mg q2sem et d'une étude clinique distincte menée chez des patients traités par l'alirocumab à 75 mg q2sem ou à 300 mg toutes les 4 semaines (dont certains patients chez qui la dose a été modifiée à 150 mg q2sem), la fréquence de détection des AAM et des anticorps neutralisants était comparable à celle observée lors de l'étude ODYSSEY OUTCOMES.

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 les essais sur l'alirocumab, les effets à long terme de très faibles taux soutenus de C-LDL ne sont pas connus.

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

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) :

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

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

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

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 %).

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

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

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

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 %)

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

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

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

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

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 %)

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché

Les réactions indésirables additionnelles suivantes ont été annoncées pendant l'utilisation après la commercialisation de Praluent.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Syndrome grippal

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés
Odème de Quincke

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Aucune étude formelle d'interaction médicament-médicament n'a été réalisée pour l'alirocumab, 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.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions n'ont pas été établies.

9.3 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.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'alirocumab est un anticorps monoclonal entièrement humain (isotype d'immunoglobuline IgG1) qui se lie avec une affinité et une spécificité élevées 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.
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.

10.2 Pharmacodynamie

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.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'alirocumab chez les adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire établie et d'hyperlipidémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale)

Dose unique moyenne	C_{max} (mg/L)	T_{max}[a] (jour)	t½ (jour)	$AUC_{0-\infty}$ (jour*mg/L)	CL/F (L/jour)	Vz/F (L)
75 mg	8.18 ± 2.51 [30.7]	2.96 (1.95 - 7.01)	6.03 ± 1.11 [18.5]	129 ± 35.7 [27.8]	0.627 ± 0.175 [27.9]	5.52 ± 2.15 [39.1]
150 mg	14.6 ±7.95 [54.5]	7.00 (3.00-7.94)	7.64 ± 1.96 [25.7]	293 ±172 [58.6]	0.690 ±0.404 [58.6]	7.76 ±5.63 [72.6]
300 mg	29.9 ± 7.76 [25.9]	5.00 (2.00 - 7.00)	8.81 ± 5.50 [62.4]	678 ± 231 [34.1]	0.512 ± 0.262 [51.2]	5.16 ± 2.38 [46.1]

[a]Médiane (min-max)

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.

Élimination
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 et états pathologiques particuliers

- **Enfants :**
  Le profil pharmacocinétique de l'alirocumab n'a pas été établi chez les enfants (voir la section 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants). Santé Canada n'a pas autorisé l''indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

- **Personnes âgées :**
  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.

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

- **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.

- **Obésité :**
  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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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.

12 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 de 75 mg/mL ou de 150 mg/mL le temps d'atteindre la température de la pièce pendant 30 à 40 minutes avant de les utiliser. Il faut laisser au stylo prérempli de 300 mg/2 mL le temps d'atteindre la température de la pièce pendant 45 minutes avant de l'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 30 jours à 25°C.

Après utilisation, placer le stylo prérempli dans un contenant résistant aux perforations et le 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 (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 ne doit pas être réutilisé et leur montrer comment le jeter de façon sécuritaire après l'avoir utilisé.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

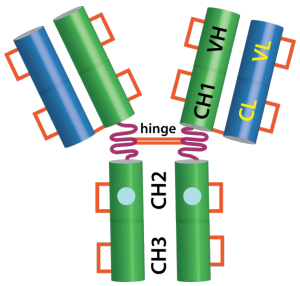
Substance pharmaceutique

Nom propre : Alirocumab
Masse moléculaire : 146 kDas
Propriétés physicochimiques : L'alirocumab est une solution stérile, sans agent de conservation, limpide, incolore à jaune pâle pour injection sous-cutanée

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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.4 Essais cliniques par indication

Prévention des événements cardiovasculaires

Tableau 5 – Résumé de la conception de l'essai et des données démographiques des patients pour la prévention des événements cardiovasculaires

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âges)	Sexe
Étude sur les effets cardiovasculaires					
OUTCOMES	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles visant à évaluer l'effet de l'alirocumab sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients qui ont récemment présenté un syndrome coronarien aigu	En plus d'une statine à la dose quotidienne maximale tolérée ± autre AML* : - Alirocumab à 75 mg q2sem, avec augmentation de la dose à 150 mg q2sem, au besoin[#] - Placebo 5 ans	Alirocumab : 9 462 Placebo : 9 462	Dans l'ensemble : 58,6 ans (39-92) Alirocumab : 58,5 ans (40-90) Placebo : 58,6 ans (39-92)	Dans l'ensemble : H : 74,8 % F : 25,1 % Alirocumab : H : 74,7 % F : 25,3 % Placebo : H : 74,9 % F : 25,1 %

[#] L'augmentation de la dose d'alirocumab à 150 mg toutes les 2 semaines a eu lieu au mois 2 chez les patients ayant un taux de C-LDL ≥ 1,29 mmol/L (50 mg/dL)

* AML : agent modifiant les lipides

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'étude sur les effets cardiovasculaires (ODYSSEY OUTCOMES) était une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo et axée sur les événements au cours de laquelle 18 924 adultes (9 462 dans le groupe alirocumab; 9 462 dans le groupe placebo) ont fait l'objet d'un suivi pendant une durée médiane de 33 mois (de 24 mois à 5 ans). Les patients avaient présenté un syndrome coronarien aigu (SCA) dans les 4 à 52 semaines précédant la répartition aléatoire et ont reçu un traitement énergique par une statine (c.-à-d. atorvastatine à 40 ou à 80 mg ou rosuvastatine à 20 ou à 40 mg, ou encore à leur dose maximale tolérée) avec ou sans autre agent modifiant les lipides (AML).

Tous les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit Praluent à 75 mg une fois toutes les deux semaines (q2sem) soit un placebo à la même fréquence. Au mois 2, lorsqu'il était nécessaire de diminuer davantage le taux de C-LDL en fonction d'un critère prédéterminé de C-LDL (≥ 1,29 mmol/L), Praluent était ajusté à 150 mg q2sem. Chez les patients qui prenaient la dose ajustée de 150 mg q2sem et dont le taux de C-LDL était inférieur à 0,65 mmol/L lors de deux dosages consécutifs, la dose a été diminuée à 75 mg q2sem. Les patients qui recevaient la dose de 75 mg q2sem

et qui ont présenté un taux de C-LDL inférieur à 0,39 mmol/L lors de deux dosages consécutifs sont passés à l'insu au groupe placebo. En tout, 2 615 (27,7 %) patients qui recevaient Praluent ont dû subir un ajustement de la dose, qui est passée à 150 mg q2sem; celle-ci a par la suite été abaissée à 75 mg q2sem chez 805 (30,8 %) patients. Dans l'ensemble, 730 (7,7 %) patients traités par Praluent sont passés au placebo. Au total, 99,5 % des patients ont fait l'objet d'un suivi de la survie jusqu'à la fin de l'étude.

Le critère primaire d'efficacité était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première apparition d'un des événements cliniques suivants, selon le comité d'évaluation des événements cliniques : décès causé par une maladie coronarienne (y compris « cause du décès indéterminée »), tout infarctus du myocarde (IM) non mortel, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique mortel ou non (y compris « AVC sans autre précision ») et angine instable nécessitant l'hospitalisation. L'analyse finale était prévue au moment où 1 613 événements seraient survenus ou 24 mois après la dernière date de répartition aléatoire (excluant la Chine), selon la dernière éventualité.

Le SCA de référence était un infarctus du myocarde chez 83,2 % des patients (infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI] chez 34,6 % et infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [NSTEMI] chez 48,6 %) ou un épisode d'angine instable chez 16,8 % des patients. Avant que se produise le SCA de référence, 19,2 % des patients avaient déjà subi un infarctus du myocarde et 22,7 %, une revascularisation coronarienne (pontage aortocoronarien/intervention coronarienne percutanée). Au moment de la répartition aléatoire, la majorité des patients (88,8 %) recevait un traitement intensif par une statine avec ou sans autre agent modifiant les lipides. Au début de l'étude, le taux moyen de C-LDL était de 2,39 mmol/L, et 28,8 % des patients au total étaient atteints de diabète.

Praluent a réduit de façon significative le risque associé au critère primaire composé, soit le temps écoulé avant un décès causé par une maladie coronarienne, un IM non mortel, un AVC ischémique mortel ou non ou un épisode d'angine instable nécessitant l'hospitalisation (p =0,0003) (voir Tableau 6).

Tableau 6 – Efficacité de Praluent chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie (population en intention de traiter)

Critère	Nombre de patients ayant présenté un événement n (%)		Rapport des risques instantanés[a] (IC à 95 %)	Valeur p[b]
	Placebo n = 9 462	Praluent n = 9 462		
Critère primaire composé[c]	1 052 (11,1)	903 (9,5)	0,85 (0,78, 0,93)	0,0003
Décès causé par une maladie coronarienne	222 (2,3)	205 (2,2)	0,92 (0,76, 1,11)	
Infarctus du myocarde[d]	722 (7,6)	626 (6,6)	0,86 (0,77, 0,96)	
Accident vasculaire cérébral ischémique[d]	152 (1,6)	111 (1,2)	0,73 (0,57, 0,93)	
Angine instable nécessitant l'hospitalisation[d]	60 (0,6)	37 (0,4)	0,61 (0,41, 0,92)	
Mortalité toutes causes confondues[e]	392 (4,1)	334 (3,5)	0,85 (0,73, 0,98)	

[a] Modèle des risques proportionnels de Cox dans lequel le traitement était un facteur et comportant une stratification en fonction de la région géographique

[b] Test logarithmique par rangs bilatéral avec stratification en fonction de la région géographique

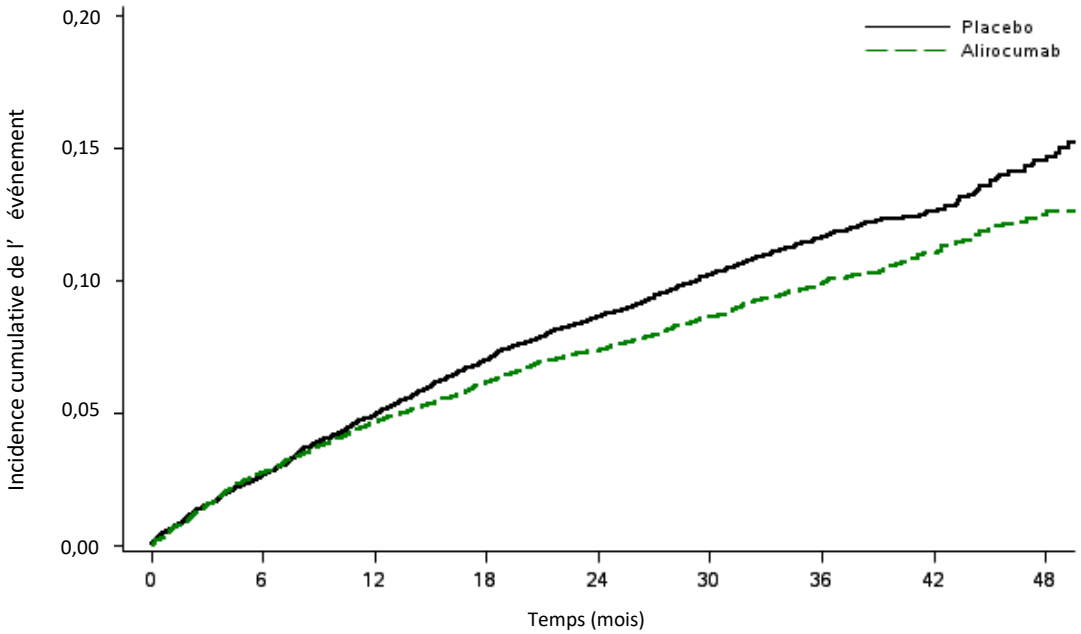
[c] MACE (*Major Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events*) définit comme suit : décès causé par une maladie coronarienne, infarctus du myocarde (IM) non mortel, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique mortel ou non ou encore angine instable nécessitant l'hospitalisation

[d] Analyse statistique réalisée sans hiérarchisation; les résultats ne sont pas considérés comme significatifs sur le plan statistique

[e] Non significatifs sur le plan statistique selon la méthode prédéterminée visant à neutraliser l'erreur de type I

L'incidence cumulative du critère primaire au fil du temps établi d'après les valeurs estimées par la méthode de Kaplan-Meier dans l'ensemble de la population de patients est présentée à la Figure 2.

Figure 2 – Événements cardiovasculaires athéroscléreux majeurs : incidence cumulative sur 4 ans dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES



Nombre à risque

Placebo	9 462	9 172	8 802	8 390	8 198	5 558	3 471	1 794	629
Alirocumab	9 462	9 178	8 843	8 500	8 343	5 687	3 574	1 856	653

Hyperlipidémie primaire

Tableau 7 – Résumé de la conception de l'essai et des données démographiques des patients atteints d'hyperlipidémie primaire

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âges)	Sexe
Études contrôlées 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 Placebo : 788	Dans l'ensemble : 60,5 ans (18-89) Alirocumab : 60,4 ans (18-89) Placebo : 60,6 ans (19-87)	Dans l'ensemble : H : 62,2 % F : 37,8 % Alirocumab : H : 63,3 % F : 36,7 % Placebo : H : 60,2 % F : 39,8 %
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 ± 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 52 semaines	Alirocumab : 209 Placebo : 107	Dans l'ensemble : 63 ans (39-87) Alirocumab : 63 ans (40-87) Placebo : 64 ans (39-83)	Dans l'ensemble : H : 65,8 % F : 34,2 % Alirocumab : H : 62,7 % F : 37,3 % Placebo : H : 72 % F : 28 %
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 Placebo : 163	Dans l'ensemble : 51,9 ans (20-87) Alirocumab : 52,1 ans (20-87) Placebo : 51,7 ans (21-78)	Dans l'ensemble : H : 56,4 % F : 43,6 % Alirocumab : H : 55,7 % F : 44,3 % Placebo : H : 57,7 % F : 42,3 %

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âges)	Sexe
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 stable maximale tolérée de statine ± 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 Placebo : 82	Dans l'ensemble : 53,2 ans (22-85) Alirocumab : 53,2 ans (22-85) Placebo : 53,2 ans (23-84)	Dans l'ensemble : H : 52,6 % F : 47,4 % Alirocumab : H : 51,5 % F : 48,5 % Placebo : H : 54,9 % F : 45,1 %
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 Placebo : 35	Dans l'ensemble : 50,6 ans (18-80) Alirocumab : 46,8 ans (18-80) Placebo : 52,1 ans (25-69)	Dans l'ensemble : H : 53,3 % F : 46,7 % Alirocumab : H : 48,6 % F : 51,4 % Placebo : H : 62,9 % F : 37,1 %
CHOICE I	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'alirocumab administré q4sem chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire	Patients recevant ou non un traitement concomitant par une statine : - Alirocumab à 300 mg q4sem, avec augmentation de la dose à 150 mg q2sem, au besoin[ç] - Alirocumab à 75 mg q2sem, avec augmentation de la dose à	Alirocumab à 300 mg q4sem : 458 Alirocumab à 75 mg q2sem : 115 Placebo : 230	Dans l'ensemble : 60,8 ans (21-88) Alirocumab à 300 mg q4sem : 60,9 ans (21-88) Alirocumab à 75 mg q2sem : 60,2 ans (31-83) Placebo : 60,9 ans (31-86)	Dans l'ensemble : H : 57,5 % F : 42,5 % Alirocumab à 300 mg q4sem : H : 55,9 % F : 44,1 % Alirocumab à 75 mg q2sem : H : 56,5 % F : 43,5 % Placebo : H : 61,3 % F : 38,7 %

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âges)	Sexe
		150 mg q2sem, au besoin[ç] - Placebo 48 semaines			
R727-CL-1532	À répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo visant à évaluer les effets de l'alirocumab sur la fonction neurocognitive des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou non familiale et un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé	- Alirocumab à 75 mg q2sem, avec augmentation de la dose à 150 mg q2sem au besoin - Placebo 96 semaines	Alirocumab : 1087 Placebo : 1084	Dans l'ensemble : 62.6 ans (40-85) Alirocumab : 62.6 ans (40-85) Placebo : 62.7 ans (40-85)	Dans l'ensemble : H : 58.2% F : 41.8% Alirocumab: H : 58.8% F : 41.2% Placebo : H : 57.7% F : 42.3%
Études contrôlées par l'ézétimibe					
COMBO II	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée 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	En plus d'une statine à la dose quotidienne maximale tolérée : - 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	Alirocumab : 479 Ézétimibe : 241	Dans l'ensemble : 61,6 ans (29-88) Alirocumab : 61,7 ans (30-88) Ézétimibe : 61,3 ans (29-84)	Dans l'ensemble : H : 73,6 % F : 26,4 % Alirocumab : H : 75,2 % F : 24,8 % Ézétimibe : H : 70,5 % F : 29,5 %
ALTERNATIVE	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par l'ézétimibe auprès de patients présentant un risque cardiovasculaire modéré ou élevé et une intolérance documentée aux statines en raison de	En plus d'un AML* stable (autre qu'une statine et l'ézétimibe) : - Alirocumab à 75 mg q2sem, avec augmentation de la dose à 150 mg q2sem, au besoin[¥]	Alirocumab : 126 Ézétimibe : 125 Atorvastatine : 63	Dans l'ensemble : 63,4 ans (31-88) Alirocumab : 64,1 ans (39-85) Ézétimibe : 62,8 ans (31-83) Atorvastatin	Dans l'ensemble : H : 54,8 % F : 45,2 % Alirocumab : H : 55,6 % F : 44,4 % Ézétimibe : H : 53,6 % F : 46,4 % Atorvastatine

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche d'âges)	Sexe
	symptômes musculosquelettiques	- Ézétimibe à 10 mg 1 f.p.j.[£] - Atorvastatine à 20 mg 1 f.p.j.[£] 24 semaines		e : 63,4 ans (42-88)	: H : 55,6 % F : 44,4 %
MONO	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par l'ézétimibe auprès de patients présentant un risque cardiovasculaire modéré, qui ne prennent pas de statines ni d'autres agents modifiant les lipides et dont le taux de C-LDL se situe entre 2,59 et 4,91 mmol/L (100 et 190 mg/dL)	- Alirocumab à 75 mg q2sem, avec augmentation de la dose à 150 mg q2sem, au besoin[§] - Ézétimibe à 10 mg 1 f.p.j.[£] 24 semaines	Alirocumab : 52 Ézétimibe : 51	Dans l'ensemble : 60,2 ans (45-72) Alirocumab : 60,8 ans (49-72) Ézétimibe : 59,6 ans (45-69)	Dans l'ensemble : H : 53,4 % F : 46,6 % Alirocumab : H : 53,8 % F : 46,2 % Ézétimibe : H : 52,9 % F : 47,1 %

[#] L'augmentation de la dose d'alirocumab à 150 mg toutes les 2 semaines a eu lieu au mois 2 chez les patients ayant un taux de C-LDL ≥ 1,29 mmol/L (50 mg/dL)
* AML : agent modifiant les lipides
[§] L'augmentation de la dose d'alirocumab à 150 mg toutes les 2 semaines a eu lieu à la semaine 12 chez les patients ayant un taux de C-LDL ≥ 1,81 mmol/L (70 mg/dL)
[c] L'augmentation de la dose d'alirocumab à 150 mg toutes les 2 semaines a eu lieu à la semaine 12 lorsqu'il était nécessaire de diminuer davantage le taux de C-LDL en fonction d'un critère prédéterminé de C-LDL
[¥] L'augmentation de la dose d'alirocumab à 150 mg toutes les 2 semaines a eu lieu à la semaine 12 chez les patients ayant un taux de C-LDL ≥ 1,81 mmol/L (70 mg/dL) ou de 2,59 mmol/L (100 mg/dL) selon leur degré de risque cardiovasculaire
[£] 1 f.p.j. : une fois par jour
** HF hétérozygote : hypercholestérolémie familiale hétérozygote
[±] non HF : hypercholestérolémie non familiale

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

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 24e 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.

L'efficacité de Praluent a également été évaluée dans trois études contrôlées par l'ézétimibe (COMBO II, ALTERNATIVE et MONO) au cours desquelles le médicament a été administré à raison d'une dose initiale de 75 mg q2sem, qui a été augmentée à 150 mg q2sem à la semaine 12 en fonction de certains critères. Le critère primaire d'efficacité y a été mesuré à la semaine 24 (variation moyenne en pourcentage du C-LDL par rapport au début de l'étude).

Une autre étude contrôlée par placebo et à double insu d'une durée de 48 semaines (CHOICE I) a été menée auprès de 547 patients traités par une statine à la dose maximale tolérée qui ont reçu Praluent à 300 mg toutes les 4 semaines (q4sem) ou à 75 mg toutes les 2 semaines (q2sem) ou encore un placebo. Dans les groupes Praluent, la dose pouvait être ajustée à 150 mg q2sem à la semaine 12 en fonction de certains critères. Les critères d'efficacité primaires ont été évalués à la semaine 24 et des semaines 21 à 24 (variation moyenne en pourcentage du C-LDL par rapport au début de l'étude).

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 8 et Figure 3).

Tableau 8 – 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

Légende :
LDL-C : Cholestérol à lipoprotéines de faible densité
Total-C : Cholestérol total
C-non HDL : Cholestérol non à lipoprotéines de haute densité
Apo B : Apolipoprotéine B-100

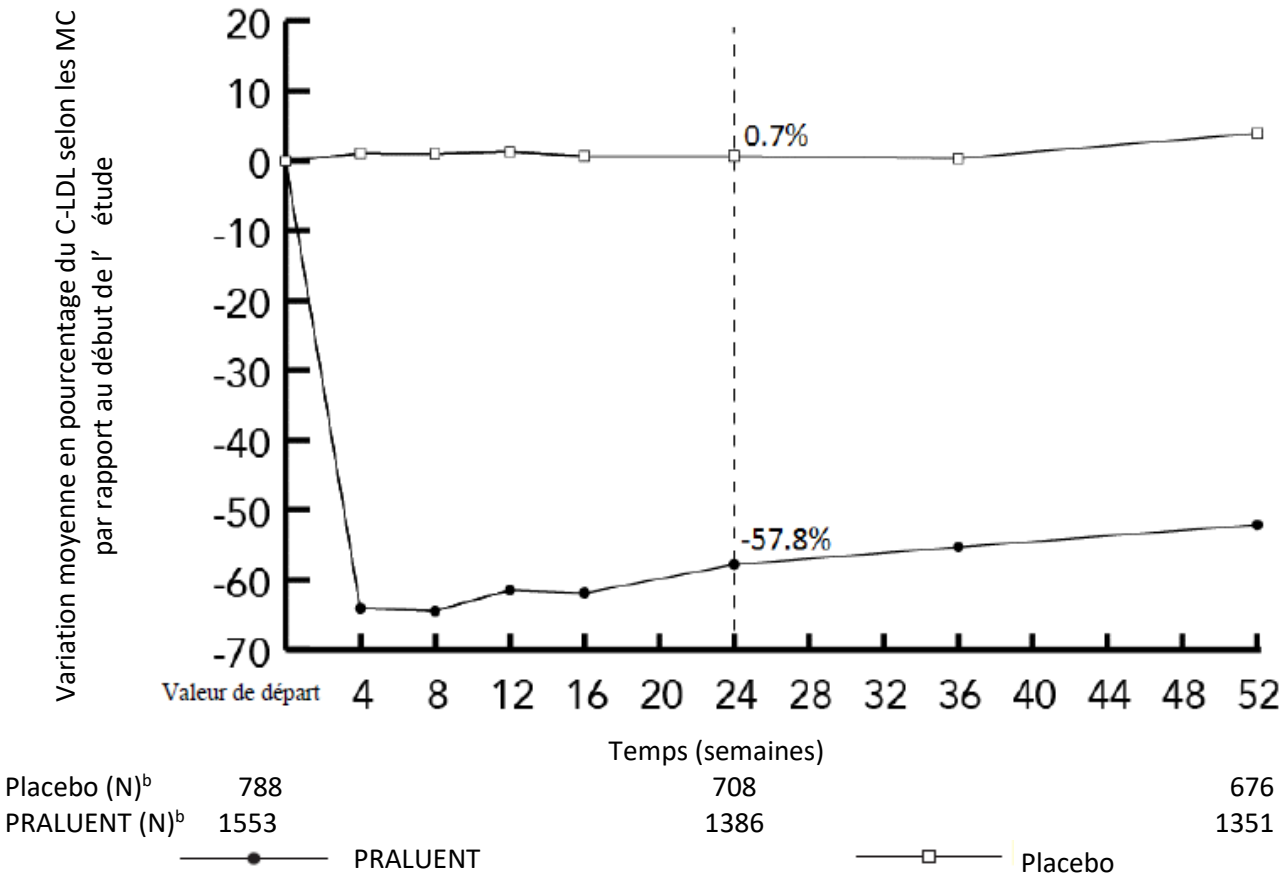
[a] La différence est Praluent moins placebo

[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 du C-LDL du début de l'étude à la semaine 52 dans l'étude LONG TERM[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
[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 ≥ 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 9).

Tableau 9 – 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

Légende :
LDL-C : Cholestérol à lipoprotéines de faible densité
Total-C : Cholestérol total
C-non HDL : Cholestérol non à lipoprotéines de haute densité
Apo B : Apolipoprotéine B-100

[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 ≥ 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 (144,6 mg/dL) dans l'étude FH I et de 3,48 mmoL/dL (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 9et Figure 4). 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 10 et Figure 5).

Tableau 10 – 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]

	FH I				FH II			
Groupe de traitement	**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

Légende :
LDL-C : Cholestérol à lipoprotéines de faible densité
Total-C : Cholestérol total
C-non HDL : Cholestérol non à lipoprotéines de haute densité
Apo B : Apolipoprotéine B-100

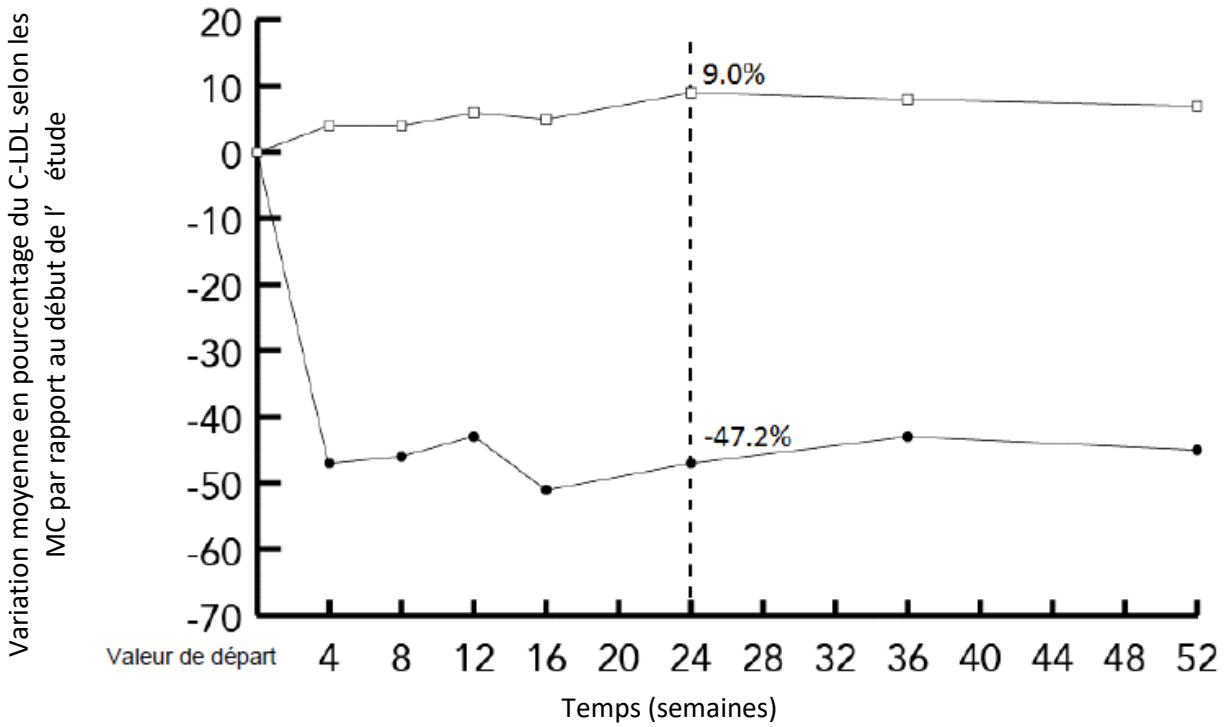
[a] La différence est Praluent moins placebo

[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.

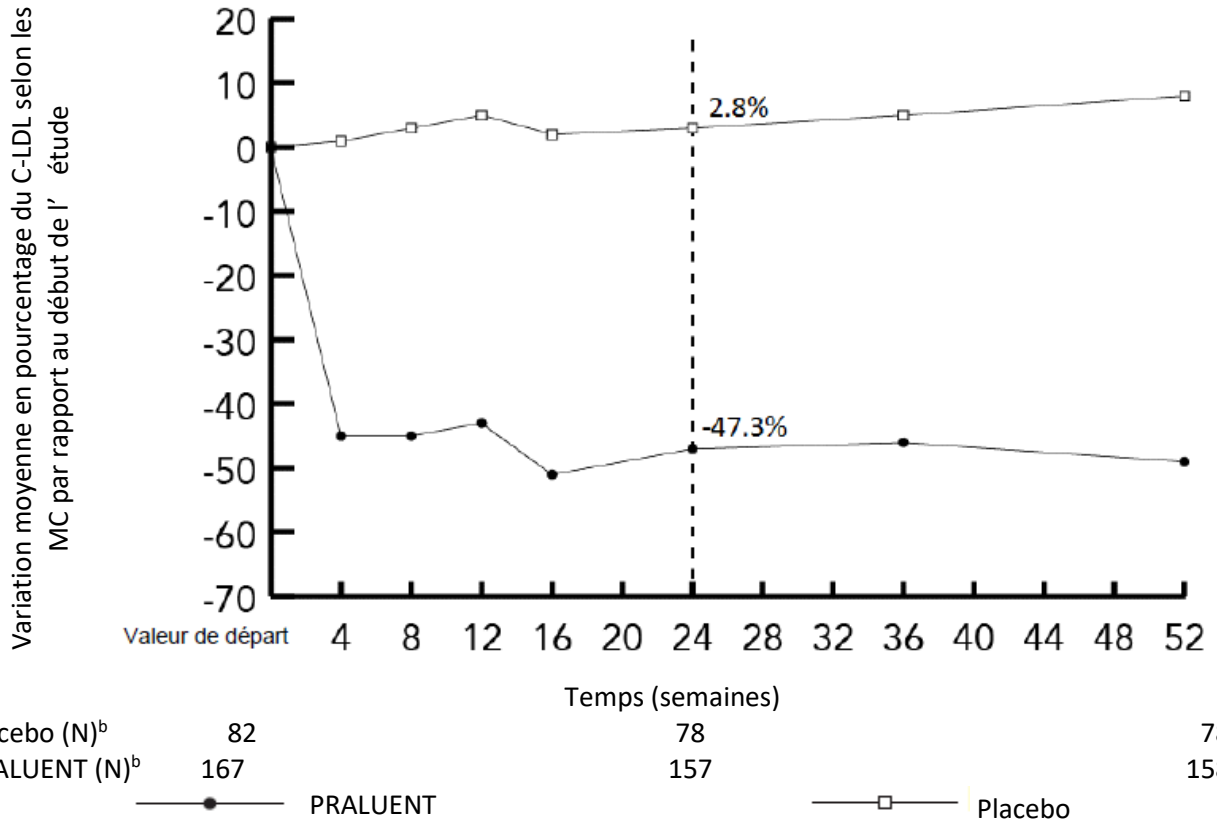
Figure 4 – Variation moyenne en pourcentage dans le C-LDL du début de l'étude à la semaine 52 dans l'étude FH I[a]



[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

[b] Nombre de patients avec données observées

Figure 5 – Variation moyenne en pourcentage dans le C-LDL du début de l'étude à la semaine 52 dans l'étude FH II[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

[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 ≥ 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 11).

Tableau 11 – 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

Légende :
LDL-C : Cholestérol à lipoprotéines de faible densité
Total-C : Cholestérol total
C-non HDL : Cholestérol non à lipoprotéines de haute densité
Apo B : Apolipoprotéine B-100
[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.

CHOICE I

CHOICE I était un essai contrôlé par placebo de 48 semaines, mené à double insu dans le cadre duquel 458 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un schéma posologique de Praluent à 300 mg toutes les 4 semaines (q4sem), 115 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Praluent à 75 mg toutes les 2 semaines (q2sem) et 230 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un

placebo. L'ensemble des 803 patients présentaient une hypercholestérolémie et recevaient un traitement concomitant par une statine (68,1 %) ou un autre agent modifiant les lipides (39,8 %). Le critère primaire d'efficacité a été mesuré à la 24e semaine (variation moyenne en pourcentage du C-LDL par rapport au début de l'étude). À la 12e 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 61 ans (variant de 21 à 88 ans), 42 % étaient des femmes, 87 % étaient de race blanche, 11 % étaient de race noire et 3 % étaient hispaniques ou latino-américains. Dans l'ensemble, 64 % des patients présentaient une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse; 27 % des patients étaient atteints de diabète de type 2 au début de l'étude. 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 12 % parmi ceux traités par Praluent à 300 mg q4sem, de 14 % parmi ceux traités par Praluent à 75 mg q2sem et de 15 % parmi ceux recevant le placebo.

Dans la cohorte de patients recevant un traitement de fond par une statine, le taux moyen de C-LDL au début de l'étude était de 2,92 mmol/L.

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 %).

Dans la cohorte de patients qui n'était pas traités par une statine en concomitance, le taux moyen de C-LDL au début de l'étude s'établissait à 3,67 mmol/L (142 mg/dL).

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 -48 % (IC à 97,5 % : -56 %, -39 %; 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 -45 % (IC à 97,5 % : -57 %, -34 %; valeur p : < 0,0001).

Dans le sous-groupe de patients déjà atteints de diabète de type 2, la réduction en pourcentage du C-LDL correspondait à celle observée dans la population globale.

Fonction neurocognitive (R727-CL-1532)

Les effets du Praluent sur les critères de la fonction neurocognitive chez des patients âgés de 40 à 85 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) ou d'hypercholestérolémie non familiale, à risque cardiovasculaire élevé ou très élevé, qui ne présentaient pas de troubles cognitifs ni de démence ont été évalués après 96 semaines de traitement (1,8 an) dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo de 96 semaines. Presque tous les patients (> 91,3 %) 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.

La fonction neurocognitive a été évaluée à l'aide de la batterie automatisée de tests

neuropsychologiques de Cambridge (CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery). Au total, 2171 patients ont été répartis aléatoirement : 1087 patients ont reçu l'alirocumab à 75 mg et/ou à 150 mg toutes les 2 semaines, et 1084 patients ont reçu le placebo. La majorité des patients de chaque groupe (80 %) a terminé la période de traitement à double insu de 96 semaines.

Au cours des 96 semaines de traitement, aucun effet de l'alirocumab sur la fonction neurocognitive n'a été observé. La proportion de patients des groupes alirocumab ayant présenté des troubles neurocognitifs était faible (1,3 %) et comparable à celle des patients du groupe placebo (1,7 %).

Étude COMBO II

L'étude COMBO II était une étude multicentrique 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 ≥ 1,81 mmol/L (70 mg/dL); cette augmentation a été réalisée chez 82 (18 %) des 446 patients traités par Praluent pendant au moins 12 semaines.

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; 30,7 % des patients étaient atteints de diabète de type 2 au début de l'étude. Le taux moyen initial 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).

Dans le sous-groupe de patients déjà atteints de diabète de type 2, la réduction en pourcentage du C-LDL correspondait à celle observée dans la population globale.

Étude ALTERNATIVE

L'étude ALTERNATIVE était une étude multicentrique, à double insu et contrôlée par l'ézétimibe menée auprès de patients chez qui l'utilisation d'une statine à la dose quotidienne maximale tolérée était contre-indiquée en raison de symptômes musculosquelettiques. Après répartition aléatoire, 126 patients ont reçu Praluent à 75 mg q2sem/150 mg q2sem et 125, l'ézétimibe à 10 mg/jour. À la semaine 12, lorsqu'il était nécessaire de diminuer davantage le taux de C-LDL en fonction d'un critère prédéterminé de C-LDL, la dose de Praluent a été augmentée à 150 mg q2sem pour la durée restante

de l'essai. Cette augmentation a été réalisée chez 54 (50 %) des 109 patients traités par Praluent pendant au moins 12 semaines.

Un traitement concomitant par un agent modifiant les lipides autre qu'une statine qui n'est pas l'ézétimibe était administré chez 48,7 % des patients. L'âge moyen était de 63 ans (de 31 à 88 ans), 45 % étaient des femmes, 94 % étaient de race blanche, 4 % étaient de race noire et 2 % étaient hispaniques ou latino-américains; 23,9 % des patients étaient atteints de diabète de type 2 au début de l'étude. Le taux moyen initial de C-LDL était de 4,9 mmol/L (191 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 24 % parmi ceux traités par Praluent et de 33 % parmi ceux recevant l'ézétimibe.

À la semaine 24, la variation moyenne en pourcentage du C-LDL par rapport au début de l'étude était de -44 % avec Praluent et de -13 % avec l'ézétimibe, et la différence de variation moyenne en pourcentage du C-LDL entre Praluent et l'ézétimibe s'établissait à -30 % (IC à 95 % : -37 %, -24 %; valeur p : < 0,0001).

Dans le sous-groupe de patients déjà atteints de diabète de type 2, la réduction en pourcentage du C-LDL correspondait à celle observée dans la population globale.

Étude MONO
MONO était une étude multicentrique, contrôlée par l'ézétimibe et menée à double insu auprès de patients présentant un risque cardiovasculaire modéré qui ne prenaient pas de statines ni d'autres agents modifiant les lipides et dont le taux de C-LDL au début de l'étude se situait entre 2,59 et 4,9 mmol/L (100 mg/dL et 190 mg/dL). Après répartition aléatoire, 52 patients ont reçu Praluent à 75 mg q2sem et 51, l'ézétimibe à 10 mg/jour. À la semaine 12, lorsqu'il était nécessaire de diminuer davantage le taux de C-LDL en fonction d'un critère prédéterminé de C-LDL, la dose de Praluent a été augmentée à 150 mg q2sem pour la durée restante de l'essai. Cette augmentation a été réalisée chez 14 (30 %) des 46 patients traités par Praluent pendant au moins 12 semaines.

L'âge moyen était de 61 ans (de 49 à 72 ans), 46 % étaient des femmes, 89 % étaient de race blanche et 12 % étaient de race noire. Le taux moyen de C-LDL au début de l'étude était de 141 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 15 % parmi ceux traités par Praluent et de 14 % parmi ceux recevant l'ézétimibe.

À la semaine 24, la variation moyenne en pourcentage du C-LDL par rapport au début de l'étude était de -45 % avec Praluent et de -14 % avec l'ézétimibe, et la différence de variation moyenne en pourcentage du C-LDL entre Praluent et l'ézétimibe s'établissait à -31 % (IC à 95 % : -40 %, -22 %; valeur p : < 0,0001).

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

[Pr]PRALUENT®

alirocumab injectable

solution pour injection sous-cutanée

75 mg, 150 mg, et 300 mg

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 pour :

- réduire le risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de certains types d'interventions cardiaques (permettant de rétablir la circulation du sang dans le cœur) chez les adultes atteints de maladies cardiovasculaires.
- réduire le taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL) chez les adultes présentant un taux élevé de cholestérol (hypercholestérolémie familiale hétérozygote et non familiale).

Praluent peut être utilisé conjointement à des modifications des habitudes de vie, seul ou avec d'autres médicaments (comme les statines ou l'ézétimibe), pour traiter les patients dont le taux de cholestérol est élevé. Vous devez continuer de suivre votre régime alimentaire visant à abaisser votre taux de cholestérol tout en prenant Praluent.

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 médicinal : alirocumab
Ingrédients non médicinaux : histidine, polysorbate 20, sucrose et eau pour injection

Praluent est offert sous la forme posologique suivante :

- Stylo injecteur prérempli

Ne prenez pas Praluent si :

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

Afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation de Praluent, mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé avant de prendre ce médicament, 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 :

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies 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 pour vous assurer que vous avez le bon produit et la bonne dose de Praluent.

Afin que la solution atteigne la température ambiante, sortez le stylo de 75 mg ou de 150 mg du réfrigérateur environ 30 à 40 minutes avant l'injection, ou le stylo de 300 mg environ 45 minutes avant l'injection.

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). Votre fournisseur de soins de santé vous prescrira la dose qui sera la plus appropriée 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
Avant d'utiliser le stylo injecteur prérempli 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 comme l'indique le « mode d'emploi ».

Dose habituelle :
Praluent est offert en formats de 75 mg, de 150 mg, ou de 300 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 soit une injection de 300 mg, ou deux injections de 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 pouvant être graves et nécessiter un traitement dans un hôpital. 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, des lèvres, de la gorge, ou de la langue, 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
- Vascularite 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.

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- téléphonant sans frais : 1-866-234-2345.

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. Ne pas congeler.

Garder le stylo injecteur prérempli dans son emballage extérieur pour les garder 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, Praluent doit être administré dès que possible. À l'extérieur du réfrigérateur, pour réchauffer le stylo injecteur, 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 30 jours.

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 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 (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant à l'adresse, www.sanofi.com/fr/canada, 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 : 15 mai 2024

MODE D'EMPLOI

Praluent (ALIROCUMAB) 75 mg en solution injectable dans un stylo injecteur prérempli

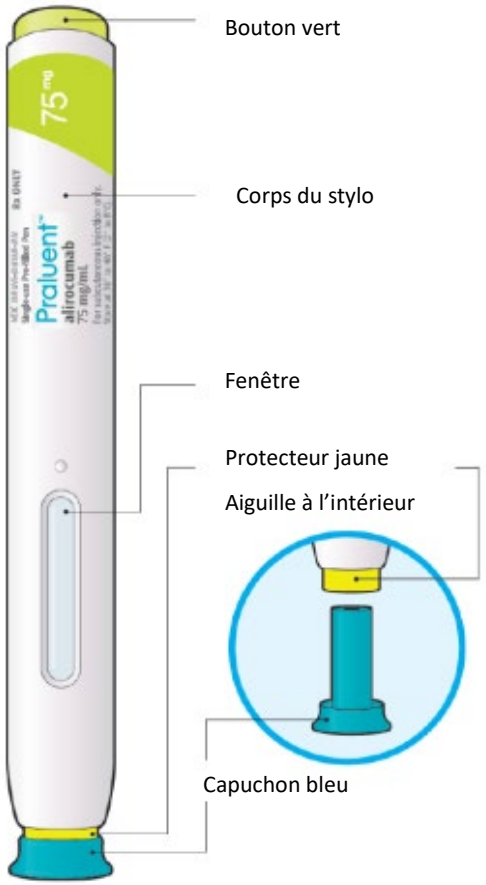
RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

- 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
• 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.	• 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

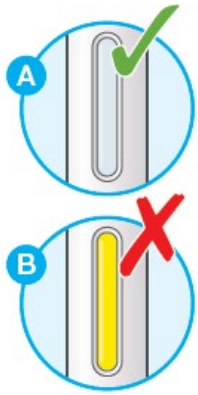
ÉTAPE A : PRÉPARATION DE L'INJECTION

Avant de commencer, vous aurez besoin du matériel suivant :

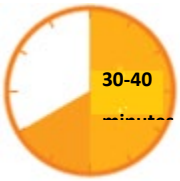
- le stylo Praluent,
- des lingettes d'alcool
- des tampons d'ouate ou de la gaze
- un contenant résistant aux perforations (voir ÉTAPE B-8)

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 échue.

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.

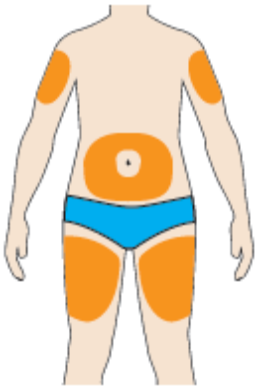


4. **Préparez le site d'injection.**
   - Lavez vos mains à l'eau et au savon, et séchez-les à l'aide d'une serviette.
   - Nettoyez la peau au site d'injection avec une lingette d'alcool.
   - Vous pouvez faire l'injection dans (voir illustration ci-dessous) :
     - la cuisse
     - le ventre (sauf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

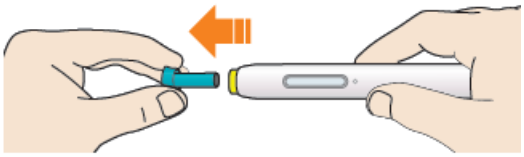
Important :

- 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.



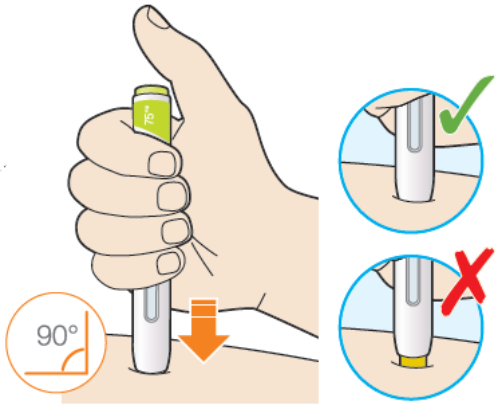
ÉTAPE B : COMMENT FAIRE L'INJECTION

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.

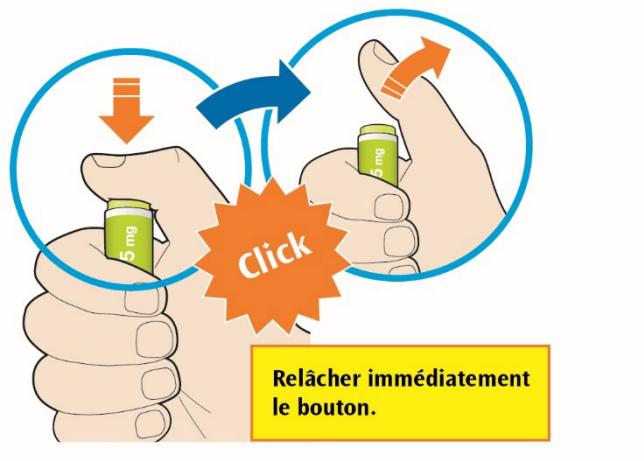


2. **Tenez le stylo Praluent comme ceci.**
   - Ne pas toucher au protecteur jaune.
   - Assurez-vous de pouvoir voir au travers de la fenêtre.

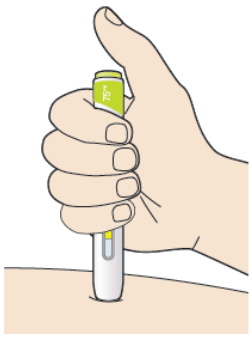
3. **Appuyez le protecteur jaune sur la peau à un angle d'environ 90°.**
   - Appuyez et tenez fermement le stylo contre la peau jusqu'à ce que vous ne voyiez plus le protecteur jaune. Le stylo ne fonctionnera pas si le protecteur jaune n'est pas complètement abaissé.
   - Au besoin, pincez la peau pour 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.

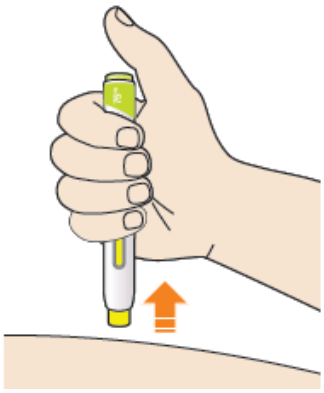


5. **Maintenez le stylo contre la peau après avoir relâché le bouton.**
   - L'injection pourrait durer jusqu'à 20 secondes.



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

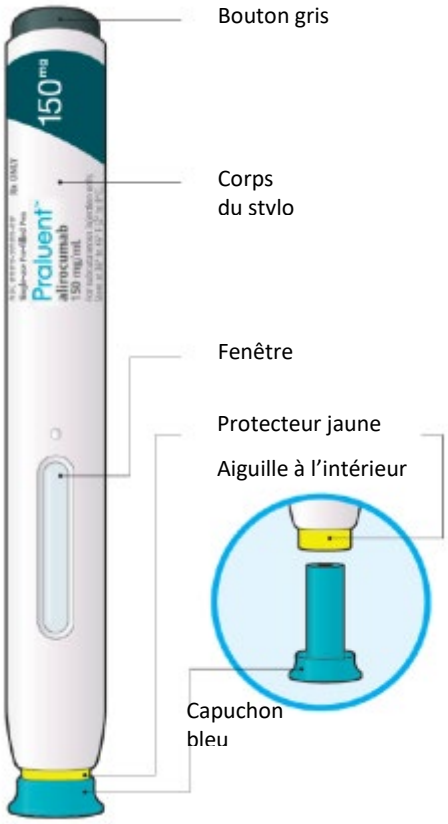
RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

- 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
• 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.	• 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

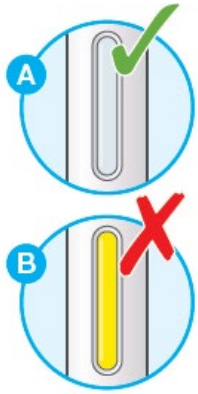
ÉTAPE A : PRÉPARATION DE L'INJECTION

Avant de commencer, vous aurez besoin du matériel suivant :

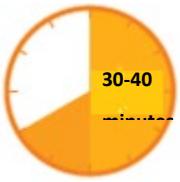
- le stylo Praluent,
- des lingettes d'alcool
- des tampons d'ouate ou de la gaze
- un contenant résistant aux perforations (voir ÉTAPE B-8)

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 échue.

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.

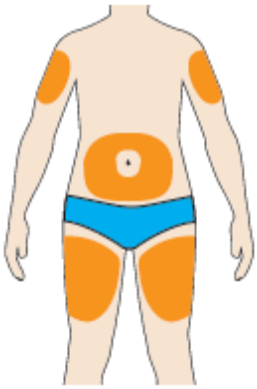


4. **Préparez le site d'injection.**
   - Lavez vos mains à l'eau et au savon, et séchez-les à l'aide d'une serviette.
   - Nettoyez la peau au site d'injection avec une lingette d'alcool.
   - Vous pouvez faire l'injection dans (voir illustration ci-dessous) :
     - la cuisse
     - le ventre (sauf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

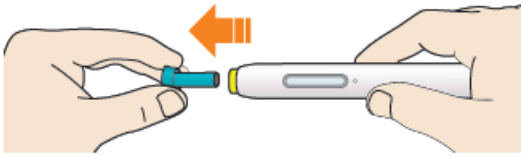
Important :

- 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.

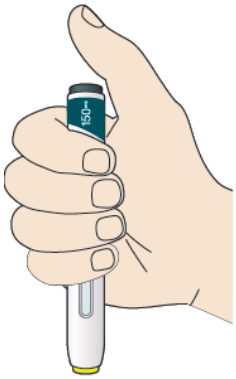


ÉTAPE B : COMMENT FAIRE L'INJECTION

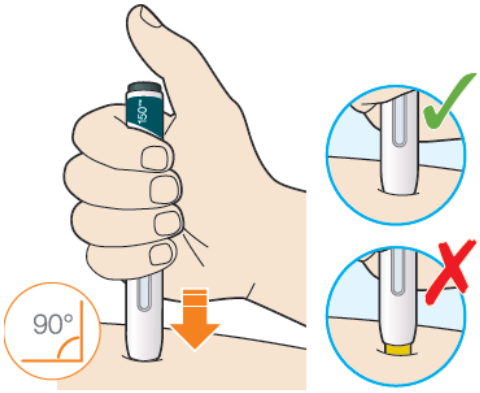
1. **Après avoir suivi toutes les directives de l'« ÉTAPE A : PRÉPARATION DE L'INJECTION », retirer le capuchon bleu**
   - Ne pas retirer le capuchon avant d'être prêt à faire l'injection.
   - Ne pas remettre le capuchon bleu en place.



2. **Tenez le stylo Praluent comme ceci.**
   - Ne pas toucher au protecteur jaune.
   - Assurez-vous de pouvoir voir au travers de la fenêtre.

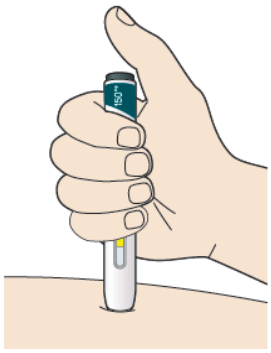


3. **Appuyez le protecteur jaune sur la peau à un angle d'environ 90°.**
   - Appuyez et tenez fermement le stylo contre la peau jusqu'à ce que vous ne voyiez plus le protecteur jaune. Le stylo ne fonctionnera pas si le protecteur jaune n'est pas complètement abaissé.
   - Au besoin, pincez la peau pour 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.

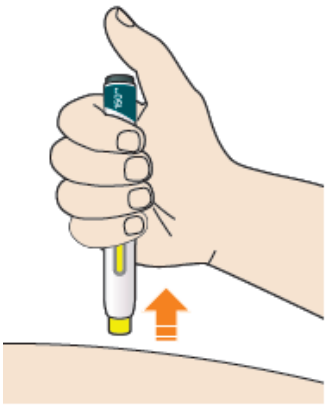
5. **Maintenez le stylo contre la peau après avoir relâché le bouton.**
   - L'injection pourrait durer jusqu'à 20 secondes.



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) 300 mg en solution injectable dans un stylo injecteur prérempli

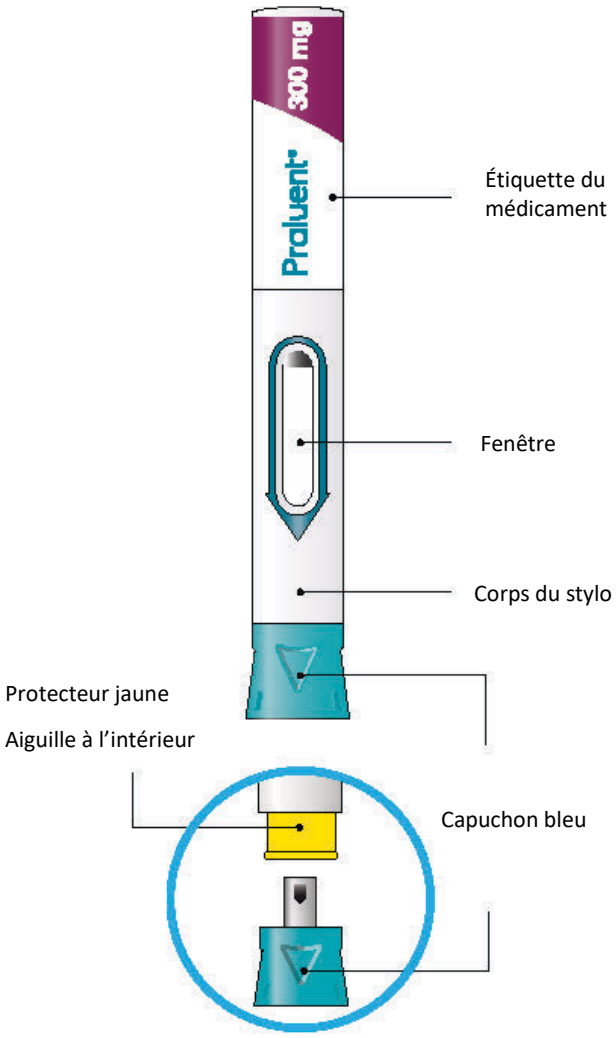
RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

- Ce dispositif est un stylo injecteur prérempli jetable à usage unique. Il contient 300 mg de Praluent (alirocumab) dans 2 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).
- Il est important que vous n'essayiez pas de vous faire l'injection, ou de faire l'injection à quelqu'un d'autre, à moins d'avoir reçu une formation de votre professionnel de la santé.
- 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
• Garder le stylo Praluent hors de la portée et de la vue 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 de Praluent pour le patient.	• 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

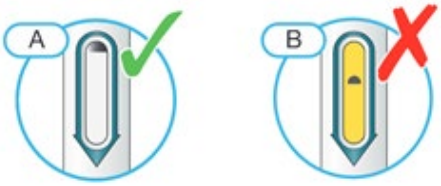
ÉTAPE A : PRÉPARATION DE L'INJECTION

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-7).

1. **Lisez l'étiquette du stylo.**
   - Vérifiez si vous avez le bon produit et la bonne dose.
   - Vérifiez la date d'expiration : ne pas utiliser si la date est échue.
   - Ne pas utiliser un stylo Praluent endommagé ou qui est tombé.

2. **Regardez dans la fenêtre.**
   - Le liquide doit être clair, incolore à jaune pâle (voir illustration A).
   - Le liquide ne doit pas contenir de flocons ou de particules.
   - Vous pourriez voir des bulles d'air. C'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.

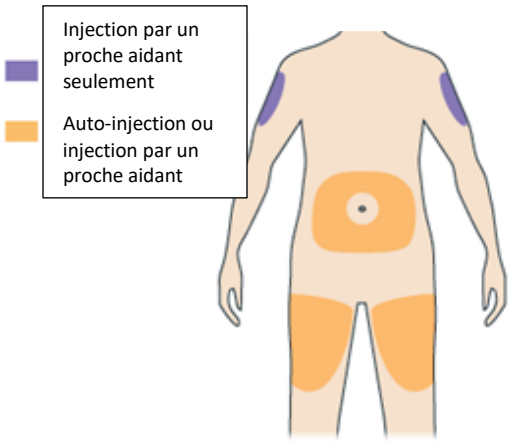


3. **Laisser le stylo se réchauffer à la température de la pièce pendant 45 minutes.**
   - Ceci est important afin d'administrer la dose complète et réduire l'inconfort.
   - Ne pas faire chauffer le stylo; laissez-le se réchauffer de lui-même.
   - Ne pas remettre le stylo au réfrigérateur.

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 (injection par un proche aidant seulement)
   - L'injection peut se faire en position assise ou debout.

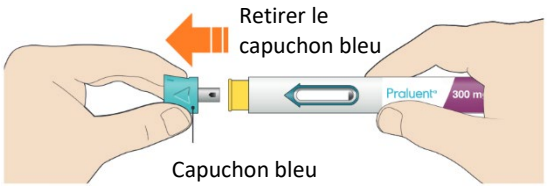
   Important :
   - Changer (alterner) de site d'injection chaque fois que vous vous l'administrez.
   - Si vous devez utiliser le même endroit, assurez-vous qu'il ne s'agit pas du site que vous avez utilisé la dernière fois.
   - Ne pas injecter où la peau est sensible, dure, rouge ou chaude.

- Ne pas injecter aux endroits où une veine est visible.

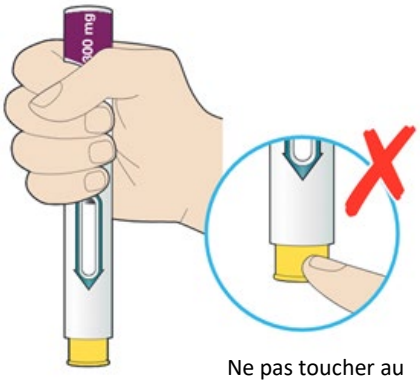


ÉTAPE B : COMMENT FAIRE L'INJECTION

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.
   - Ne pas utiliser le stylo s'il n'y a pas de capuchon bleu ou si ce capuchon est mal fixé.

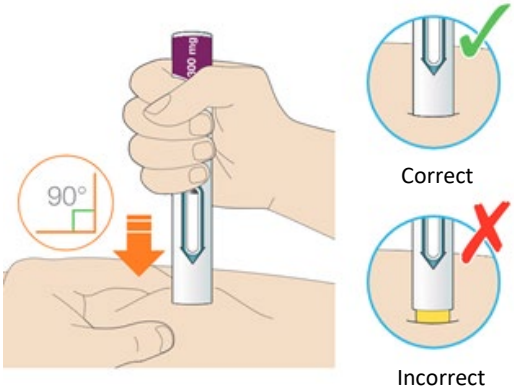


2. **Tenez le stylo Praluent comme ceci.**
   - Ne pas toucher au protecteur jaune. L'aiguille se trouve à l'intérieur du protecteur jaune.
   - Assurez-vous de pouvoir voir au travers de la fenêtre.
   - N'appuyez pas le stylo contre votre peau avant d'être prêt à faire l'injection.

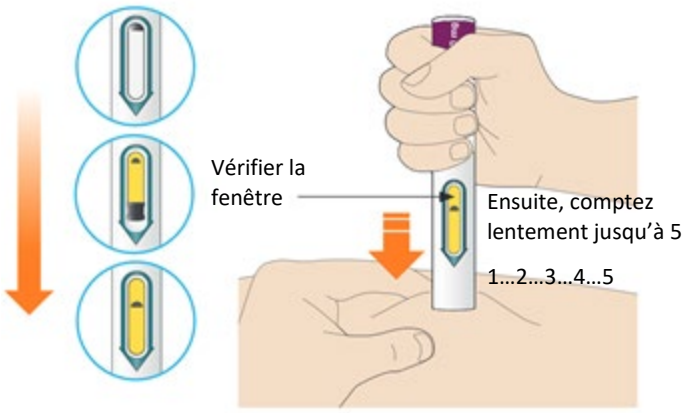


Ne pas toucher au protecteur jaune

3. **Appuyez le protecteur jaune sur la peau à un angle d'environ 90°.**
   - Pincez la peau pour vous assurer que le site d'injection est bien délimité.
   - Appuyez et tenez fermement le stylo contre la peau jusqu'à ce que vous ne voyiez plus le protecteur jaune (voir illustration).
   - Le stylo ne fonctionnera pas si le protecteur jaune n'est pas complètement abaissé.
   - Vous entendrez un clic lorsque l'injection commencera. Progressivement, la fenêtre deviendra jaune.



4. **Continuez à tenir le stylo fermement contre votre peau.**
   - Vous pouvez entendre un deuxième clic.
   - Vérifiez que toute la fenêtre est devenue jaune.
   - Ensuite, comptez lentement jusqu'à 5.



5. **Avant de retirer le stylo, vérifiez si la fenêtre est bien jaune.**
   - Si la fenêtre ne devient pas entièrement jaune, retirez le stylo et téléphonez le 1-800-265-7927.
   - Ne vous administrez pas une deuxième dose sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé.

6. **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.

7. **Jetez le stylo et le capuchon.**
   - Ne pas remettre le capuchon bleu en place.
   - Jeter le contenant du stylo utilisé conformément aux règlements locaux.
   - Toujours conserver le contenant hors de la portée et la vue des enfants.