ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leqvio 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 284 mg Inclisiran in 1,5 ml Lösung.

Jeder Milliliter enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 189 mg Inclisiran.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Die Lösung ist klar, farblos bis blassgelb und praktisch partikelfrei.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren ist 284 mg Inclisiran als einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate.

Versäumte Dosen
Wenn eine geplante Dosis um weniger als 3 Monate versäumt wurde, sollte Inclisiran verabreicht und die Behandlung entsprechend dem ursprünglich für den Patienten bestimmten Plan fortgesetzt werden.

Wenn eine geplante Dosis um mehr als 3 Monate versäumt wurde, sollte mit einem neuen Behandlungsplan begonnen werden – Inclisiran ist zu Beginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate zu verabreichen.

Umstellung der Behandlung von monoklonalen Antikörpern gegen Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren
Inclisiran kann unmittelbar nach der letzten Verabreichung eines monoklonalen Antikörpers gegen PCSK9 gegeben werden. Um die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Senkung aufrechtzuerhalten, wird empfohlen, Inclisiran innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Gabe eines monoklonalen Antikörpers gegen PCSK9 zu verabreichen.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit geringer (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). Inclisiran sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit geringer, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Inclisiran bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Inclisiran sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Vorsichtsmaßnahmen im Fall einer Hämodialyse siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inclisiran bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Inclisiran ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen bestimmt; alternative Injektionsstellen sind der Oberarm oder Oberschenkel. Die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit aktiver Hauterkrankung oder Hautschäden wie Sonnenbrand, Ausschlag, Entzündung oder Hautinfektionen erfolgen.

Jede 284-mg-Dosis wird in einer einzelnen Fertigspritze verabreicht. Jede Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Inclisiran ist zur Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämodialyse

Die Wirkung einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Inclisiran wurde nicht untersucht. In Anbetracht dessen, dass Inclisiran renal eliminiert wird, sollte eine Hämodialyse frühestens 72 Stunden nach Anwendung von Inclisiran erfolgen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Inclisiran ist kein Substrat für gängige Wirkstofftransporter und, obwohl keine *In-vitro*-Studien durchgeführt wurden, ist nicht zu erwarten, dass es ein Substrat für Cytochrom P450 ist. Inclisiran ist kein Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-P450-Enzymen oder gängigen Wirkstofftransportern. Daher sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Inclisiran und anderen Arzneimitteln zu erwarten. Basierend auf den begrenzt verfügbaren Daten werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atorvastatin, Rosuvastatin oder anderen Statinen erwartet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Inclisiran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Inclisiran während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Inclisiran/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Inclisiran in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Leqvio verzichtet werden soll/die Behandlung mit Leqvio zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Inclisiran auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Leqvio hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die einzigen mit Inclisiran assoziierten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (8,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der Systemorganklasse und Häufigkeit in Tabelle 1 nach folgender Konvention dargestellt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, <1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen bei Patienten unter Inclisiran

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Angioödem, Ausschlag, Urtikaria, Pruritus	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle[1]	Häufig
[1] Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle
Nebenwirkungen an der Injektionsstelle traten in den pivotalen Studien bei 8,2 % der Patienten unter Inclisiran bzw. 1,8 % der Patienten unter Placebo auf. Der Anteil der Patienten, welche die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen an der Injektionsstelle abbrachen, betrug 0,2 % in der Inclisiran- und 0,0 % in der Placebogruppe. Alle Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt, vorübergehend und klangen ohne Folgeschäden ab. Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen an der Injektionsstelle bei Patienten unter Inclisiran waren Reaktionen an der Injektionsstelle (3,1 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (2,2 %), Erythem an der Injektionsstelle (1,6 %) und Ausschlag an der Injektionsstelle (0,7 %).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inclisiran wurde in zwei Phase-III-Studien an Kindern und Jugendlichen untersucht. Die erste Studie war eine 24-monatige, zweiteilige Studie mit 141 Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit HeFH, bestehend aus einem 12-monatigen doppelblinden, placebokontrollierten Teil, gefolgt von einem 12-monatigen, offenen Teil. Die zweite Studie war eine 24-monatige, zweiteilige Studie mit 13 Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH), bestehend aus einem 12-monatigen doppelblinden, placebokontrollierten Teil, gefolgt von einem 12-monatigen, offenen Teil. Das Sicherheitsprofil, welches in diesen Studien berichtet wurde, war mit dem bei erwachsenen Patienten berichteten Sicherheitsprofil konsistent und es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken während der Studien beobachtet.

Ältere Patienten
Von den 1 833 Patienten, die in den pivotalen Studien mit Inclisiran behandelt wurden, waren 981 (54 %) ≥ 65 Jahre alt, während 239 (13 %) ≥ 75 Jahre alt waren. Insgesamt wurde kein Unterschied hinsichtlich der Sicherheit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet.

Immunogenität

In den pivotalen Studien wurden 1 830 Patienten auf Anti-Drug-Antikörper getestet. Ein positives Testergebnis wurde für 1,8 % (33/1 830) der Patienten vor Behandlungsbeginn und 4,9 % (90/1 830) der Patienten während der 18-monatigen Behandlung mit Inclisiran gefunden. Bei Patienten mit positivem Befund auf Anti-Inclisiran-Antikörper wurden keine klinisch relevanten Unterschiede im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit, Sicherheit oder auf das pharmakodynamische Profil von Inclisiran festgestellt.

Laborwerte

In den klinischen Phase-III-Studien wurden bei Patienten, die Inclisiran erhielten, häufigere Erhöhungen der hepatischen Transaminasen im Serum zwischen > 1x des Upper limit of normal (ULN) und ≤ 3x ULN festgestellt (ALT: 19,7 % und AST: 17,2 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (ALT: 13,6 % und AST: 11,1 %). Diese Erhöhungen gingen nicht über die klinisch relevante Schwelle von einer Erhöhung um das 3-Fache der oberen Normgrenze hinaus, waren asymptomatisch und nicht mit Nebenwirkungen oder anderen Anzeichen einer Leberfunktionsstörung verbunden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei gesunden Probanden, die Inclisiran in Dosen erhielten, welche dem bis zu 3-Fachen der therapeutischen Dosis entsprachen, wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet. Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Inclisiran. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und bei Bedarf sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX16

Wirkmechanismus

Inclisiran ist eine cholesterinsenkende doppelsträngige kleine interferierende Ribonucleinsäure (small interfering ribonucleic acid, siRNA), die am Sense-Strang mit triantennärem N-Acetylgalactosamin (GalNAc) konjugiert ist, um die Aufnahme in die Hepatozyten zu erleichtern. In den Hepatozyten nutzt Inclisiran den RNA-Interferenz-Mechanismus und steuert den katalytischen Abbau der mRNA für die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9. Dies erhöht das Recycling und die Expression des LDL-C-Rezeptors auf der Oberfläche der Hepatozyten, wodurch vermehrt LDL-C aufgenommen wird und die LDL-C-Spiegel im Kreislauf absinken.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach einer einzelnen subkutanen Injektion von 284 mg Inclisiran war innerhalb von 14 Tagen nach Verabreichung eine LDL-C-Senkung feststellbar. Eine mittlere LDL-C-Senkung um 49 bis 51 % wurde 30 bis 60 Tage nach Verabreichung beobachtet. An Tag 180 waren die LDL-C-Spiegel immer noch um etwa 53 % erniedrigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

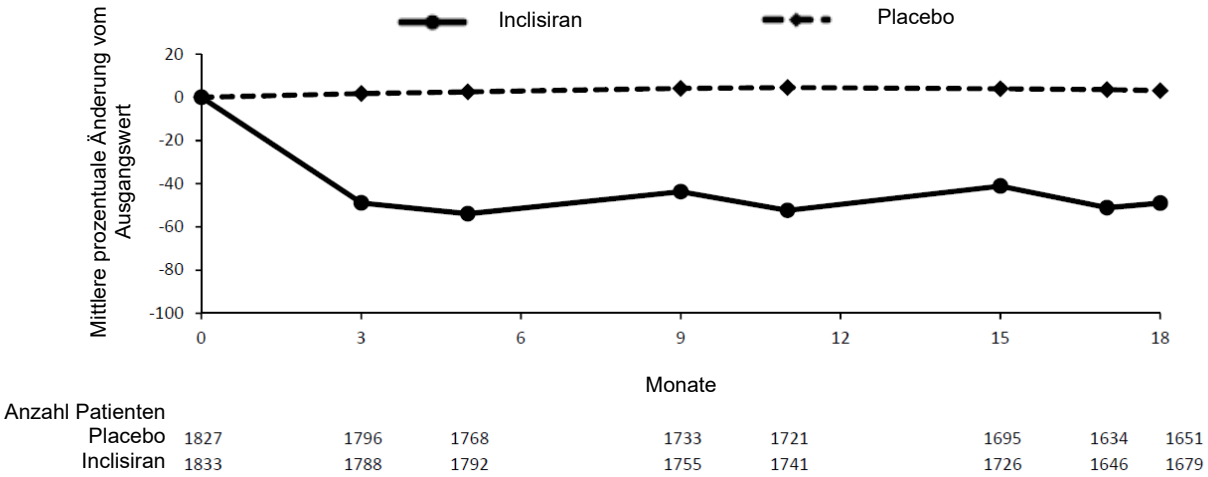
In klinischen Studien und einigen Publikationen wird die Dosis von 284 mg Inclisiran als 300 mg Inclisiran-Natriumsalz bezeichnet, beide Angaben sind als äquivalent zu betrachten.

Die Wirksamkeit von Inclisiran wurde in drei Phase-III-Studien an erwachsenen Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) (koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit), ASCVD-Risikoäquivalenten (Diabetes mellitus Typ 2, familiäre Hypercholesterinämie oder 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von mindestens 20 % gemäß Framingham Risk Score oder einem äquivalenten Risikoscore) und/oder familiärer Hypercholesterinämie (FH) beurteilt. Die Patienten nahmen eine maximal tolerierte Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidmodifizierende Therapien ein und benötigten eine zusätzliche LDL-C-Senkung (Patienten, die ihre Behandlungsziele nicht erreichten). Etwa 17 % der Patienten waren statinintolerant. Die Patienten erhielten subkutane Injektionen von 284 mg Inclisiran oder Placebo an Tag 1, Tag 90, Tag 270 und Tag 450. Die Patientennachbeobachtung erfolgte bis Tag 540.

Die Wirkung von Inclisiran auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

In der gepoolten Analyse der Phase-III-Studien wurde mit subkutan verabreichtem Inclisiran bereits an Tag 90 eine LDL-C-Senkung um 50 bis 55 % erreicht (Abbildung 1) und während der Langzeittherapie aufrechterhalten. Die maximale LDL-C-Senkung wurde nach einer zweiten Verabreichung an Tag 150 erreicht. Eine geringfügige, jedoch statistisch signifikant gesteigerte LDL-C-Senkung bis zu 65 % war mit niedrigeren LDL-C-Ausgangswerten (etwa < 2 mmol/l [77 mg/dl]), höheren PCSK9-Ausgangswerten, höheren Statin-Dosen und höherer Statin-Intensität assoziiert.

Abbildung 1 **Mittlere prozentuale Änderung vom LDL-C-Ausgangswert bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie unter Inclisiran im Vergleich zu Placebo (gepoolte Analyse)**



ASCVD und ASCVD-Risikoäquivalente

An Patienten mit ASCVD und ASCVD-Risikoäquivalenten wurden zwei Studien (ORION-10 und ORION-11) durchgeführt. Die Patienten nahmen eine maximal tolerierte Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidmodifizierende Therapien wie Ezetimib ein und benötigten eine zusätzliche LDL-C-Senkung. Da bei einer LDL-C-Senkung verbesserte kardiovaskuläre Ergebnisse zu erwarten sind, waren die co-primären Endpunkte in beiden Studien die prozentuale LDL-C-Änderung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 im Vergleich zu Placebo und die zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Änderung zwischen Tag 90 und Tag 540, um den Effekt auf das LDL-C im Zeitverlauf umfassend abschätzen zu können.

ORION-10 war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 18-monatige Studie an 1 561 Patienten mit ASCVD.

Das mittlere Alter zu Beginn der Studie betrug 66 Jahre (Spanne: 35 bis 90 Jahre), 60 % waren ≥ 65 Jahre alt, 31 % waren weiblich, 86 % weißer, 13 % schwarzer, 1 % asiatischer und 14 % hispano- oder lateinamerikanischer Herkunft. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert war 2,7 mmol/l (105 mg/dl). 69 % erhielten eine hochintensive, 19 % eine mäßig intensive, 1 % eine niedrigintensive und 11 % keine Statintherapie. Die am häufigsten verabreichten Statine waren Atorvastatin und Rosuvastatin.

Inclisiran führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten mittleren prozentualen LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 um 52 % (95%-KI: -56 %; -49 %; p < 0,0001) (Tabelle 2).

Ebenso bewirkte Inclisiran im Vergleich zu Placebo eine signifikante zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 um 54 % (95 %-KI: -56 %; -51 %; p < 0,0001). Weitere Ergebnisse siehe Tabelle 2.

Tabelle 2 Mittlere prozentuale Änderung der Lipidparameter vom Ausgangswert und Unterschied zu Placebo an Tag 510 in ORION-10

Behandlungs-gruppe	**LDL-C**	**Gesamt-cholesterin**	**Non-HDL-C**	**ApoB**	**Lp(a)***
Mittlerer Ausgangswert in mg/dl**	105	181	134	94	122
Tag 510 (mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert)					
Placebo (n = 780)	1	0	0	-2	4
Inclisiran (n = 781)	-51	-34	-47	-45	-22
Unterschied zu Placebo (LS-Mittelwert) (95 %-KI)	-52 (-56; -49)	-33 (-35; -31)	-47 (-50; -44)	-43 (-46; -41)	-26 (-29; -22)
*An Tag 540; mediane prozentuale Änderung der Lp(a)-Werte **Mittlerer Ausgangswert in nmol/l für Lp(a)					

An Tag 510 wurde das LDL-C-Ziel von < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) von 84 % der ASCVD-Patienten unter Inclisiran und 18 % der Patienten unter Placebo erreicht.

Eine übereinstimmende und statistisch signifikante (p < 0,0001) prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 sowie eine zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 wurde über alle Subgruppen hinweg unabhängig von den demographischen Charakteristika und Erkrankungsmerkmalen zu Beginn der Studie (einschließlich Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, ethnischer Zugehörigkeit und Statingebrauch zu Beginn der Studie), Komorbiditäten und geographischen Regionen beobachtet.

ORION-11 war eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 18-monatige Studie, in der 1 617 Patienten mit ASCVD oder ASCVD-Risikoäquivalenten untersucht wurden. Mehr als 75 % der Patienten erhielten eine hochintensive Statin-Basistherapie, 87 % der Patienten hatten ASCVD und 13 % ASCVD-Risikoäquivalente.

Das mittlere Alter zu Beginn der Studie betrug 65 Jahre (Spanne: 20 bis 88 Jahre), 55 % waren ≥ 65 Jahre alt, 28 % waren weiblich, 98 % weißer, 1 % schwarzer, 1 % asiatischer und 1 % hispano- oder lateinamerikanischer Herkunft. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert war 2,7 mmol/l (105 mg/dl). 78 % erhielten eine hochintensive, 16 % eine mäßig intensive, 0,4 % eine niedrigintensive und 5 % keine Statintherapie. Die am häufigsten verabreichten Statine waren Atorvastatin und Rosuvastatin.

Inclisiran führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten mittleren prozentualen LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 um 50 % (95 %-KI: -53 % -47 %; p < 0,0001) (Tabelle 3).

Ebenso bewirkte Inclisiran im Vergleich zu Placebo eine signifikante zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 um 49 % (95 %-KI: -52 %; -47 %; p < 0,0001). Weitere Ergebnisse siehe Tabelle 3.

Tabelle 3 Mittlere prozentuale Änderung der Lipidparameter vom Ausgangswert und Unterschied zu Placebo an Tag 510 in ORION-11

Behandlungs-gruppe	LDL-C	Gesamt-cholesterin	Non-HDL-C	ApoB	Lp(a)*
Mittlerer Ausgangswert in mg/dl**	105	185	136	96	107
Tag 510 (mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert)					
Placebo (n = 807)	4	2	2	1	0
Inclisiran (n = 810)	-46	-28	-41	-38	-19
Unterschied zu Placebo (LS-Mittelwert) (95 %-KI)	-50 (-53; -47)	-30 (-32; -28)	-43 (-46; -41)	-39 (-41; -37)	-19 (-21; -16)
*An Tag 540; mediane prozentuale Änderung der Lp(a)-Werte **Mittlerer Ausgangswert in nmol/l für Lp(a)					

An Tag 510 wurde das LDL-C-Ziel von < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) von 82 % der ASCVD-Patienten unter Inclisiran und 16 % der Patienten unter Placebo erreicht. Von den Patienten mit ASCVD-Risikoäquivalent erreichten 78 % unter Inclisiran und 31 % unter Placebo das LDL-C-Ziel von < 2,6 mmol/l (100 mg/dl).

Eine übereinstimmende und statistisch signifikante (p < 0,05) prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 sowie eine zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 wurde über alle Subgruppen hinweg unabhängig von den demographischen Charakteristika und Erkrankungsmerkmalen zu Beginn der Studie (einschließlich Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, ethnischer Zugehörigkeit und Statingebrauch zu Beginn der Studie), Komorbiditäten und geographischen Regionen beobachtet.

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
ORION-9 war eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 18-monatige Studie an 482 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH). Alle Patienten nahmen maximal tolerierte Statin-Dosen mit oder ohne andere lipidmodifizierende Therapien wie Ezetimib ein und benötigten eine zusätzliche LDL-C-Senkung. Die HeFH-Diagnose erfolgte entweder mittels Genotypisierung oder klinischer Kriterien („definitive FH“ nach den Simon-Broome- oder WHO/Dutch-Lipid-Network-Kriterien).

Die co-primären Endpunkte waren die prozentuale LDL-C-Änderung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 im Vergleich zu Placebo und die zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Änderung zwischen Tag 90 und Tag 540, um den integrierten Effekt auf das LDL-C im Zeitverlauf abschätzen zu können. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die absolute LDL-C-Änderung zwischen Beginn der Studie und Tag 510, die zeitkorrigierte absolute LDL-C-Änderung zwischen Tag 90 und Tag 540 und die prozentuale Änderung von PCSK9, Gesamtcholesterin, ApoB und non-HDL-C zwischen Beginn der Studie und Tag 510. Zusätzliche sekundäre Endpunkte waren das individuelle Ansprechen auf Inclisiran und der Anteil der Patienten, welche die allgemein gültigen Lipidziele gemäß ihrer ASCVD-Risikostufe erreichten.

Das mittlere Alter zu Beginn der Studie betrug 55 Jahre (Spanne: 21 bis 80 Jahre), 22 % waren ≥ 65 Jahre alt, 53 % waren weiblich, 94 % weißer, 3 % schwarzer, 3 % asiatischer und 3 % hispano- oder lateinamerikanischer Herkunft. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert war 4,0 mmol/l (153 mg/dl). 74 % erhielten eine hochintensive, 15 % eine mäßig intensive und 10 % keine Statintherapie. 52 % der Patienten wurden mit Ezetimib behandelt. Die am häufigsten verabreichten Statine waren Atorvastatin und Rosuvastatin.

Inclisiran führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten mittleren prozentualen LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 um 48 % (95 %-KI: -54 %; -42 %; p < 0,0001) (Tabelle 4).

Ebenso bewirkte Inclisiran im Vergleich zu Placebo eine signifikante zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 um 44 % (95 %-KI: -48 %; -40 %; p < 0,0001). Weitere Ergebnisse siehe Tabelle 4.

Tabelle 4 Mittlere prozentuale Änderung der Lipidparameter vom Ausgangswert und Unterschied zu Placebo an Tag 510 in ORION-9

Behandlungs-gruppe	**LDL-C**	**Gesamt-cholesterin**	**Non-HDL-C**	**ApoB**	**Lp(a)***
Mittlerer Ausgangswert in mg/dl**	153	231	180	124	121
Tag 510 (mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert)					
Placebo (n = 240)	8	7	7	3	4
Inclisiran (n = 242)	-40	-25	-35	-33	-13
Unterschied zu Placebo (LS-Mittelwert) 95 %-KI)	-48 (-54; -42)	-32 (-36; -28)	-42 (-47; -37)	-36 (-40; -32)	-17 (-22; -12)
*An Tag 540; mediane prozentuale Änderung der Lp(a)-Werte **Mittlerer Ausgangswert in nmol/l für Lp(a)					

An Tag 510 erreichten 52,5 % der ASCVD-Patienten unter Inclisiran ihr LDL-C-Ziel von < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) gegenüber 1,4 % der ASCVD-Patienten unter Placebo, während in der Gruppe mit ASCVD-Risikoäquivalenten 66,9 % der Patienten unter Inclisiran und 8,9 % der Patienten unter Placebo ihr LDL-C-Ziel von < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) erreichten.

Eine übereinstimmende und statistisch signifikante (p < 0,05) prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 sowie eine zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 wurde über alle Subgruppen hinweg unabhängig von den demographischen Charakteristika und Erkrankungsmerkmalen zu Beginn der Studie (einschließlich Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, ethnischer Zugehörigkeit und Statingebrauch zu Beginn der Studie), Komorbiditäten und geographischen Regionen beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH) bei Kindern und Jugendlichen
ORION-16 war eine 24-monatige, zweiteilige Studie, bestehend aus einem 12-monatigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Teil (Teil 1/Jahr 1), gefolgt von einem 12-monatigen offenen Teil (Teil 2/Jahr 2), in dem alle Patienten Inclisiran erhielten. ORION-16 schloss 141 Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HeFH und erhöhtem LDL-C ein. Die meisten Patienten nahmen Statine mit oder ohne andere LDL-C-senkende Therapien ein. Im Jahr 1 wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten eine subkutane Injektion von 284 mg Inclisiran (n = 93) oder Placebo (n = 48) an Tag 1, Tag 90 und Tag 270.

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung des LDL-C-Wertes von Beginn der Studie bis zu Tag 330. Die sekundären Endpunkte schlossen die zeitkorrigierte prozentuale Änderung des LDL-C-Wertes von Beginn der Studie nach Tag 90 und bis zu Tag 330 sowie die prozentuale Änderung von LDL-C, Apo-B, non-HDL-C, Gesamtcholesterin und PCSK9 zu Beginn der Studie zu jedem Untersuchungszeitpunkt bis Tag 720 ein.

Inclisiran führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten mittleren prozentualen LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 330 um 29 % (95%-KI: -36 %; -21 %; p < 0,0001) (Tabelle 5).

Ebenso bewirkte Inclisiran im Vergleich zu Placebo eine signifikante zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 330 um 29 % (95%-KI: -36 %; -22 %; p < 0,0001). Weitere Ergebnisse siehe Tabelle 5.

Tabelle 5 Mittlere prozentuale Änderung der Lipidparameter vom Ausgangswert und Unterschied zu Placebo an Tag 330 in ORION-16

Behandlungsgruppe	**LDL-C**	**Apo-B**	**Non-HDL-C**	**Gesamtcholesterin**
Mittlerer Ausgangswert in mg/dl	183	129	201	250
Tag 330 (mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert)				
Placebo (n = 48)	1	4	2	0
Inclisiran (n = 93)	-27	-21	-25	-19
Unterschied zu Placebo (LS-Mittelwert) (95 %-KI)	-29 (-36; -21)	-26 (-32; -20)	-27 (-34; -20)	-19 (-25; -14)

In Jahr 2 im offenen, einarmigen Follow-up-Teil wurden alle Patienten mit einer subkutanen Injektion von 284 mg Inclisiran behandelt. Die prozentuale Veränderung des LDL-C-Ausganswertes (Randomisierung im doppelblinden Teil) an Tag 720 war -34 % (24 %) (Mittelwert, SD) und -36 % (-49; -21) (Median, Q1, Q3).

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) bei Kindern und Jugendlichen
ORION-13 war eine 24-monatige, zweiteilige Studie, bestehend aus einem 12-monatigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Teil (Teil 1/Jahr 1), gefolgt von einem 12-monatigen offenen Teil (Teil 2/Jahr 2), in dem alle Patienten Inclisiran erhielten. ORION-13 schloss 13 Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HoFH und erhöhtem LDL-C ein. Alle Patienten nahmen Statine mit oder ohne andere LDL-C-senkende Therapien ein. Im Jahr 1 wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und mit einer subkutanen Injektion von 284 mg Inclisiran (n = 9) oder Placebo (n = 4) an Tag 1, Tag 90 und Tag 270 behandelt. Inclisiran führte im Vergleich zu Placebo zu einer mittleren prozentualen LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 330 um 33 % (95%-KI: -59 %; -7 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einmaliger subkutaner Verabreichung stieg die systemische Inclisiran-Exposition ungefähr dosisproportional über einen Bereich von 24 mg bis 756 mg an. Mit dem empfohlenen Dosisregime von 284 mg wurden die Spitzenkonzentrationen im Plasma etwa 4 Stunden nach Dosisgabe erreicht, wobei die mittlere C_{max} 509 ng/ml betrug. Innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung sanken die Konzentrationen unter die Nachweisgrenze. Die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von der Dosisgabe extrapoliert bis unendlich betrug 7 980 ng*h/ml. Die pharmakokinetischen Befunde nach wiederholter subkutaner Verabreichung von Inclisiran waren mit den Werten nach einmaliger Verabreichung vergleichbar.

Verteilung

Inclisiran liegt *in vitro* bei den relevanten klinischen Plasmakonzentrationen zu 87 % proteingebunden vor. Bei gesunden Erwachsenen beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen nach einer einzelnen subkutanen Dosis von 284 mg Inclisiran etwa 500 Liter. Basierend auf nicht-klinischen Daten wurde für Inclisiran eine hohe Aufnahme in und Selektivität für die Leber, das Zielorgan für die Cholesterinsenkung, nachgewiesen. Das Körpergewicht war eine signifikante Kovariate für das Verteilungsvolumen im kombinierten pharmakokinetischen Modell für die Population aus Erwachsenen und Jugendlichen.

Biotransformation

Inclisiran wird vorwiegend durch Nukleasen zu kürzeren inaktiven Nukleotiden unterschiedlicher Länge metabolisiert. Inclisiran ist kein Substrat für gängige Wirkstofftransporter und, obwohl keine *In-vitro*-Studien durchgeführt wurden, ist nicht zu erwarten, dass es ein Substrat für Cytochrom P450 ist.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Inclisiran beträgt etwa 9 Stunden, und bei wiederholter Verabreichung kommt es zu keiner Akkumulation. Sechzehn Prozent (16 %) von Inclisiran werden über die Nieren ausgeschieden. Das Körpergewicht war eine signifikante Kovariate für die Clearance im kombinierten pharmakokinetischen Modell für die Population aus Erwachsenen und Jugendlichen.

Linearität/Nicht-Linearität

In der klinischen Phase-I-Studie wurde nach Verabreichung subkutaner Dosen von 24 mg bis 756 mg Inclisiran ein etwa dosisproportionaler Anstieg der Inclisiran-Exposition beobachtet. Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von Inclisiran wurden keine Akkumulation und keine zeitabhängigen Veränderungen festgestellt.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In der klinischen Phase-I-Studie wurde ein Unterschied zwischen den pharmakokinetischen Parametern von Inclisiran und der pharmakodynamischen LDL-C-Wirkung festgestellt. Die selektive Aufnahme von Inclisiran in die Hepatozyten, wo es an den RNA-induced silencing complex (RISC) gebunden wird, führt zu einer langen Wirkdauer, die über die aufgrund der Halbwertszeit der Plasmaelimination von 9 Stunden erwartete Dauer hinausgeht. Die maximale LDL-C-senkende Wirkung wurde bei einer Dosis von 284 mg beobachtet, wobei höhere Dosen keine größeren Effekte hervorriefen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Inclisiran wurde bei 40 Kindern und Jugendlichen mit HeFH (ORION-16) und 9 Kindern und Jugendlichen mit HoFH (ORION-13) im Alter von 12 bis unter 18 Jahren evaluiert. Die Spannweite der Plasmakonzentrationen von Inclisiran war bei jugendlichen Patienten größer als bei erwachsenen Patienten (Ergebnisse basierend auf popPK-Modelling). Nach einer Einzeldosis von 284 mg war die Exposition bei pädiatrischen Patienten höher als bei Erwachsenen, die dieselbe Dosis erhielten. Das popPK-Modell sagt voraus, dass C_{max} und AUC bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 30 kg (etwa dem 5. Perzentil des Körpergewichts bei 12-Jährigen) im Vergleich zu Erwachsenen etwa dreifach erhöht sind.

Nierenfunktionsstörung
Eine pharmakokinetische Analyse der Daten einer speziellen Studie zu Nierenfunktionsstörungen ergab bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] von 60 ml/min bis 89 ml/min), mäßiger (Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] von 30 ml/min bis 59 ml/min) bzw. schwerer (Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] von 15 ml/min bis 29 ml/min) Nierenfunktionsstörung einen Anstieg der C_{max} von Inclisiran um das etwa 2,3-, 2,0- bzw. 3,3-Fache und einen Anstieg der AUC (*area under the curve*) von Inclisiran um das etwa 1,6,- 1,8- bzw. 2,3-Fache im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Trotz der kurzfristig höheren Plasmaexpositionen über 48 Stunden war die LDL-C-Senkung in allen Nierenfunktionsgruppen vergleichbar. Basierend auf einer populationspharmakodynamischen Modellierung wird bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung empfohlen. Auf Grundlage der pharmakokinetischen, pharmakodynamischen und sicherheitsbezogenen Untersuchungen ist bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Die Wirkung einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Inclisiran wurde nicht untersucht. In Anbetracht dessen, dass Inclisiran über die Nieren eliminiert wird, sollte eine Hämodialyse frühestens 72 Stunden nach Anwendung von Leqvio erfolgen.

Leberfunktionsstörung
Eine pharmakokinetische Analyse der Daten einer speziellen Studie zu Leberfunktionsstörungen ergab bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bzw. mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung einen Anstieg der C_{max} von Inclisiran um das etwa 1,1- bzw. 2,1-Fache und einen Anstieg der AUC von Inclisiran um das etwa 1,3- bzw. 2,0-Fache im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion. Trotz der vorübergehend höheren Inclisiran-Expositionen im Plasma war die LDL-C-Senkung in den mit Inclisiran behandelten Patientengruppen mit normaler Leberfunktion und leichter Leberfunktionsstörung vergleichbar. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung waren die PCSK9-Ausgangswerte beträchtlich niedriger und die LDL-C-Senkung geringer als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Anwendung von Leqvio bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht.

Andere besondere Patientengruppen
Eine pharmakodynamische Populationsanalyse wurde anhand der Daten von 4 328 Patienten durchgeführt. Alter, Körpergewicht, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Kreatinin-Clearance zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakodynamik von Inclisiran. Für Patienten mit diesen demographischen Charakteristika werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Affen wurden die NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) als die höchsten subkutan verabreichten Dosen identifiziert, die zu Expositionen führten, die erheblich über der maximalen Exposition beim Menschen lagen. Mikroskopische Beobachtungen aus toxikologischen Studien erfassten die Vakuolation in Hepatozyten von Ratten und in Lymphknotenmakrophagen von Affen sowie das Vorhandensein von basophilen Granula in Hepatozyten von Affen und in Nieren von Ratten und Affen. Diese Beobachtungen waren nicht mit Veränderungen der klinischen Laborparameter verbunden und werden nicht als schädigend angesehen.

Inclisiran war bei Sprague-Dawley-Ratten oder TgRasH2-Mäusen in Dosen, welche ausreichend über den klinische Dosen lagen, nicht kanzerogen.

In einer Testserie mit bakteriellem Mutagenitätstest, Chromosomen-Aberrationstest *in vitro* an Lymphozyten im menschlichen peripheren Blut und Ratten-Knochenmark-Mikronukleustest *in vivo* zeigte Inclisiran kein mutagenes oder klastogenes Potenzial.

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf fetale Schädigungen durch Inclisiran in der höchsten verabreichten Dosis, welche zu Expositionen führte, die weit über der maximalen Exposition beim Menschen lagen.

Inclisiran beeinträchtigte weder die Fertilität noch die Reproduktionsleistung von männlichen Ratten und von weiblichen Ratten mit Inclisiran-Exposition vor und während der Trächtigkeit. Die Dosen waren mit systemischen Expositionen assoziiert, welche ein Vielfaches über der menschlichen Exposition unter klinischen Dosen lagen.

Inclisiran wurde in der Milch von säugenden Ratten gefunden; es liegen jedoch keine Hinweise für eine systemische Resorption bei gesäugten neugeborenen Ratten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung) (E 524)
Phosphorsäure 85 % (zur pH-Wert-Einstellung) (E 338)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze

1,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbenstopfen (mit FluroTec beschichteter Bromobutyl-Gummi), mit Nadel und fester Nadelkappe.

Packungsgröße mit einer Fertigspritze.

Fertigspritze mit Nadelschutz

1,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbenstopfen (mit FluroTec beschichteter Bromobutyl-Gummi), mit Nadel und fester Nadelkappe, mit Nadelschutz.

Packungsgröße mit einer Fertigspritze mit Nadelschutz.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Vor der Anwendung muss Leqvio visuell kontrolliert werden. Die Lösung muss klar, farblos bis blassgelb und praktisch partikelfrei sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie sichtbare Partikel enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1494/001
EU/1/20/1494/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Dezember 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Juli 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER FERTIGSPRITZE OHNE NADELSCHUTZ

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leqvio 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Inclisiran

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 284 mg Inclisiran in 1,5 ml Lösung.
Jeder Milliliter enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 189 mg Inclisiran.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid und Phosphorsäure 85 %.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1494/001 1 Fertigspritze

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERFOLIE DER FERTIGSPRITZE OHNE NADELSCHUTZ

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leqvio 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Inclisiran
Subkutane Anwendung

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER FERTIGSPRITZE MIT NADELSCHUTZ

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leqvio 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Inclisiran

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 284 mg Inclisiran in 1,5 ml Lösung.
Jeder Milliliter enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 189 mg Inclisiran.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid und Phosphorsäure 85 %.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze mit Nadelschutz

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1494/002 1 Fertigspritze mit Nadelschutz

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERFOLIE DER FERTIGSPRITZE MIT NADELSCHUTZ

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leqvio 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Inclisiran
Subkutane Anwendung

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

1 Fertigspritze mit Nadelschutz

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Leqvio 284 mg Injektion
Inclisiran
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Leqvio 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Inclisiran

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Leqvio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Leqvio bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Leqvio bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Leqvio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Leqvio und wofür wird es angewendet?

Was Leqvio ist und wie es wirkt
Leqvio enthält den Wirkstoff Inclisiran. Inclisiran senkt den Spiegel des LDL-Cholesterins („schlechtes“ Cholesterin), das bei erhöhten Werten Herzprobleme und Durchblutungsstörungen verursachen kann.

Inclisiran wirkt durch gezielte Wechselwirkung mit der RNA (genetisches Material in Körperzellen), um die Produktion des Proteins PCSK9 einzuschränken. Dieses Protein kann den LDL-Cholesterinspiegel erhöhen. Eine Hemmung der Produktion dieses Proteins hilft, Ihre LDL-Cholesterinwerte zu senken.

Wofür Leqvio angewendet wird
Leqvio wird angewendet, falls Sie ein Erwachsener mit einem hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut sind (primäre Hypercholesterinämie [heterozygot familiär und nicht-familiär] oder gemischte Dyslipidämie), zusätzlich zu einer cholesterinsenkenden Diät, oder falls Sie ein Kind ab einem Alter von 12 Jahren sind und einen hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut aufgrund einer Erkrankung haben, die in Ihrer Familie auftritt (heterozygote familiäre Hypercholesterinämie [HeFH]).

Leqvio wird angewendet:
- zusammen mit einem Statin (einer Art von Arzneimittel zur Behandlung hoher Cholesterinwerte), das manchmal mit einer anderen cholesterinsenkenden Behandlung kombiniert wird, wenn die Maximaldosis des Statins nicht ausreichend wirksam ist, oder
- allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn Statine nicht gut wirken oder nicht angewendet werden können.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Leqvio bei Ihnen angewendet wird?

Leqvio darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Inclisiran oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Leqvio bei Ihnen angewendet wird:
- wenn Sie eine Dialyse erhalten
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden
- wenn Sie an einer schweren Nierenerkrankung leiden

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel darf Kindern unter 12 Jahren nicht verabreicht werden, da die Anwendung des Arzneimittels in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden ist.

Anwendung von Leqvio zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Die Anwendung von Leqvio sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Es ist noch nicht bekannt, ob Leqvio in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt wird Ihnen bei der Entscheidung helfen, ob Sie weiter stillen oder eine Behandlung mit Leqvio beginnen sollten. Ihr Arzt wird den möglichen Nutzen der Behandlung für Sie gegen die gesundheitlichen Vorteile und Risiken des Stillens für Ihr Baby abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist nicht zu erwarten, dass Leqvio Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Leqvio enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Leqvio bei Ihnen angewendet?

Die empfohlene Dosis von Leqvio ist 284 mg, die als Injektion unter die Haut (subkutane Injektion) verabreicht wird. Die nächste Dosis wird nach 3 Monaten verabreicht, gefolgt von weiteren Dosen alle 6 Monate.

Vor Beginn der Leqvio-Behandlung sollten Sie eine cholesterinsenkende Diät einhalten, und Sie werden wahrscheinlich ein Statin einnehmen. Sie sollten diese cholesterinsenkende Diät und die Einnahme des Statins während der gesamten Anwendungsdauer von Leqvio fortsetzen.

Leqvio wird als Injektion unter die Haut des Bauchs angewendet; alternative Injektionsstellen sind der Oberarm oder Oberschenkel. Leqvio wird durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal verabreicht.

Wenn Sie eine größere Menge von Leqvio erhalten haben, als Sie sollten
Dieses Arzneimittel wird Ihnen von Ihrem Arzt oder medizinischen Fachpersonal verabreicht. Im höchst unwahrscheinlichen Fall, dass Ihnen zu viel (eine Überdosis) verabreicht wird, werden Sie vom Arzt oder anderem medizinischen Fachpersonal auf Nebenwirkungen untersucht.

Wenn die Anwendung von Leqvio vergessen wurde
Wenn Sie Ihren Termin für die Injektion von Leqvio versäumt haben, wenden Sie sich sobald wie möglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, um einen Termin für Ihre nächste Injektion zu vereinbaren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Rötung oder Ausschlag

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) einschließlich schwerer Reaktionen (anaphylaktische Reaktion) können auftreten. Schwere allergische Reaktionen können Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwellungen des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, Schwindel und Ohnmachtsgefühl, Abfall des Blutdrucks sowie starken Juckreiz der Haut mit einem roten Ausschlag oder Quaddeln umfassen. Wenn Sie glauben, eine schwere allergische Reaktion zu haben, suchen Sie sofort medizinische Hilfe auf.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Leqvio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht einfrieren.

Der Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wird dieses Arzneimittel kontrollieren und es entsorgen, wenn es Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal entsorgt Arzneimittel, die nicht mehr verwendet werden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Leqvio enthält
- Der Wirkstoff ist Inclisiran. Jede Fertigspritze enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 284 mg Inclisiran in 1,5 ml Lösung. Jeder Milliliter enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 189 mg Inclisiran.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (E 524) (siehe Abschnitt 2 „Leqvio enthält Natrium“) und Phosphorsäure 85 % (E 338).

Wie Leqvio aussieht und Inhalt der Packung
Leqvio 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ist eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung, die praktisch partikelfrei ist.

Jede Packung enthält eine Fertigspritze zum Einmalgebrauch.

Pharmazeutischer Unternehmer
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

Hersteller
Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 6274 220

Irland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Leqvio 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Inclisiran

Medizinisches Fachpersonal sollte die Fachinformation für umfassende Informationen zur Verschreibung zu Rate ziehen.

Anwendungsgebiet (*siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation*)

Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Dosierung (*siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation*)

Die empfohlene Dosis für Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren ist 284 mg Inclisiran als einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate.

Versäumte Dosen
Wenn eine geplante Dosis um weniger als 3 Monate versäumt wurde, sollte Inclisiran verabreicht und die Behandlung entsprechend dem ursprünglich für den Patienten bestimmten Plan fortgesetzt werden.

Wenn eine geplante Dosis um mehr als 3 Monate versäumt wurde, sollte mit einem neuen Behandlungsplan begonnen werden – Inclisiran ist zu Beginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate zu verabreichen.

Umstellung der Behandlung von monoklonalen Antikörpern gegen Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren
Inclisiran kann unmittelbar nach der letzten Verabreichung eines monoklonalen Antikörpers gegen PCSK9 gegeben werden. Um die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Senkung aufrechtzuerhalten, wird empfohlen, Inclisiran innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Gabe eines monoklonalen Antikörpers gegen PCSK9 zu verabreichen.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit geringer (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) liegen keine Daten vor. Inclisiran sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit geringer, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Inclisiran bei Patienten mit schwerer

Nierenfunktionsstörung vor. Inclisiran sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Vorsichtsmaßnahmen im Fall einer Hämodialyse siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inclisiran bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung (*siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation*)

Subkutane Anwendung.

Inclisiran ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen bestimmt; alternative Injektionsstellen sind der Oberarm oder Oberschenkel. Die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit aktiver Hauterkrankung oder Hautschäden wie Sonnenbrand, Ausschlag, Entzündung oder Hautinfektionen erfolgen.

Jede 284-mg-Dosis wird in einer einzelnen Fertigspritze verabreicht. Jede Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Inclisiran ist zur Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen.

Gegenanzeigen (*siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation*)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (*siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation*)

Hämodialyse

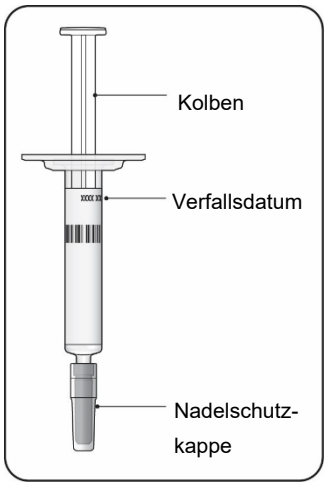
Die Wirkung einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Inclisiran wurde nicht untersucht. In Anbetracht dessen, dass Inclisiran renal eliminiert wird, sollte eine Hämodialyse frühestens 72 Stunden nach Anwendung von Inclisiran erfolgen.

Aufbewahrung (*siehe Abschnitt 6.4 der Fachinformation*)

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht einfrieren.

Gebrauchsanweisung für die Leqvio-Fertigspritze

Dieser Abschnitt enthält Informationen darüber, wie Leqvio zu injizieren ist.



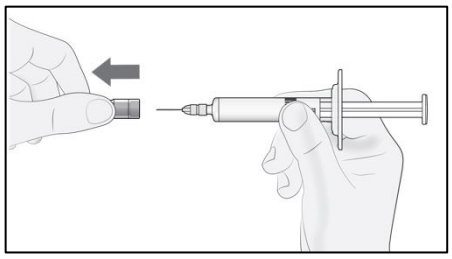
Wichtige Informationen, die Sie vor der Injektion von Leqvio wissen müssen

- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn eines der Siegel auf dem Umkarton oder das Siegel der Kunststoffschale beschädigt ist.
- **Entfernen Sie die Nadelschutzkappe erst**, wenn Sie zur Injektion bereit sind.
- **Nicht** verwenden, wenn die Fertigspritze nach dem Entfernen der Nadelschutzkappe heruntergefallen ist.
- Versuchen Sie **nicht**, die Fertigspritze wiederzuverwenden oder zu zerlegen.

Schritt 1. Prüfen Sie die Fertigspritze
Möglicherweise sehen Sie Luftblasen in der Flüssigkeit, was normal ist. Versuchen Sie **nicht,** die Luft zu entfernen.

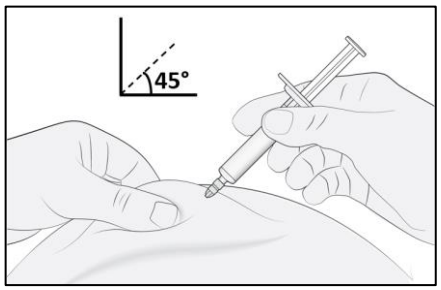
- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn sie beschädigt aussieht oder wenn etwas von der Injektionslösung aus der Fertigspritze ausgelaufen ist.

Schritt 2. Nadelschutzkappe entfernen
Ziehen Sie kräftig und gerade, um die Nadelschutzkappe von der Fertigspritze zu entfernen. Möglicherweise sehen Sie einen Flüssigkeitstropfen am Ende der Nadel. Das ist normal.
Setzen Sie die Nadelschutzkappe **nicht** wieder auf.
Werfen Sie sie weg.



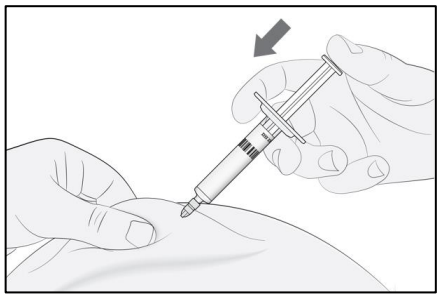
Entfernen Sie die Nadelschutzkappe erst, wenn Sie zur Injektion bereit sind, da das vorzeitige Entfernen der Nadelschutzkappe vor der Injektion zu einem Austrocknen des Arzneimittels in der Nadel führen kann, was eine Verstopfung der Nadel zur Folge haben kann.

Schritt 3. Nadel einstechen
Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle sanft zusammen und halten Sie den Druck während der gesamten Injektion aufrecht. Stechen Sie die Nadel mit der anderen Hand in einem Winkel von ca. 45 Grad in die Haut ein (siehe Abbildung).



Schritt 4. Injizieren
Drücken Sie die Haut weiterhin zusammen. Drücken Sie den Kolben langsam **bis zum Anschlag**. Dadurch wird sichergestellt, dass eine volle Dosis injiziert wird.

Hinweis: Wenn Sie den Kolben nach dem Einstechen der Nadel nicht herunterdrücken können, verwenden Sie eine neue Fertigspritze.



Schritt 5. Injektion beenden und Entsorgung der Fertigspritze
Entfernen Sie die Fertigspritze von der Injektionsstelle. Setzen Sie die Nadelschutzkappe nicht wieder auf.
Entsorgen Sie die Fertigspritze entsprechend den nationalen Anforderungen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Leqvio 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fertigspritze mit Nadelschutz
Inclisiran

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Leqvio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Leqvio bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Leqvio bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Leqvio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Leqvio und wofür wird es angewendet?

Was Leqvio ist und wie es wirkt
Leqvio enthält den Wirkstoff Inclisiran. Inclisiran senkt den Spiegel des LDL-Cholesterins („schlechtes“ Cholesterin), das bei erhöhten Werten Herzprobleme und Durchblutungsstörungen verursachen kann.

Inclisiran wirkt durch gezielte Wechselwirkung mit der RNA (genetisches Material in Körperzellen), um die Produktion des Proteins PCSK9 einzuschränken. Dieses Protein kann den LDL-Cholesterinspiegel erhöhen. Eine Hemmung der Produktion dieses Proteins hilft, Ihre LDL-Cholesterinwerte zu senken.

Wofür Leqvio angewendet wird
Leqvio wird angewendet, falls Sie ein Erwachsener mit einem hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut sind (primäre Hypercholesterinämie [heterozygot familiär und nicht-familiär] oder gemischte Dyslipidämie), zusätzlich zu einer cholesterinsenkenden Diät, oder falls Sie ein Kind ab einem Alter von 12 Jahren sind und einen hohen Cholesterinspiegel in Ihrem Blut aufgrund einer Erkrankung haben, die in Ihrer Familie auftritt (heterozygote familiäre Hypercholesterinämie [HeFH]).

Leqvio wird angewendet:
- zusammen mit einem Statin (einer Art von Arzneimittel zur Behandlung hoher Cholesterinwerte), das manchmal mit einer anderen cholesterinsenkenden Behandlung kombiniert wird, wenn die Maximaldosis des Statins nicht ausreichend wirksam ist, oder
- allein oder zusammen mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln, wenn Statine nicht gut wirken oder nicht angewendet werden können.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Leqvio bei Ihnen angewendet wird?

Leqvio darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Inclisiran oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Leqvio bei Ihnen angewendet wird:
- wenn Sie eine Dialyse erhalten
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden
- wenn Sie an einer schweren Nierenerkrankung leiden

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel darf Kindern unter 12 Jahren nicht verabreicht werden, da die Anwendung des Arzneimittels in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden ist.

Anwendung von Leqvio zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Die Anwendung von Leqvio sollte während der Schwangerschaft vermieden werden.

Es ist noch nicht bekannt, ob Leqvio in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt wird Ihnen bei der Entscheidung helfen, ob Sie weiter stillen oder eine Behandlung mit Leqvio beginnen sollten. Ihr Arzt wird den möglichen Nutzen der Behandlung für Sie gegen die gesundheitlichen Vorteile und Risiken des Stillens für Ihr Baby abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist nicht zu erwarten, dass Leqvio Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Leqvio enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Leqvio bei Ihnen angewendet?

Die empfohlene Dosis von Leqvio ist 284 mg, die als Injektion unter die Haut (subkutane Injektion) verabreicht wird. Die nächste Dosis wird nach 3 Monaten verabreicht, gefolgt von weiteren Dosen alle 6 Monate.

Vor Beginn der Leqvio-Behandlung sollten Sie eine cholesterinsenkende Diät einhalten, und Sie werden wahrscheinlich ein Statin einnehmen. Sie sollten diese cholesterinsenkende Diät und die Einnahme des Statins während der gesamten Anwendungsdauer von Leqvio fortsetzen.

Leqvio wird als Injektion unter die Haut des Bauchs angewendet; alternative Injektionsstellen sind der Oberarm oder Oberschenkel. Leqvio wird durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal verabreicht.

Wenn Sie eine größere Menge von Leqvio erhalten haben, als Sie sollten
Dieses Arzneimittel wird Ihnen von Ihrem Arzt oder medizinischen Fachpersonal verabreicht. Im höchst unwahrscheinlichen Fall, dass Ihnen zu viel (eine Überdosis) verabreicht wird, werden Sie vom Arzt oder anderem medizinischen Fachpersonal auf Nebenwirkungen untersucht.

Wenn die Anwendung von Leqvio vergessen wurde
Wenn Sie Ihren Termin für die Injektion von Leqvio versäumt haben, wenden Sie sich sobald wie möglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, um einen Termin für Ihre nächste Injektion zu vereinbaren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Rötung oder Ausschlag

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) einschließlich schwerer Reaktionen (anaphylaktische Reaktion) können auftreten. Schwere allergische Reaktionen können Atem- oder Schluckbeschwerden, Schwellungen des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, Schwindel und Ohnmachtsgefühl, Abfall des Blutdrucks sowie starken Juckreiz der Haut mit einem roten Ausschlag oder Quaddeln umfassen. Wenn Sie glauben, eine schwere allergische Reaktion zu haben, suchen Sie sofort medizinische Hilfe auf.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Leqvio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht einfrieren.

Der Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wird dieses Arzneimittel kontrollieren und es entsorgen, wenn es Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal entsorgt Arzneimittel, die nicht mehr verwendet werden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Leqvio enthält
- Der Wirkstoff ist Inclisiran. Jede Fertigspritze enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 284 mg Inclisiran in 1,5 ml Lösung. Jeder Milliliter enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 189 mg Inclisiran.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid (E 524) (siehe Abschnitt 2 „Leqvio enthält Natrium“) und Phosphorsäure 85 % (E 338).

Wie Leqvio aussieht und Inhalt der Packung
Leqvio 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ist eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung, die praktisch partikelfrei ist.

Jede Packung enthält eine Fertigspritze mit Nadelschutz zum Einmalgebrauch.

Pharmazeutischer Unternehmer
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

Hersteller
Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestraße 10
6336 Langkampfen
Österreich

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 6274 220

Irland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Leqvio 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Fertigspritze mit Nadelschutz
Inclisiran

Medizinisches Fachpersonal sollte die Fachinformation für umfassende Informationen zur Verschreibung zu Rate ziehen.

Anwendungsgebiet (*siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation*)

Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Dosierung (*siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation*)

Die empfohlene Dosis für Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren ist 284 mg Inclisiran als einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate.

Versäumte Dosen
Wenn eine geplante Dosis um weniger als 3 Monate versäumt wurde, sollte Inclisiran verabreicht und die Behandlung entsprechend dem ursprünglich für den Patienten bestimmten Plan fortgesetzt werden.

Wenn eine geplante Dosis um mehr als 3 Monate versäumt wurde, sollte mit einem neuen Behandlungsplan begonnen werden – Inclisiran ist zu Beginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate zu verabreichen.

Umstellung der Behandlung von monoklonalen Antikörpern gegen Proteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren
Inclisiran kann unmittelbar nach der letzten Verabreichung eines monoklonalen Antikörpers gegen PCSK9 gegeben werden. Um die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Senkung aufrechtzuerhalten, wird empfohlen, Inclisiran innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Gabe eines monoklonalen Antikörpers gegen PCSK9 zu verabreichen.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit geringer (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) liegen keine Daten vor. Inclisiran sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit geringer, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Inclisiran bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Inclisiran sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Vorsichtsmaßnahmen im Fall einer Hämodialyse siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inclisiran bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung (*siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation*)

Subkutane Anwendung.

Inclisiran ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen bestimmt; alternative Injektionsstellen sind der Oberarm oder Oberschenkel. Die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit aktiver Hauterkrankung oder Hautschäden wie Sonnenbrand, Ausschlag, Entzündung oder Hautinfektionen erfolgen.

Jede 284-mg-Dosis wird in einer einzelnen Fertigspritze verabreicht. Jede Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Inclisiran ist zur Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen.

Gegenanzeigen (*siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation*)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (*siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation*)

Hämodialyse

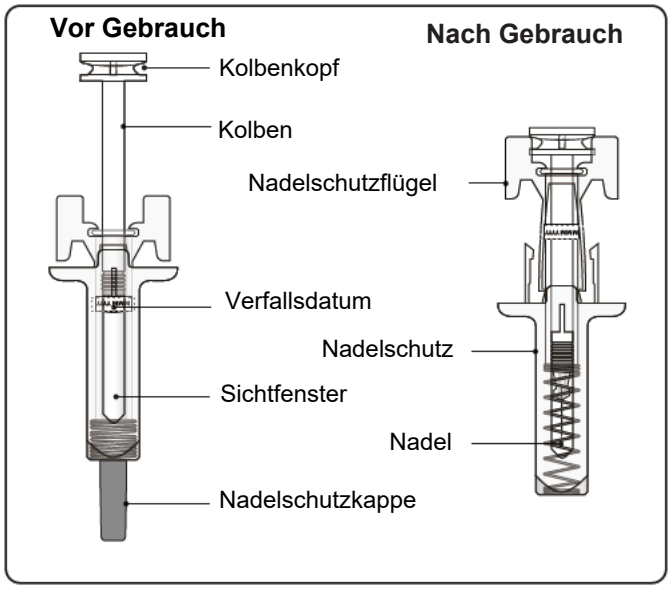
Die Wirkung einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Inclisiran wurde nicht untersucht. In Anbetracht dessen, dass Inclisiran renal eliminiert wird, sollte eine Hämodialyse frühestens 72 Stunden nach Anwendung von Inclisiran erfolgen.

Aufbewahrung (*siehe Abschnitt 6.4 der Fachinformation*)

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht einfrieren.

Gebrauchsanweisung für die Leqvio-Fertigspritze mit Nadelschutz

Dieser Abschnitt enthält Informationen darüber, wie Leqvio zu injizieren ist.



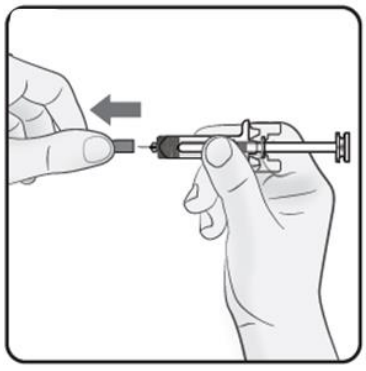
Wichtige Informationen, die Sie vor der Injektion von Leqvio wissen müssen

- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn eines der Siegel auf dem Umkarton oder das Siegel der Kunststoffschale beschädigt ist.
- **Entfernen Sie die Nadelschutzkappe erst**, wenn Sie zur Injektion bereit sind.
- **Nicht** verwenden, wenn die Fertigspritze auf eine harte Oberfläche gefallen ist oder nach dem Entfernen der Nadelschutzkappe heruntergefallen ist.
- Versuchen Sie **nicht**, die Fertigspritze wiederzuverwenden oder zu zerlegen.
- Die Fertigspritze hat einen Nadelschutz, der aktiviert wird, um die Nadel nach der Injektion abzudecken. Der Nadelschutz hilft, Nadelstichverletzungen bei allen Personen zu vermeiden, die die Fertigspritze nach der Injektion anfassen.

Schritt 1. Prüfen Sie die Fertigspritze
Möglicherweise sehen Sie Luftblasen in der Flüssigkeit, was normal ist. Versuchen Sie **nicht,** die Luft zu entfernen.

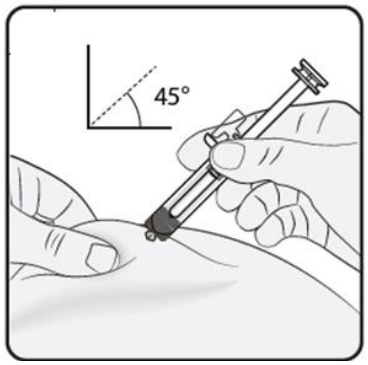
- Verwenden Sie die Fertigspritze **nicht**, wenn sie beschädigt aussieht oder wenn etwas von der Injektionslösung aus der Fertigspritze ausgelaufen ist.

Schritt 2. Nadelschutzkappe entfernen
Ziehen Sie kräftig und gerade, um die Nadelschutzkappe von der Fertigspritze zu entfernen. Möglicherweise sehen Sie einen Flüssigkeitstropfen am Ende der Nadel. Das ist normal.
Setzen Sie die Nadelschutzkappe **nicht** wieder auf.
Werfen Sie sie weg.



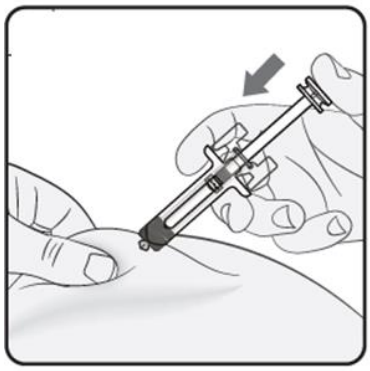
Entfernen Sie die Nadelschutzkappe erst, wenn Sie zur Injektion bereit sind, da das vorzeitige Entfernen der Nadelschutzkappe vor der Injektion zu einem Austrocknen des Arzneimittels in der Nadel führen kann, was eine Verstopfung der Nadel zur Folge haben kann.

Schritt 3. Nadel einstechen
Drücken Sie die Haut an der Injektionsstelle sanft zusammen und halten Sie den Druck während der gesamten Injektion aufrecht. Stechen Sie die Nadel mit der anderen Hand in einem Winkel von ca. 45 Grad in die Haut ein (siehe Abbildung).

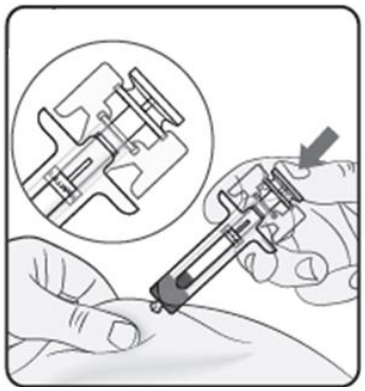


Schritt 4. Injektion starten
Drücken Sie die Haut weiterhin zusammen. Drücken Sie den Kolben langsam **bis zum Anschlag**. Dadurch wird sichergestellt, dass eine volle Dosis injiziert wird.

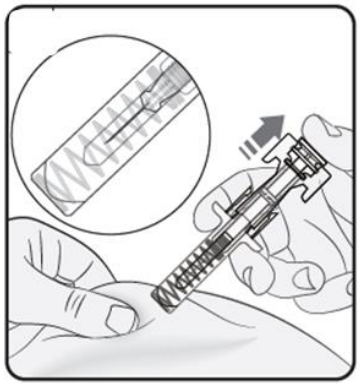
Hinweis: Wenn Sie den Kolben nach dem Einstechen der Nadel nicht herunterdrücken können, verwenden Sie eine neue Fertigspritze.



Schritt 5. Injektion beenden
Vergewissern Sie sich, dass der Kolbenkopf wie abgebildet zwischen den Flügeln des Nadelschutzes liegt. Dadurch wird sichergestellt, dass der Nadelschutz aktiviert wurde und die Nadel nach Beendigung der Injektion bedeckt.



Schritt 6. Kolben loslassen
Halten Sie die Fertigspritze an der Injektionsstelle und lassen Sie den Kolben langsam los, bis die Nadel vom Nadelschutz bedeckt ist. Entfernen Sie die Fertigspritze von der Injektionsstelle.



Schritt 7. Entsorgung der Fertigspritze
Entsorgen Sie die Fertigspritze entsprechend den nationalen Anforderungen.