

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Praluent 75 mg injektionsvätska, lösning i förfylld penna.

Praluent 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld penna.

Praluent 75 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Praluent 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

75 mg/ml injektionsvätska, lösning

1 förfylld penna för engångsbruk innehåller 75 mg alirokumab i 1 ml lösning.

1 förfylld spruta för engångsbruk innehåller 75 mg alirokumab i 1 ml lösning.

150 mg/ml injektionsvätska, lösning

1 förfylld penna för engångsbruk innehåller 150 mg alirokumab i 1 ml lösning.

1 förfylld spruta för engångsbruk innehåller 150 mg alirokumab i 1 ml lösning.

Alirokumab är en human monoklonal IgG1-antikropp framställd i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-celler) genom rekombinant DNA-teknologi.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Praluent är indicerat hos vuxna med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär samt icke-familjär) eller blandad dyslipidemi, som tillägg till diet:

- i kombination med en statin, eller statin i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som ej når målvärdet för LDL-kolesterol med högsta tolererade statindos eller,
- ensamt eller i kombination med annan lipidsänkande behandling hos patienter som är statinintoleranta, eller när statinbehandling är kontraindicerad.

Effekten av Praluent på kardiovaskulär sjuklighet och död har ännu inte fastställts.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Före insättning av Praluent ska sekundära orsaker till hyperlipidemi eller blandad dyslipidemi (t ex nefrotiskt syndrom, hypertyroidism) uteslutas.

Den vanliga startdosen av Praluent är 75 mg administrerat subkutant varannan vecka. För patienter som kräver större LDL-sänkning (>60 %) kan behandlingen påbörjas med 150 mg administrerat subkutant varannan vecka.

Praluentdosen kan individualiseras baserat på patientkaraktäristika såsom utgångsvärde för LDL-kolesterol, behandlingsmål och svar på behandling. Lipidnivåerna kan utvärderas 4 veckor efter insättning eller dostitrering, när LDL-nivåerna vanligen stabiliserats, varefter dosjustering kan ske (upp- eller nedtitrering). Patienter ska behandlas med lägsta möjliga dos som krävs för att uppnå önskad LDL-sänkning.

Om en dos missas, ska patienten administrera injektionen så fort som möjligt och därefter återuppta behandling två veckor efter dagen för den missade dosen.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Praluent hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion. Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion. Begränsade data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Kroppsvikt

Ingen viktrelaterad dosjustering krävs.

Administreringsätt

Subkutan användning.

Praluent ges som en subkutan injektion i låret, buken eller överarmen.

Injektionsstället bör bytas vid varje injektion.

Praluent bör inte injiceras i områden med aktiv hudsjukdom eller skada såsom solbränna, hudutslag, inflammation eller hudinfektion.

Praluent ska inte ges samtidigt med andra injicerbara läkemedel på samma injektionsställe.

Patienten själv, eller en vårdgivare, kan injicera Praluent efter att ha inhämtat råd från sjukvårdspersonal rörande lämplig injektionsteknik för subkutan injektion.

Försiktighetsmått innan användning

Praluent ska tillåtas anta rumstemperatur innan användning och ska användas så snart som möjligt efter detta (se avsnitt 6.6).

Varje förfylld penna eller förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner

Allmänna allergiska reaktioner, inklusive klåda, liksom sällsynta och ibland allvarliga allergiska reaktioner såsom överkänslighet, nummulärt eksem (mynteksem), urtikaria och allergisk vaskulit har rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Om tecken och symtom på allergisk reaktion inträffar, måste Praluentbehandlingen avbrytas och lämplig symtomatisk behandling inledas (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

I de kliniska studierna fanns begränsad representation av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (definierat såsom eGFR <30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 5.2). Praluent ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) har ej studerats (se avsnitt 5.2). Praluent ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Alirokumabs effekter på andra läkemedel

Eftersom alirokumab är ett biologiskt läkemedel förväntas inga farmakokinetiska effekter av alirokumab på andra läkemedel eller effekter på cytokrom P450-enzymerna.

Andra läkemedels effekter på alirokumab

Statiner och andra lipidmodifierande behandlingar ökar produktionen av PCSK9, målproteinet för alirokumab. Detta leder till ökad målmedierad clearance och minskad systemisk exponering för alirokumab. Jämfört med monoterapi av alirokumab är exponeringen ungefär 40 %, 15 %, och 35 % lägre när det används samtidigt med statiner, ezetimib respektive fenofibrat. Minskningen av LDL-kolesterol kvarstår emellertid under doseringsintervallet vid administrering av alirokumab varannan vecka.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data på användning av Praluent hos gravida kvinnor. Alirokumab är en rekombinant IgG1-antikropp och förmodas därför passera placentarbarriären (se avsnitt 5.3). Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditetens fortskridande eller embryo-fetal utveckling. Maternell toxicitet sågs hos råttor, men inte hos apor vid doser som översteg humandos, och ett svagare sekundärt immunsvår vid återexponering för alirokumab observerades hos apors avkomma (se avsnitt 5.3).

Användning av Praluent rekommenderas inte vid graviditet såvida inte det kliniska tillståndet hos kvinnan kräver behandling med alirokumab.

Amning

Det är inte känt huruvida alirokumab utsöndras i bröstmjolk. Humant immunoglobulin (IgG) utsöndras i bröstmjolk, särskilt i kolostrum, varför Praluent inte rekommenderas till ammande kvinnor under denna period. Under den resterande amningsperioden förväntas exponeringen via bröstmjolk vara låg, men då alirokumabs effekter på ammade spädbarn inte är kända bör ett beslut fattas om att antingen avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Praluent under denna period.

Fertilitet

I djurstudier sågs inga biverkningar på surrogatmarkörer för fertilitet (se avsnitt 5.3). Det finns inga data på biverkningar gällande fertilitet hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Praluent har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

De vanligaste biverkningarna var lokala reaktioner vid injektionsstället, tecken och symtom på övre luftvägsinfektion, samt klåda. Den vanligaste biverkningen som ledde till behandlingsavbrott med Praluent var lokala reaktioner vid injektionsstället.

Ingen skillnad i säkerhetsprofilen mellan de två doserna (75 mg och 150 mg) observerades i fas 3-programmet.

Lista på biverkningar

Biverkningar redovisas per organsystem. Frekvenskategorier definieras som: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) och inte känd (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Följande biverkningar rapporterades hos patienter som behandlats med alirokumab i sammanslagna (poolade) kontrollerade studier:

Tabell 1 - Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med alirokumab i sammanslagna kontrollerade studier

Organsystem	Vanlig	Sällsynt
Immunsystemet		Överkänslighet, allergisk vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Tecken och symtom på övre luftvägsinfektion*	
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Urtikaria, nummulärt eksem
Allmänna symtom och reaktioner vid administreringsställe	Reaktioner vid injektionsstället**	
* huvudsakligen svalgsmärta, nästäppa, nysningar		
** erytem/rodnad, klåda svullnad, smärta/ömhet		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lokala reaktioner vid injektionsstället

Lokala reaktioner vid injektionsstället, såsom erytem/rodnad, klåda, svullnad och smärta/ömheter rapporterades hos 6,1 % av patienter behandlade med alirokumab gentemot 4,1 % i kontrollgruppen (som fick placeboinjektioner). De flesta reaktioner vid injektionsstället var övergående och av mild intensitet. Andelen behandlingsavbrott pga reaktioner vid injektionsstället var jämförbar mellan de två grupperna (0,2 % i alirokumabgruppen gentemot 0,3 % i kontrollgruppen).

Allmänna allergiska reaktioner

Allmänna allergiska reaktioner rapporterades mer frekvent i alirokumabgruppen (8,1 % av patienterna) än i kontrollgruppen (7,0 % av patienterna), huvudsakligen beroende på en skillnad i förekomsten av klåda. De observerade fallen av klåda var generellt milda och övergående. Även sällsynta och ibland allvarliga allergiska reaktioner såsom överkänslighet, nummulärt eksem, urtikaria och allergisk vaskulit har rapporterats i kontrollerade kliniska studier (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Även om inga säkerhetsproblem observerades hos patienter över 75 år är data begränsade för denna grupp.

I kontrollerade studier var 1158 patienter (34,7 %) som behandlades med Praluent ≥ 65 år och 241 patienter (7,2 %) var ≥ 75 år. Inga signifikanta skillnader i säkerhet och effekt med stigande ålder observerades.

LDL kolesterolvärden $<0,65$ mmol/l

I sammanslagna kontrollerade studier, hade 796 av 3340 patienter (23,8 %) behandlade med Praluent två konsekutiva LDL-värden på $<0,65$ mmol/l, inklusive 288 patienter (8,6 %) med två konsekutiva värden på $<0,39$ mmol/l. Detta sågs mestadels då patienter sattes in och bibehölls på dosen 150 mg Praluent varannan vecka oavsett utgångs-LDL eller svar på behandling. Ingen biverkan relaterad till dessa LDL-kolesterolnivåer identifierades.

Immunogenicitet/anti-läkemedelsantikroppar (anti-drug-antibodies, ADA)

I fas 3-studierna observerades ett ADA-svar under behandlingen hos 4,8 % av alirokumab-behandlade patienter jämfört med 0,6 % i kontrollgruppen (placebo eller ezetimib). Majoriteten av dessa patienter uppvisade övergående ADA-svar i låg titer utan neutraliserande aktivitet. Jämfört med patienter som var ADA-negativa, uppvisade patienter som var ADA-positiva ingen skillnad avseende alirokumabexponering, effekt eller säkerhet, förutom en högre andel reaktioner vid injektionsstället. Endast 1,2 % av patienterna uppvisade neutraliserande antikroppar (NAb), alla i alirokumabgruppen. De flesta av dessa patienter hade endast ett provsvar positivt för NAb. Endast 10 patienter (0,3 %) hade två eller flera NAb-positiva prover. Data tyder ej på en korrelation mellan förekomsten av NAb och LDL-sänkande effekt eller säkerhet. Immunogenicitetsdata är starkt beroende av känsligheten och specificiteten hos analysmetoden för ADA.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

I kontrollerade kliniska studier identifierades inga säkerhetsproblem med mer frekvent dosering än den rekommenderade regimen varannan vecka. Det finns ingen specifik behandling för överdosering med Praluent. I det fall överdos skulle inträffa ska patienten behandlas symtomatiskt och understödande behandling ges vid behov.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ännu ej tilldelad ATC-kod: ännu ej tilldelad

Verkningsmekanism

Alirokumab är en fullt human monoklonal IgG1-antikropp som med hög affinitet och specificitet binder till proproteinkonvertas subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9). PCSK9 binder till LDL-receptorer på hepatocyternas yta och främjar LDL-receptorernas nedbrytning i levern (LDL=lågdensitetslipoprotein). LDL-receptorn är den primära receptorn för cirkulerande LDL. PCSK9-medierad minskning av LDL-receptornivåerna leder därför till högre blodnivåer av LDL-kolesterol. Genom att hämma PCSK9:s bindning till LDL-receptorerna så ökar alirokumab antalet tillgängliga LDL-receptorer varigenom LDL-nivåerna sänks.

LDL-receptorerna binder också triglyceridrika restpartiklar av VLDL (lipoprotein med mycket låg densitet) och lipoproteiner med intermediär densitet (IDL). Alirokumab-behandling kan därför ge minskningar av dessa lipoproteinrester vilket stöds av den påvisade minskningen av apolipoprotein B (Apo B), non-HDL-kolesterol (HDL=högdensitetslipoprotein) och triglycerider (TG). Alirokumab ger också minskningar av lipoprotein (a) [Lp(a)], vilket är en form av LDL som binder till apolipoprotein (a). LDL-receptorn har emellertid visats ha en låg affinitet för Lp(a) och den exakta mekanismen genom vilken alirokumab sänker Lp(a) är således inte fullständigt klarlagd.

I genetikstudier hos människa har mutationer ledande till såväl funktionsförlust som ökad funktion hos PCSK9 identifierats. Individer med en funktionsförlustmutation i en enkel allel har lägre nivåer LDL-kolesterol, vilket korrelerar med en signifikant lägre förekomst av hjärt-kärlsjukdom. Några få individer har rapporterats vilka har funktionsmutation i två alleler. Dessa har mycket låga LDL-nivåer medan HDL- och TG-nivåer är normala. Omvänt har mutationer som leder till ökad PCSK9-funktion identifierats hos patienter med ökade LDL-nivåer och en klinisk diagnos på familjär hyperkolesterolemi.

I en dubbelblind, placebokontrollerad, 14 veckor lång multicenterstudie randomiserades 13 patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) på grund av ökad funktionsmutationer i PCSK9-genen till att få antingen alirokumab 150 mg varannan vecka eller placebo. Genomsnittligt utgångs-LDL var 3,90 mmol/l. Efter 2 veckor var den genomsnittliga LDL-minskningen jämfört med utgångsvärdet hos de alirokumab-behandlade patienterna 62,5 % jämfört med 8,8 % hos placebopatienterna. Efter 8 veckor var den genomsnittliga LDL-minskningen jämfört med utgångsvärdet för alla patienter som behandlats med alirokumab 72,4 %.

Farmakodynamisk effekt

I *in vitro*-undersökningar inducerade inte alirokumab Fc-medierad effektor-funktionsaktivitet (antikroppsberoende cellmedierad toxicitet och komplementberoende cytotoxicitet), varken i närvaro eller frånvaro av PCSK9. Inga lösliga immunkomplex förmögna att binda komplementproteiner observerades för PCSK9-bundet alirokumab.

Klinisk effekt och säkerhet

Sammanfattning av det kliniska prövningsprogrammets fas 3-studier

Alirokumabs effekt undersöktes i tio fas 3-prövningar (fem placebokontrollerade och fem ezetimib-kontrollerade studier) och omfattade 5296 randomiserade patienter med hyperkolesterolemi (heterozygot familjär samt icke-familjär) eller blandad dyslipidemi, med 3188 patienter randomiserade till alirokumab. I fas 3-studierna hade 31 % av patienterna typ 2-diabetes mellitus och 64 % av patienterna hade en anamnes på hjärt-kärlsjukdom. Tre av tio studier genomfördes uteslutande med patienter med HeFH. Huvuddelen av patienterna i fas 3-programmet stod på lipidmodifierande behandling bestående av högsta tolererad statindos, med eller utan annan lipidmodifierande behandling, samt hade hög eller mycket hög kardiovaskulär risk. Två studier genomfördes på patienter som inte samtidigt behandlades med en statin, inklusive en studie på patienter med dokumenterad statinintolerans.

Två studier (*LONG TERM* och *HIGH FH*), totalt involverande 2416 patienter, genomfördes med endast en dosnivå om 150 mg varannan vecka. Åtta studier genomfördes med en dos om 75 mg varannan vecka, med upptitrering till 150 mg varannan vecka vid vecka 12 hos patienter som inte nådde sitt fördefinierade LDL-målvärde (baserat på kardiovaskulär risk) vid vecka 8.

Det primära effektmåttet i alla fas 3-studier var den genomsnittliga procentuella sänkningen jämfört med utgångsnivån för LDL-kolesterol vid vecka 24, jämfört med placebo eller ezetimib. Alla studier uppfyllde det primära effektmåttet. Generellt ledde administrering av alirokumab också till en statistiskt signifikant större procentuell minskning av total kolesterol, non-HDL-kolesterol, Apo B och Lp(a) jämfört med placebo/ezetimib, oavsett om patienterna samtidigt behandlades med en statin eller ej. Alirokumab minskade även TG-nivåerna, och ökade HDL samt Apo A-1 (apoprotein A1) jämfört med placebo. Se tabell 2 för detaljerade resultat. Minskning av LDL sågs oavsett ålder, kön, BMI, etnicitet och utgångsnivåer av LDL, samt hos patienter med och utan HeFH, hos patienter med blandad dyslipidemi och hos patienter med diabetes. Effekt sågs även hos patienter över 75 år men dokumentationen för denna grupp är begränsad. LDL-minskningen var oberoende av samtidig statinanvändning och dos. En signifikant högre andel patienter uppnådde LDL-målvärdet på <1,81 mmol/l i alirokumabgruppen jämfört med placebo eller ezetimib vid vecka 12 och vecka 24. I studier med upptitreringsregim uppnådde huvuddelen av patienterna det fördefinierade LDL-målvärdet (baserat på kardiovaskulär risk) med 75 mg varannan vecka, och huvuddelen patienter kvarstod på behandling med 75 mg varannan vecka. Alirokumabs lipidsänkande effekt förelåg inom 15 dagar efter första dosen och nådde maximal effekt vid ca 4 veckor. Vid långtidsbehandling kvarstod effekten under studietiden (upp till 78 veckor i *LONG TERM*-studien). Efter utsättande av alirokumab sågs ingen så kallad rebound-effekt på LDL, och LDL-nivåerna återgick gradvis till utgångsvärdena.

I fördefinierade analyser, innan möjlig upptitrering vid vecka 12, i de åtta studierna där patienterna började med doseringsregimen om 75 mg varannan vecka, uppnåddes genomsnittliga LDL-sänkningar i intervallet 44,5 % till 49,2 %. I de två studier där patienterna började och kvarstod på 150 mg varannan vecka, var den genomsnittliga LDL-sänkningen 62,6 % vid vecka 12. I analyser av sammanslagna fas 3-studier som tillät upptitrering ledde (i subgruppen patienter som upptitrerades) en ökning från 75 mg alirokumab varannan vecka till 150 mg alirokumab varannan vecka vid vecka 12 till en ytterligare genomsnittlig LDL-sänkning om 14 % hos patienter som fick bakgrundsbehandling med statin. Hos patienter som ej erhöll bakgrundsbehandling med statin ledde upptitrering av alirokumab till en ytterligare genomsnittlig LDL-sänkning om 3 %. Huvuddelen av effekten sågs hos de ungefär 25 % av patienterna som erhöll åtminstone 10 % ytterligare LDL-sänkning efter upptitrering. Patienter som titrerades upp till 150 mg varannan vecka hade ett högre genomsnittligt utgångsvärde för LDL.

Utvärdering av kardiovaskulära händelser

En prövning pågår avseende kardiovaskulära resultat med adjudicerade allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE; major adverse cardiovascular events, dvs död i hjärt-kärlsjukdom, hjärtinfarkt, ischemisk stroke och instabil angina som kräver sjukhusvård) som primärt effektmått.

I fördefinierade analyser av sammanslagna fas 3-studier rapporterades adjudicerade kardiovaskulära händelser som uppstått under behandlingen (död i hjärt-kärlsjukdom, hjärtinfarkt, ischemisk stroke, instabil angina som kräver sjukhusvård, hjärtsvikt som kräver sjukhusvård samt revaskularisering) hos 110 (3,5 %) patienter i alirokumabgruppen och 53 (3,0 %) patienter i kontrollgruppen (placebo eller aktiva kontroller) med riskkvoten (HR)=1,08 (95 % KI, 0,75 till 1,50). Adjudicerade MACE-händelser rapporterades hos 52 av 3182 (1,6 %) patienter i alirokumabgruppen och 33 av 1792 (1,8 %) patienter i kontrollgruppen (placebo eller aktiv kontroll); HR=0,81 (95 % KI, 0,52 till 1,25).

I fördefinierade analyser av LONG TERM-studien rapporterades adjudicerade kardiovaskulära händelser som uppstått under behandlingen hos 72 av 1550 (4,6 %) patienterna i alirokumabgruppen och hos 40 av 788 (5,1 %) patienterna i placebogrupper; adjudicerade MACE-händelser rapporterades hos 27 av 1550 (1,7 %) patienter i alirokumabgruppen och 26 av 788 (3,3 %) patienter i placebogrupper. Riskkvoter beräknades post-hoc och var; för alla kardiovaskulära händelser, HR=0,91 (95 % KI, 0,62 till 1,34); för MACE, HR=0,52 (95 % KI, 0,31 till 0,90).

Mortalitet oberoende av orsak

Mortalitet oberoende av orsak i fas 3-studier var 0,6 % (20 av 3182 patienter) i alirokumabgruppen och 0,9 % (17 av 1792 patienter) i kontrollgruppen. Den primära dödsorsaken i huvuddelen av dessa fall var kardiovaskulära händelser.

Kombinationsbehandling med statin

Placebokontrollerade fas 3-studier (med bakgrundsbehandling med statin) hos patienter med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi

LONG TERM-studien

Denna dubbelblinda, placebokontrollerade 18 månader långa multicenterstudie inkluderade 2310 patienter med primär hyperkolesterolemi med hög eller mycket hög kardiovaskulär risk och som erhöll högsta tolererade statindos, med eller utan annan lipidmodifierande behandling. Patienterna fick antingen alirokumab i doseringen 150 mg varannan vecka eller placebo i tillägg till sin befintliga lipidmodifierande behandling. LONG TERM-studien inkluderade 17,7 % HeFH patienter, 34,6 % med diabetes mellitus typ 2 och 68,6 % med tidigare hjärt-kärlsjukdom.

Vid vecka 24 var den genomsnittliga behandlingsskillnaden från placebo mätt som procentuell LDL-förändring från utgångsvärdet -61,9 % (95 % KI: -64,3%, -59,4 %; p-värde: <0,0001). För detaljerade resultat se tabell 2. Vid vecka 12 nådde 82,1 % av patienterna i alirokumabgruppen ett LDL på <1,81 mmol/l jämfört med 7,2 % av patienterna i placebogrupper. Skillnad gentemot placebo var statistiskt signifikant vid vecka 24 för alla lipider/lipoproteiner.

COMBO I-studien

En dubbelblind, placebokontrollerad, 52 veckor lång multicenterstudie inkluderade 311 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk och som inte uppnått det fördefinierade målvärdet för LDL-kolesterol trots behandling med högsta tolererade statindos, med eller utan annan lipidmodifierande behandling. Patienterna fick antingen 75 mg alirokumab varannan vecka eller placebo i tillägg till befintlig lipidmodifierande behandling. Dosisupptitrering av alirokumab till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 hos patienter med LDL \geq 1,81 mmol/l. Vid vecka 24 var den genomsnittliga behandlingsskillnaden från placebo i procentuell förändring av LDL-kolesterol från utgångsnivån -45,9 % (95 % KI: -52,5 %, -39,3 %; p-värde: <0,0001). För detaljerade resultat, se tabell 2. Vid vecka 12 (innan upptitrering), nådde 76,0 % av patienterna i alirokumabgruppen ett LDL-kolesterol på <1,81 mmol/l jämfört med 11,3 % i placebogrupper. Dosen upptitrerades till 150 mg varannan vecka hos 32 (16,8 %) patienter som behandlades längre än 12 veckor. I subgruppen patienter som titrerades upp vid vecka 12, uppnåddes

ytterligare 22,8 % genomsnittlig sänkning av LDL-kolesterol vid vecka 24. Skillnaden gentemot placebo var statistiskt signifikant vid vecka 24 för alla lipider/lipoproteiner utom för TG och Apo A-1.

Placebokontrollerade fas 3-studier hos statinbehandlade patienter med HeFH

FH I- och FH II-studierna

Två dubbelblinda, placebokontrollerade, 18 månader långa multicenterstudier inkluderade 732 patienter med HeFH som fick högsta tolererade statindos, med eller utan annan lipidmodifierande behandling. Patienter fick antingen alirokumab 75 mg varannan vecka eller placebo i tillägg till pågående lipidmodifierande behandling. Dosupptitrering av alirokumab till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter med LDL $\geq 1,81$ mmol/l. Vid vecka 24 var den genomsnittliga skillnaden i behandling från placebo mätt som procentuell förändring från utgångs-LDL -55,8 % (95% KI: -60,0 %, -51,6 %; p-värde: $<0,0001$). För detaljerade resultat se tabell 2. Vid vecka 12 (innan upptitrering), nådde 50,2 % av patienterna ett LDL-kolesterol om $<1,81$ mmol/l jämfört med 0,6 % i placebogruppen. I subgruppen patienter som titrerades upp vid vecka 12, uppnåddes ytterligare 15,7 % genomsnittlig minskning av LDL-kolesterol vid vecka 24.

Skillnaden gentemot placebo var statistiskt signifikant vid vecka 24 för alla lipider/lipoproteiner.

HIGH FH-studien

En tredje dubbelblind, placebokontrollerad, 18 månader lång multicenterstudie inkluderade 106 HeFH-patienter på högsta tolererade statindos, med eller utan annan lipidmodifierande behandling, och utgångs-LDL på $\geq 4,14$ mmol/l. Patienterna fick antingen 150 mg alirokumab varannan vecka eller placebo i tillägg till befintlig lipidmodifierande behandling. Vid vecka 24 var den genomsnittliga skillnaden i behandling från ezetimib mätt som procentuell förändring av utgångs-LDL -39,1 % (95 % KI: -51,1 %, -27,1 %; p-värde: $<0,0001$). För detaljerade resultat se tabell 2. Genomsnittliga ändringar för andra lipider/lipoproteiner var liknande som i FH I- och FH II-studierna, statistisk signifikans nåddes emellertid ej för TG, HDL-kolesterol eller Apo A-1.

Ezetimibkontrollerad fas 3-studie hos statinbehandlade patienter med primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi

COMBO II-studien

En dubbelblind, ezetimibkontrollerad, 2 år lång multicenterstudie inkluderade 707 patienter med mycket hög kardiovaskulär risk och som inte uppnått det fördefinierade målvärdet för LDL-kolesterol trots behandling med högsta tolererade statindos. Patienterna fick antingen 75 mg alirokumab varannan vecka eller ezetimib 10 mg en gång dagligen i tillägg till befintlig statinbehandling. Dosupptitrering av alirokumab till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter med LDL-kolesterol $\geq 1,81$ mmol/l. Vid vecka 24 var den genomsnittliga skillnaden i behandling från ezetimib mätt som procentuell förändring av utgångs-LDL -29,8 % (95 % KI: -34,4 %, -25,3 %; p-värde: $<0,0001$). För detaljerade resultat se tabell 2. Vid vecka 12 (innan upptitrering), nådde 77,2 % av patienterna ett LDL-kolesterol på $<1,81$ mmol/l jämfört med 46,2 % i ezetimibgruppen.

I subgruppen patienter som titrerades upp vid vecka 12, uppnåddes ytterligare 10,5 % genomsnittlig minskning av LDL vid vecka 24. Skillnaden gentemot ezetimib var statistiskt signifikant vid vecka 24 för alla lipider/lipoproteiner utom TG och Apo A-1.

Monoterapi eller alirokumab som tillägg till lipidmodifierande behandling av icke-statintyp

Ezetimibkontrollerad fas 3-studie hos patienter med primär hyperkolesterolemi (utan behandling med statin)

ALTERNATIVE-studien

En dubbelblind, ezetimibkontrollerad, 24 veckor lång multicenterstudie inkluderade 248 patienter med dokumenterad statinintolerans pga skelettmuskelrelaterade symtom. Patienterna fick antingen 75 mg alirokumab varannan vecka eller ezetimib 10 mg en gång dagligen, eller atorvastatin 20 mg en gång dagligen (som en återinsättningsarm). Dosupptitrering av alirokumab till 150 mg varannan vecka gjordes vid vecka 12 för patienter med LDL-kolesterol $\geq 1,81$ mmol/l eller $\geq 2,59$ mmol/l, beroende på kardiovaskulär risk. Vid vecka 24 var den genomsnittliga procentuella förändringen av utgångs-LDL jämfört med ezetimib -30,4 % (95 % KI: -36,6 %, -24,2 %; p-värde: $<0,0001$). För detaljerade resultat se tabell 2. Vid vecka 12 (innan upptitrering), nådde 34,9 % av patienterna ett LDL på $<1,81$ mmol/l jämfört med 0 % i ezetimibgruppen.

I subgruppen patienter som titrerades upp vid vecka 12, uppnåddes ytterligare 3,6 % genomsnittlig minskning av LDL-kolesterol vid vecka 24. Skillnaden gentemot ezetimib var statistiskt signifikant vid vecka 24 för LDL-kolesterol, totalkolesterol, non-HDL-kolesterol, Apo B, och Lp(a).

I den här prövningen studerades patienter som tidigare inte tolererat minst två statinläkemedel (varav åtminstone ett i lägsta godkända dosering). Hos dessa patienter inträffade muskuloskeletala biverkningar med en lägre frekvens i alirokumabgruppen (32,5 %) jämfört med atorvastatingruppen (46,0 %) (HR= 0,61 [95 % KI, 0,38 till 0,99]), och en lägre procentandel av patienter i alirokumabgruppen (15,9 %) avbröt studiebehandling pga muskuloskeletala biverkningar jämfört med atorvastatingruppen (22,2 %). I de fem placebokontrollerade studierna på patienter som erhöll högsta tolererbara statindos (n=3752), var frekvensen behandlingsavbrott pga muskuloskeletala biverkningar 0,4 % i alirokumabgruppen och 0,5 % i placebogruppen.

MONO-studien

En dubbelblind, ezetimibkontrollerad, 24 veckor lång multicenterstudie inkluderade 103 patienter med måttlig kardiovaskulär risk, som inte fick statiner eller annan lipidmodifierande behandling, och med ett utgångs-LDL mellan 2,59 mmol/l och 4,91 mmol/l. Patienterna fick antingen 75 mg alirokumab varannan vecka eller ezetimib 10 mg en gång dagligen. Dosupptitrering av alirokumab till 150 mg varannan vecka skedde vid vecka 12 för patienter med LDL $\geq 1,81$ mmol/l. Vid vecka 24 var den genomsnittliga skillnaden i behandling från ezetimib mätt som procentuell förändring jämfört med utgångsvärdet för LDL-kolesterol 31,6 % (95 % KI: -40,2 %, -23,0 %; p-värde: $<0,0001$). För detaljerade resultat se tabell 2. Vid vecka 12 (innan upptitrering), nådde 57,7 % av patienterna ett LDL-kolesterol på $<1,81$ mmol/l jämfört med 0 % i ezetimibgruppen.

I subgruppen patienter (30,4 %) som titrerades upp till 150 mg varannan vecka vid vecka 12, uppnåddes ytterligare 1,4 % genomsnittlig minskning av LDL-kolesterol vid vecka 24. Skillnaden gentemot ezetimib var statistiskt signifikant vid vecka 24 för LDL-kolesterol, totalkolesterol, non-HDL-kolesterol och Apo B.

Tabell 2: Genomsnittlig procentuell förändring från utgångs-LDL och andra lipider/lipoproteiner i placebokontrollerade och ezetimibkontrollerade studier

Genomsnittlig procentuell förändring från utgångs-LDL i placebokontrollerade studier av statinbehandlade patienter								
	LONG TERM (N=2310)		FH I och FH II (N=732)		High FH (N=106)		COMBO I (N=311)	
	Placebo	Alirokumab	Placebo	Alirokumab	Placebo	Alirokumab	Placebo	Alirokumab
Antal patienter	780	1530	244	488	35	71	106	205

^a Baserat på ITT-analysen (Intention-To-Treat; avsikt att behandla). ITT-populationen inkluderar alla lipid-data under uppföljningstiden oavsett följsamhet till studiebehandling.

^b Analys vid behandling - analysen begränsad till tidsperioden då patienterna fick behandling.

Den procentuella LDL-sänkningen vid vecka 24 korresponderar till en genomsnittlig absolut förändring på: ^c-1,92 mmol/l; ^d-1,84 mmol/l; ^e-2,35 mmol/l; ^f-1,30 mmol/l; ^g-1,44 mmol/l; ^h-2,18 mmol/l; ⁱ-1,73 mmol/l

Genomsnittlig procentuell förändring från utgångs-LDL i placebokontrollerade studier av statinbehandlade patienter

Genomsnittligt utgångs-LDL (mmol/l)	3,16	3,18	3,65	3,66	5,21	5,10	2,71	2,60
-------------------------------------	------	------	------	------	------	------	------	------

Vecka 12

LDL (ITT) ^a	1,5	-63,3	5,4	-43,6	-6,6	-46,9	1,1	-46,3
LDL (vid behandling) ^b	1,4	-64,2	5,3	-44,0	-6,6	-46,9	1,7	-47,6

Vecka 24

LDL (ITT) ^a	0,8	-61,0 ^c	7,1	-48,8 ^d	-6,6	-45,7 ^e	-2,3	-48,2 ^f
LDL (vid behandling) ^b	0,7	-62,8	6,8	-49,3	-6,6	-45,5	-0,8	-50,7
Non-HDL-kolesterol	0,7	-51,6	7,4	-42,8	-6,2	-41,9	-1,6	-39,1
Apo B	1,2	-52,8	1,9	-41,7	-8,7	-39,0	-0,9	-36,7
Totalkolesterol	-0,3	-37,8	5,5	-31,2	-4,8	-33,2	-2,9	-27,9
Lp(a)	-3,7	-29,3	-8,5	-26,9	-8,7	-23,5	-5,9	-20,5
TG	1,8	-15,6	4,3	-9,8	-1,9	-10,5	-5,4	-6,0
HDL	-0,6	4,0	0,2	7,8	3,9	7,5	-3,8	3,5
Apo A-1	1,2	4,0	-0,4	4,2	2,0	5,6	-2,5	3,3

Genomsnittlig procentuell förändring från utgångsnivåutgångsnivå i ezetimibkontrollerade studier

	Med bakgrundsbehandling med statin		Utan bakgrundsbehandling med statin			
	COMBO II (N=707)		ALTERNATIVE (N=248)		MONO (N=103)	
	Ezetimib	Alirokumab	Ezetimib	Alirokumab	Ezetimib	Alirokumab
Antal patienter	240	467	122	126	51	52
Genomsnittligt utgångs-LDL (mmol/l)	2,71	2,81	5,03	5,0	3,58	3,65

Vecka 12

LDL (ITT) ^a	-21,8	-51,2	-15,6	-47,0	-19,6	-48,1
	-22,7	-52,4	-18,0	-51,2	-20,4	-53,2

^a Baserat på ITT-analysen (Intention-To-Treat; avsikt att behandla). ITT-populationen inkluderar alla lipid-data under uppföljningstiden oavsett följsamhet till studiebehandlingen.

^b Analys vid behandling - analysen begränsad till tidsperioden då patienterna fick behandling.

Den procentuella LDL-sänkningen vid vecka 24 korresponderar till en genomsnittlig absolut förändring på:

^c-1,92 mmol/l; ^d-1,84 mmol/l; ^e-2,35 mmol/l; ^f-1,30 mmol/l; ^g-1,44 mmol/l; ^h-2,18 mmol/l; ⁱ-1,73 mmol/l

Genomsnittlig procentuell förändring från utgångs-LDL i placebokontrollerade studier av statinbehandlade patienter

LDL (vid behandling) ^b						
Vecka 24						
LDL (ITT) ^a	-20,7	-50,6 ^g	-14,6	-45,0 ^h	-15,6	-47,2 ⁱ
LDL (vid behandling) ^b	-21,8	-52,4	-17,1	-52,2	-17,2	-54,1
Non-HDL-kolesterol	-19,2	-42,1	-14,6	-40,2	-15,1	-40,6
Apo B	-18,3	-40,7	-11,2	-36,3	-11,0	-36,7
Totalkolesterol	-14,6	-29,3	-10,9	-31,8	-10,9	-29,6
Lp(a)	-6,1	-27,8	-7,3	-25,9	-12,3	-16,7
TG	-12,8	-13,0	-3,6	-9,3	-10,8	-11,9
HDL-kolesterol	0,5	8,6	6,8	7,7	1,6	6,0
Apo A-1	-1,3	5,0	2,9	4,8	-0,6	4,7

^a Baserat på ITT-analysen (Intention-To-Treat; avsikt att behandla). ITT-populationen inkluderar alla lipid-data under uppföljningstiden oavsett följsamhet till studiebehandlingen.

^b Analys vid behandling - analysen begränsad till tidsperioden då patienterna fick behandling.

Den procentuella LDL-sänkningen vid vecka 24 korresponderar till en genomsnittlig absolut förändring på: ^c-1,92 mmol/l; ^d-1,84 mmol/l; ^e-2,35 mmol/l; ^f-1,30 mmol/l; ^g-1,44 mmol/l; ^h-2,18 mmol/l; ⁱ-1,73 mmol/l

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Praluent för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av förhöjt kolesterol (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Praluent för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av blandad dyslipidemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering av 50 till 300 mg alirokumab var mediantider till maximal serumkoncentration (t_{max}) 3-7 dagar. Alirokumabs farmakokinetik efter subkutan engångsadministration om 75 mg i buk, överarm eller lår var jämförbar. Alirokumabs absoluta biotillgänglighet efter subkutan administrering var ungefär 85 %, bestämd genom farmakokinetisk populationsanalys. Jämvikt nåddes efter 2 till 3 doser med ett ungefär tvåfaldigt ackumulationsförhållande.

Distribution

Efter intravenös administrering var distributionsvolymen ungefär 0,04 till 0,05 l/kg vilket indikerar att alirokumab främst distribueras i cirkulationssystemet.

Metabolism

Specifika metabolismstudier har ej genomförts då alirokumab är ett protein. Alirokumab förväntas brytas ned till små peptider och individuella aminosyror.

Eliminering

Två elimineringsfaser sågs för alirokumab. Vid låga koncentrationer sker elimineringen huvudsakligen genom mättningsbar bindning till målet (PCSK9), medan elimineringen av alirokumab vid högre koncentrationer främst sker genom icke mättningsbar proteolys.

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys var den skenbara medianhalveringstiden för alirokumab vid jämvikt 17-20 dagar hos patienter som fick alirokumab som monoterapi vid subkutana doser om antingen 75 mg varannan vecka eller 150 mg varannan vecka. Givet tillsammans med en statin var den skenbara medianhalveringstiden 12 dagar.

Linjäritet/icke-linjäritet

En något större än dosproportionell ökning observerades, med en 2,1-2,7-faldig ökning i total alirokumabkoncentration för en tvåfaldig dosökning från 75 mg till 150 mg varannan vecka.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys var ålder förknippat med små skillnader i alirokumabexponering vid jämvikt, utan inverkan på effekt eller säkerhet.

Kön

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys hade kön ingen inverkan på alirokumabs farmakokinetik.

Etnicitet

Baserat på farmakokinetisk populationsanalys hade etnicitet ingen inverkan på alirokumabs farmakokinetik. Efter en subkutan administrerad singeldos om 100 mg till 300 mg alirokumab sågs ingen relevant skillnad i exponering mellan försökspersoner av japansk eller kaukasisk etnicitet.

Kroppsvikt

Kroppsvikt identifierades som en signifikant kovariat som påverkade alirokumabs farmakokinetik i den slutliga farmakokinetiska populationsmodellen. Alirokumabexponering (AUC_{0-14d}) vid jämvikt vid både dosregimer om 75 mg och 150 mg minskade med 29 % respektive 36 % hos patienter som vägde mer än 100 kg jämfört med patienter som vägde mellan 50 och 100 kg. Detta medförde inte en kliniskt relevant skillnad i LDL-kolesterolsänkning.

Nedsatt leverfunktion

I en fas 1-studie var alirokumabs farmakokinetiska profil hos försökspersoner med mild till måttlig leverfunktionsnedsättning liknande den för försökspersoner med normal leverfunktion efter administrering av en 75 mg subkutan enkeldos.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom monoklonala antikroppar inte elimineras via njurarna förväntas inte njurfunktionen påverka alirokumabs farmakokinetik. Farmakokinetiska populationsanalyser visade att alirokumabexponeringen (AUC_{0-14d}) vid jämvikt, både för doseringen 75 mg och 150 mg, ökade med 22-35 %, och 49-50 % hos patienter med mildt respektive måttligt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Distributionen av kroppsvikt och ålder, två kovariater som påverkar alirokumabexponeringen, skilde sig mellan njurfunktionskategorierna och förklarar sannolikt de observerade farmakokinetiska skillnaderna.

Begränsade data finns tillgängliga avseende patienter med gravt nedsatt njurfunktion, hos dessa patienter var exponeringen för alirokumab ungefär fördubblad jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Den farmakodynamiska effekten av alirokumab avseende LDL-kolesterolsänkning är indirekt och medierad genom bindningen till PCSK9. En koncentrationsberoende minskning av fritt PCSK9 och LDL-kolesterol ses till dess att mätning av målet nåtts. Vid mätning av PCSK9-bindning resulterar inte ytterligare ökning av alirokumabkoncentrationerna i ytterligare minskning av LDL-kolesterol, dock observeras en förlängning av varaktigheten av den LDL-sänkande effekten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxikologiska studier på råttor och apor tyder på att alirokumab, liksom andra IgG-antikroppar, passerar placentabarriären.

Det förelåg inga biverkningar avseende surrogatmarkörer för fertilitet (t ex östrogencyklicitet, testikelstorlek, ejakulationsvolym, spermamotilitet, eller totalt spermieantal per ejakulat) hos apor, heller ingen alirokumabrelaterad anatomisk patologi eller histopatologifynd i reproduktionsorgan i någon toxikologistudie på råttor eller apa.

Det fanns inga biverkningar avseende fetal tillväxt eller utveckling hos råttor eller apor. Maternell toxicitet sågs ej hos dräktiga apor vid systemisk exponering som var 81 gånger human exponering vid doser om 150 mg varannan vecka. Maternell toxicitet sågs emellertid hos dräktiga råttor vid systemiska exponeringar uppskattade till 5,3 gånger större än human exponering vid doser om 150 mg varannan vecka (baserat på exponering mätt hos icke dräktiga råttor under en 5 veckor lång toxicitetsstudie).

Avkomma till apor som fick höga doser alirokumab veckovis genom hela dräktigheten hade ett svagare sekundärt immunsvår vid återexponering för alirokumab än avkomman till kontroldjur. Detta svar var inom intervallet för historiska kontroller. Det förelåg inga andra tecken till alirokumabrelaterad immundysfunktion hos avkomman.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin

Sukros

Polysorbat 20

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas.

Tiden utanför kylskåp bör ej överstiga 24 timmar och temperaturen bör då ej överstiga 25 °C.

Förvara pennan eller sprutan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml lösning i spruta av silikoniserat klarglas typ 1, utrustad med nål i rostfritt stål, ett mjukt nålskydd av styren-butadiengummi, och en kolvstångspropp av brombutylgummi täckt av etylen-tetrafluoretylen (FluroTec®).

Förfylld penna 75 mg:

Sprutans komponenter sätts samman till en förfylld penna för engångsbruk med en blå skyddshylsa och ljusgrön aktiveringsknapp.

Förfylld penna 150 mg:

Sprutans komponenter sätts samman till en förfylld penna för engångsbruk med en blå skyddshylsa och mörkgrå aktiveringsknapp.

Förfylld spruta 75 mg:

Sprutan är utrustad med en ljusgrön kolvstång av polypropylen.

Förfylld spruta 150 mg:

Sprutan är utrustad med en mörkgrå kolvstång av polypropylen.

Förpackningsstorlekar:

1, 2, eller 6 förfyllda pennor.

1, 2, eller 6 förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska vara klar, färglös till svagt gul. Om lösningen ändrat färg eller innehåller synliga partiklar ska den ej användas.

Efter användning, lägg den förfyllda pennan/sprutan i en sticksäker behållare och kassera enligt gällande föreskrifter. Återanvänd inte behållaren. Förvara alltid behållaren utom syn- och räckhåll för barn. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Innehavare av marknadsföringstillståndet:

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F - 75008 Paris

Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1031/001

EU/1/15/1031/002

EU/1/15/1031/003

EU/1/15/1031/004

EU/1/15/1031/005

EU/1/15/1031/006

EU/1/15/1031/007

EU/1/15/1031/008

EU/1/15/1031/009
EU/1/15/1031/010
EU/1/15/1031/011
EU/1/15/1031/012

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2015-09-23

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2015-11-26

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.