

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leqvio 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää inkliisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 284 mg inkliisiraania 1,5 ml:ssa liuosta.

Yksi ml sisältää inkliisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 189 mg:aa inkliisiraania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Liuos on kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä siinä ole käytännössä lainkaan hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leqvio on tarkoitettu käytettäväksi ruokavaliohoidon lisänä aikuisille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (heterosygoottinen familiaalinen tai ei-familiaalinen) tai sekamuotoinen dyslipidemia:

- yhdessä statiinin tai statiinin ja muiden lipidipitoisuuksia laskevien hoitojen kanssa, jos potilaan LDL-kolesteroliarvotavoitetta ei saavuteta suurimmalla siedetyllä statiiniannoksella, tai
- ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden lipidipitoisuuksia laskevien hoitojen kanssa, jos potilas ei siedä statiineja tai statiinit ovat vasta-aiheisia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 284 mg inkliisiraania yhtenä injektiona ihon alle hoidon alussa, 3 kuukauden kuluttua ja tämän jälkeen 6 kuukauden välein.

Väliin jääneet annokset

Jos antoaikataulun mukainen annos viivästyy alle 3 kuukautta, annetaan väliin jäänyt inkliisiraani-annos ja tämän jälkeen jatketaan potilaan alkuperäisen inkliisiraani-hoidon aikataulun mukaisesti.

Jos antoaikataulun mukainen annos viivästyy yli 3 kuukautta, antoaikataulu aloitetaan alusta. Potilaalle annetaan inkliisiraani-aloitusinjektio, seuraava injektio 3 kuukauden kuluttua ja tämän jälkeen injektiot 6 kuukauden välein.

Siirtyminen monoklonaalisten PCSK9-vasta-aineiden käytöstä Leqvio-hoitoon

Inklisiraani-hoito voidaan aloittaa heti viimeisen monoklonaalisen PCSK9-vasta-aineannoksen jälkeen. Jotta LDL-kolesterolipitoisuuden alentamiseen tähtäävän hoidon vaikutus säilyisi, on suositeltavaa antaa inklisiraani 2 viikon kuluessa viimeisestä monoklonaalisesta PCSK9-vasta-aineannoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (65 vuotta täyttäneet)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole tietoja (ks. kohta 5.2). Inklisiraanin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Inklisiraanin käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on vain vähän kokemusta. Inklisiraanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla. Varoitimet hemodialyysipotilailla, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Inklisiraanin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ihon alle.

Inklisiraani on tarkoitettu annettavaksi injektiona ihon alle vatsan alueelle tai vaihtoehtoisesti olkavarteen tai reiteen. Injektiota ei pidä antaa ihoalueelle, jolla on aktiivinen ihosairaus tai -vaurio, kuten auringonpolttama, ihottuma, inflammaatio tai infektio.

Jokainen 284 mg:n annos annetaan yksittäisellä esitäytetyllä ruiskulla. Kaikki esitäytetyt ruiskut ovat kertakäyttöisiä.

Inklisiraani on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisen annettavaksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Hemodialyysi

Hemodialyysin vaikutusta inklisiraanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Inklisiraani eliminoituu munuaisteitse, joten hemodialyysia ei saa toteuttaa ennen kuin inklisiraanin antamisesta on kulunut vähintään 72 tuntia.

Natriumin määrä

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Inklisiraani ei ole lääkkeiden yleisten kuljettajaproteiinien substraatti ja vaikka *in vitro*-tutkimuksia ei ole tehty, se ei todennäköisesti ole sytokromi P450-entsyymien substraatti. Inklisiraani ei ole sytokromi P450 -entsyymien eikä lääkkeiden yleisten kuljettajaproteiinien estäjä eikä induusori. Inklisiraanilla ei siis todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Perustuen rajallisiin saatavilla oleviin tietoihin kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset atorvastatiinin, rosuvastatiinin tai muiden statiinien kanssa eivät ole todennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja inklisiraanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi inklisiraanin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö inklisiraani ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet inklisiraanin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko inklisiraani-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Inklisiraanin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa ei ole todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Leqvio-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ainoita inklisiraaniin liittyneitä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan haittavaikutukset (8,2 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset esitetään elinjärjestelmäluokittain (taulukko 1). Esiintymistiheysluokat määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1 Inklisiraanihoitoa saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyysluokka
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan haittavaikutukset ¹	Yleinen

¹ Ks. kohta "Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus".

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Injektiokohdan haittavaikutukset

Vaiheen III tutkimuksissa injektiokohdan haittavaikutuksia esiintyi 8,2 %:lla inkliisiraania saaneista potilaista ja 1,8 %:lla lumelääkettä saaneista. Niiden potilaiden osuus, jotka keskeyttivät hoidon injektiokohdan haittavaikutusten vuoksi, oli 0,2 % inkliisiraaniryhmässä ja 0,0 % lumeryhmässä. Kaikki näistä haittavaikutuksista olivat lieviä tai keskivaikeita ja ohimeneviä ja korjautuivat aiheuttamatta jälkitiloja. Inkliisiraania saaneilla potilailla yleisimpiä injektiokohdan haittavaikutuksia olivat injektiokohdan reaktio (3,1 %), injektiokohdan kipu (2,2 %), injektiokohdan punoitus (1,6 %) ja injektiokohdan ihottuma (0,7 %).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Vaiheen III tutkimuksissa inkliisiraania sai 1 833 potilasta, joista 981 (54 %) oli täyttänyt 65 vuotta ja 239 (13 %) oli täyttänyt 75 vuotta. Turvallisuudessa ei kokonaisuudessaan havaittu eroja iäkkäiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Immunogeenisyys

Vaiheen III tutkimuksissa 1 830 potilaan näytteet tutkittiin lääkkeeseen kohdistuvien vasta-aineiden varalta. Tällaisia vasta-aineita todettiin vahvistetusti 1,8 %:lla (33 potilaalla 1 830:stä) ennen inkliisiraanin antoa ja 4,9 %:lla (90 potilaalla 1 830:stä) 18 kuukautta kestäneen inkliisiraani-hoidon aikana. Inkliisiraanin kliinisessä tehossa, turvallisuudessa ja farmakodynamiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla todettiin vasta-aineita inkliisiraanille.

Laboratorioarvot

Vaiheen III tutkimuksissa havaittiin veren transaminaasiarvojen suurenemista (1-3 kertaa normaaliarvojen ylärajan) yleisemmin inkliisiraania saavilla potilailla (ALAT: 19,7% ja ASAT: 17,2%) kuin lumelääkettä saavilla potilailla (ALAT: 13,6% ja ASAT: 11,1%). Nämä arvojen nousut eivät ylittäneet kliinisesti merkitsevää kynnysarvoa (yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajaa), eivät aiheuttaneet oireita eikä niillä ei ollut yhteyttä haittavaikutuksiin tai muihin maksan vajaatoiminnan merkkeihin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä, lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisesti merkittäviä haittatapahtumia ei havaittu, kun terveille vapaaehtoisille annettiin inkliisiraania annoksina, jotka olivat enimmillään kolminkertaisia verrattuna terapeutiseen annokseen. Inkliisiraanin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta hoidetaan oireenmukaisesti, ja tukitoimiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavat lääkeaineet, muut lipidejä muuntavat lääkeaineet, ATC-koodi: C10AX16

Vaikutusmekanismi

Inklisiraani on kolesterolipitoisuutta pienentävä, kaksijuosteinen siRNA-molekyyli, jonka koodaavaan juosteeseen konjugoitu triantennaarinen N-asetyyliagalaktosamiini (GalNAc) edistää inklisiraanin soluunottoa maksasoluihin. Maksasoluissa inklisiraani hyödyntää RNA-interferenssimekanismia ja säätelee PCSK9:n (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) mRNA:n katalyyttistä hajoamista. Tämä lisää LDL-reseptorin kierrätystä ja ilmentymistä maksasolujen pinnalla, jolloin LDL-kolesterolin soluunotto lisääntyy ja LDL-kolesterolin määrä verenkierrossa laskee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun inklisiraania annettiin 284 mg:n kerta-annos ihon alle, LDL-kolesterolipitoisuus pieneni 14 vuorokauden kuluessa valmisteen annosta. LDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin 49–51 % 30–60 vuorokauden kuluessa valmisteen annosta. Päivän 180 kohdalla LDL-kolesterolipitoisuus oli edelleen noin 53 % pienempi kuin lähtötilanteessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

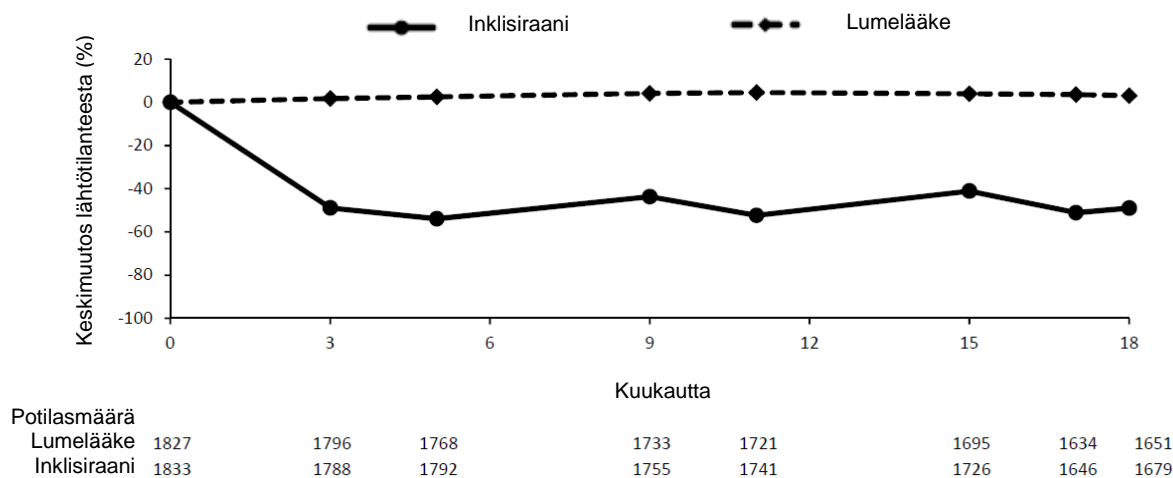
Kliinisissä tutkimuksissa ja eräissä julkaisuissa 284 mg:n inklisiraani-annoksen katsottiin olevan vastaava ja verrattavissa oleva 300 mg:n annokseen inklisiraania natriumsuolana.

Inklisiraanin tehoa arvioitiin kolmessa vaiheen III tutkimuksessa potilailla, joilla oli ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti (sepelvaltimotauti, aivoverisuonisairaus tai ääreisvaltimotauti), erityisen suuri riski sairastua sydän- ja verisuonitautiin (tyypin 2 diabetes, perheellinen hyperkolesterolemia tai vähintään 20 %:n riski sairastaa kardiovaskulaaritahtuma 10 vuoden kuluessa Framingham Risk Score -pisteytyksellä tai vastaavalla arvioituna) ja/tai perheellinen hyperkolesterolemia (FH). Potilaat käyttivät suurinta siedettyä statiiniannosta, sekä mahdollisesti muuta lipidejä muuntavaa hoitoa, joilla ei kuitenkaan oltu saavutettu hoitotavoitetta LDL-pitoisuuksien pienemisessä. Noin 17 % potilaista ei sietänyt statiineja. Potilaille annettiin 284 mg inklisiraania tai lumelääkettä injektiona ihon alle päivänä 1, päivänä 90, päivänä 270 ja päivänä 450. Potilaita seurattiin päivään 540 asti.

Inklisiraanin vaikutusta kardiovaskulaarisairastavuuteen ja -kuolleisuuteen ei ole vielä selvitetty.

Vaiheen III tutkimusten yhdistelmäanalyysin perusteella ihon alle annettu inklisiraani pienensi LDL-kolesterolipitoisuuksia 50–55 % jo päivänä 90 (kuva 1), ja vaikutus säilyi pitkäaikaishoidon aikana. Suurin LDL-kolesterolipitoisuuden saavutettiin päivän 150 kohdalla toisen antokerran jälkeen. LDL-kolesterolipitoisuuden pienemisellä hieman, mutta tilastollisesti merkitsevästi enemmän (enintään 65 %) oli yhteys alempiin lähtötilanteen LDL-kolesterolipitoisuuksiin (noin < 2 mmol/l [< 77 mg/dl]), korkeampiin lähtötilanteen PCSK9-pitoisuuksiin ja suurempiin statiiniannoksiin.

Kuva 1 LDL-kolesterolipitoisuuden keskimääräinen muutos (%) lähtötilanteesta potilailla, joilla oli primaarinen hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia, inkliisiraani-hoidon vs. lumehoidon yhteydessä (yhdistettyjen tietojen analyysi)



Ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti ja erityisen suuri sydän- ja verisuonitautiriski

Kaksi tutkimusta toteutettiin potilailla, joilla oli ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti tai erityisen suuri riski sairastua sydän- ja verisuonitautiin (ORION-10 ja ORION-11). Potilaat käyttivät suurinta siedettyä statiiniannosta, sekä mahdollisesti muuta lipidejä muuntavaa hoitoa (esim. etsetimibi), joilla ei kuitenkaan oltu saavutettu hoitotavoitetta LDL-pitoisuuksien pienenemisessä. LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemisen oletetaan vähentävän merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia, joten molemmissa tutkimuksissa rinnakkaisina ensisijaisina päätetapahtumina olivat LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta päivään 510 mennessä verrattuna lumelääkkeeseen sekä ajan suhteen korjattu LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta päivinä 90–540. Näin pyrittiin arvioimaan LDL-kolesterolipitoisuuden kohdistuvaa kokonaisvaikutusta ajan mittaan.

ORION-10 oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu, 18 kuukauden pituinen monikeskustutkimus, johon osallistuneilla 1 561 potilaalla oli ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti.

Ikäkeskiarvo lähtötilanteessa oli 66 v (vaihteluväli 35–90 v), 60 % tutkittavista oli 65 vuotta täyttäneitä, 31 % oli naisia, 86 % oli valkoihoisia, 13 % oli mustia, 1 % oli aasialaisia ja 14 % oli latinalaisamerikkalaisia. Lähtötilanteen LDL-kolesteroliarvon keskiarvo oli 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Tutkittavista 69 % sai suuren intensiteetin statiinihoitoa, 19 % sai keskiuuren intensiteetin statiinihoitoa, 1 % sai pienen intensiteetin statiinihoitoa ja 11 % ei käyttänyt statiineja. Yleisimmin käytetyt statiinit olivat atorvastatiini ja rosuvastatiini.

Inkliisiraani-hoito johti tilastollisesti merkitsevään -52 prosenttiyksikön keskimääräiseen muutokseen LDL-kolesterolitasossa päivänä 510 verrattuna lumelääkeryhmään (95 % lv -56 %, -49 %; $p < 0,0001$) (taulukko 2).

Ajan suhteen korjattu keskimääräinen LDL-kolesterolin muutos päivien 90-540 välillä oli tilastollisesti merkitsevä -54 prosenttiyksikköä verrattuna lumelääkeryhmään (95 % lv -56 %, -51 %; $p < 0,0001$). Muita tuloksia, ks. taulukko 2.

Taulukko 2 Lipidiparametrien prosentuaalinen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ja ero lumelääkkeeseen nähden päivän 510 kohdalla ORION-10-tutkimuksessa

Hoitoryhmä	LDL-kolesteroli	Kokonaiskolesteroli	Ei-HDL-kolesteroli	Apo-B	Lp(a)*
Lähtötilanteen keskiarvo mg/dl**	105	181	134	94	122
Päivä 510 (prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta)					
Lumelääke (n = 780)	1	0	0	-2	4
Inklisiraani (n = 781)	-51	-34	-47	-45	-22
Ero lumelääkkeeseen nähden (pienimmän neliösumman keskiarvo) (95 % lv)	-52 (-56; -49)	-33 (-35; -31)	-47 (-50; -44)	-43 (-46; -41)	-26 (-29; -22)
*Päivänä 540; Lp(a)-arvojen mediaanimuutos (%)					
**Lähtötilanteen keskiarvo Lp(a)-arvoille nmol/l					

Päivän 510 kohdalla LDL-kolesterolin tavoitearvon < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) oli saavuttanut 84 % inklisiraania saaneista, ateroskleroottista sydän- ja verisuonitautia sairastavista potilaista ja 18 % lumelääkettä saaneista potilaista.

LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen pieneminen lähtötilanteen ja päivän 510 välillä sekä ajan suhteen korjattu LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen pieneminen lähtötilanteesta päivinä 90–540 olivat johdonmukaisia ja tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,0001$) kaikissa alaryhmissä riippumatta lähtötilanteen demografisista tiedoista, lähtötilanteen tautitiedoista (mm. sukupuoli, ikä, painoindeksi, etninen tausta ja statiinien käyttö lähtötilanteessa), samanaikaisista sairauksista ja maantieteellisestä alueesta.

ORION-11 oli kansainvälinen, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu, 18 kuukauden pituinen monikeskustutkimus 1 617 potilaalla, joilla oli ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti tai erityisen suuri riski sairastua sydän- ja verisuonitautiin. Yli 75 % potilaista sai entuudestaan suuren intensiteetin statiinihoitoa, 87 %:lla potilaista oli ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti ja 13 % potilaista oli erityisen suuressa riskissä sairastua sydän- ja verisuonitautiin.

Ikäkeskiarvo lähtötilanteessa oli 65 v (vaihteluväli 20–88 v), 55 % tutkittavista oli 65 vuotta täyttäneitä, 28 % oli naisia, 98 % oli valkoihoisia, 1 % oli mustia, 1 % oli aasialaisia ja 1 % oli latinalaisamerikkalaisia. Lähtötilanteen LDL-kolesteroliarvon keskiarvo oli 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Tutkittavista 78 % sai suuren intensiteetin statiinihoitoa, 16 % sai keskisuuren intensiteetin statiinihoitoa, 0,4 % sai pienen intensiteetin statiinihoitoa ja 5 % ei käyttänyt statiineja. Yleisimmin käytetyt statiinit olivat atorvastatiini ja rosuvastatiini.

Inklisiraani-hoito johti tilastollisesti merkitsevään -50 prosenttiyksikön keskimääräiseen muutokseen LDL-kolesterolitasossa päivänä 510 verrattuna lumelääkeryhmään (95 % lv -53 %, -47 %; $p < 0,0001$) (taulukko 3).

Ajan suhteen korjattu keskimääräinen LDL-kolesterolin muutos päivien 90-540 välillä oli tilastollisesti merkitsevä -49 prosenttiyksikköä verrattuna lumelääkeryhmään (95 % lv -52 %, -47 %; $p < 0,0001$). Muita tuloksia, ks. taulukko 3.

Taulukko 3 Lipidiparametrien prosentuaalinen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ja ero lumelääkkeeseen nähden päivän 510 kohdalla ORION-11-tutkimuksessa

Hoitoryhmä	LDL-kolesteroli	Kokonaiskolesteroli	Ei-HDL-kolesteroli	Apo-B	Lp(a)*
Lähtötilanteen keskiarvo mg/dl**	105	185	136	96	107
Päivä 510 (prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta)					
Lumelääke (n = 807)	4	2	2	1	0
Inklisiraani (n = 810)	-46	-28	-41	-38	-19
Ero lumelääkkeeseen nähden (pienimmän neliösumman keskiarvo) (95 % lv)	-50 (-53; -47)	-30 (-32; -28)	-43 (-46; -41)	-39 (-41; -37)	-19 (-21; -16)
*Päivänä 540; Lp(a)-arvojen mediaanimuutos (%)					
**Lähtötilanteen keskiarvo Lp(a)-arvoille nmol/l					

Päivän 510 kohdalla LDL-kolesterolin tavoitearvon < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) oli saavuttanut 82 % inklisiraani-hoitoa saaneista, ateroskleroottista sydän- ja verisuonitautia sairastavista potilaista ja 16 % lumelääkettä saaneista potilaista. Erityisen suuren riskin potilaista LDL-kolesterolin tavoitearvon < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) saavutti 78 % inklisiraani-hoitoa saaneista potilaista ja 31 % lumelääkettä saaneista potilaista.

LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen pieneneminen lähtötilanteen ja päivän 510 välillä sekä ajan suhteen korjattu LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen pieneneminen lähtötilanteesta päivinä 90–540 olivat johdonmukaisia ja tilastollisesti merkitseviä (p < 0,05) kaikissa alaryhmissä riippumatta lähtötilanteen demografisista tiedoista, lähtötilanteen tautitiedoista (mm. sukupuoli, ikä, painoindeksi, etninen tausta ja statiinien käyttö lähtötilanteessa), samanaikaisista sairauksista ja maantieteellisestä alueesta.

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

ORION-9 oli kansainvälinen, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontroloitu, 18 kuukauden pituinen monikeskustutkimus, johon osallistuneilla 482 potilaalla oli heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (HeFH). Kaikki potilaat käyttivät suurimpia siedettyjä statiiniannoksia, sekä mahdollisesti muuta lipidejä muuntavaa hoitoa (esim. etsetimibi), joilla ei kuitenkaan oltu saavutettu hoitotavoitetta LDL-pitoisuuksien pienenemisessä. Heterotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian diagnoosi perustui joko genotyypitykseen tai kliinisiin kriteereihin (”varma familiaalinen hyperkolesterolemia” joko Simon Broome- tai WHO/Dutch Lipid Network -kriteereillä arvioituna).

Rinnakkaisia ensisijaisia päätetapahtumia olivat LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteen ja päivän 510 välisenä aikana verrattuna lumelääkkeeseen ja ajan suhteen korjattu LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta päivinä 90–540. Näin pyrittiin arvioimaan kokonaisvaikutusta LDL-kolesterolipitoisuuteen ajan mittaan. Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat LDL-kolesterolipitoisuuden absoluuttinen muutos lähtötilanteen ja päivän 510 välisenä aikana, ajan suhteen korjattu LDL-kolesterolipitoisuuden absoluuttinen muutos lähtötilanteesta päivinä 90–540 ja PCSK9-, kokonaiskolesteroli-, Apo B- ja ei-HDL-kolesteroli-pitoisuuksien prosentuaalinen muutos lähtötilanteen ja päivän 510 välisenä aikana. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat yksilöllinen vaste inklisiraani-hoidolle ja niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ateroskleroottisen sydän- ja verisuonitaudin riskiään vastaavat yleiset lipiditavoitearvot.

Ikäkeskiarvo lähtötilanteessa oli 55 v (vaihteluväli 21–80 v), 22 % tutkittavista oli 65 vuotta täyttäneitä, 53 % oli naisia, 94 % oli valkoihoisia, 3 % oli mustia, 3 % oli aasialaisia ja 3 % oli latinalaisamerikkalaisia. Lähtötilanteen LDL-kolesteroliarvon keskiarvo oli 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Tutkittavista 74 % sai suuren intensiteetin statiinihoitoa, 15 % sai keskisuuren intensiteetin statiinihoitoa ja 10 % ei käyttänyt statiineja. Potilaista 52 % sai etsetimibihoitoa. Yleisimmin käytetyt statiinit olivat atorvastatiini ja rosuvastatiini.

Inklisiraani-hoito johti tilastollisesti merkitsevään -48 prosenttiyksikön keskimääräiseen muutokseen LDL-kolesterolitasossa päivänä 510 verrattuna (95 % lv -54 %, -42 %; p < 0,0001) (taulukko 4).

Ajan suhteen korjattu keskimääräinen LDL-kolesterolin muutos päivien 90-540 välillä oli tilastollisesti merkitsevä -44 prosenttiyksikköä verrattuna lumelääkeryhmään (95 % lv -48 %, -40 %; p < 0,0001). Muita tuloksia, ks. taulukko 4.

Taulukko 4 Lipidiparametrien prosentuaalinen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ja ero lumelääkkeeseen nähden päivän 510 kohdalla ORION-9-tutkimuksessa

Hoitoryhmä	LDL-kolesteroli	Kokonaiskolesteroli	Ei-HDL-kolesteroli	Apo-B	Lp(a)*
Lähtötilanteen keskiarvo mg/dl**	153	231	180	124	121
Päivä 510 (prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta)					
Lumelääke (n = 240)	8	7	7	3	4
Inklisiraani (n = 242)	-40	-25	-35	-33	-13
Ero lumelääkkeeseen nähden (pienimmän neliösumman keskiarvo) (95 % lv)	-48 (-54; -42)	-32 (-36; -28)	-42 (-47; -37)	-36 (-40; -32)	-17 (-22; -12)
*Päivänä 540; Lp(a)-arvojen mediaanimuutos (%)					
**Lähtötilanteen keskiarvo Lp(a)-arvoille nmol/l					

Päivän 510 kohdalla LDL-kolesterolin tavoitearvon < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) saavutti 52,5 % inklisiraani-hoitoa saaneista ja 1,4 % lumelääkettä saaneista potilaista, joilla oli ateroskleroottinen sydän- ja verisuonitauti. Potilaista, joilla oli erityisen suuri riski sairastua ateroskleroottiseen sydän- ja verisuonitautiin, LDL-kolesterolitavoitearvon < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) saavutti 66,9 % inklisiraani-hoitoa saaneista potilaista ja 8,9 % lumelääkettä saaneista.

LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteen ja päivän 510 välisenä aikana sekä ajan suhteen korjattu LDL-kolesterolipitoisuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta päivinä 90–540 olivat johdonmukaiset ja tilastollisesti merkitsevät (p < 0,05). Muutos havaittiin kaikissa alaryhmissä riippumatta lähtötilanteen demografisista tiedoista, lähtötilanteen tautitiedoista (mm. sukupuoli, ikä, painoindeksi, etninen tausta ja statiinien käyttö lähtötilanteessa), samanaikaisista sairauksista ja maantieteellisestä alueesta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset inklisiraanin käytöstä kohonneiden kolesterolipitoisuuksien hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun inklisiraania annettiin kerta-annos ihon alle, systeeminen altistus inklisiraanille suureni suunnilleen annoksen mukaisesti 24 mg:n ja 756 mg:n välillä. Suositeltua hoito-ohjelmaa (284 mg) käytettäessä huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin noin 4 tunnin kuluessa annoksen antamisesta. C_{max}-keskiarvo oli 509 ng/ml. Pitoisuudet pienenevät havaitsemisrajan alittavalle tasolle 48 tunnin kuluessa annosta. Plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan keskiarvo antohetkestä äärettömään ekstrapoloituna oli 7 980 ng*h/ml. Kun inklisiraania annettiin toistuvasti ihon alle, farmakokineettiset löydökset olivat samankaltaiset kuin kerta-annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Inklisiraani sitoutuu 87-prosenttisesti proteiineihin *in vitro* plasmassa kliinisesti todettavilla pitoisuuksilla. Kun terveille aikuisille annettiin 284 mg:n kerta-annos inklisiraania ihon alle, näennäinen jakautumistilavuus oli noin 500 litraa. Non-kliiniseen aineistoon perustuen inklisiraanin on todettu kulkeutuvan suurelta osin ja selektiivisesti maksaan, joka on kolesterolipitoisuuksien pienenemisen kohde-elin.

Biotransformaatio

Inklisiraania metaboloivat ensisijaisesti nukleasit, jotka pilkkovat inklisiraanin eripituisiksi lyhyemmiksi, inaktiivisiksi nukleotideiksi. Inklisiraani ei ole lääkkeiden yleisten kuljettajaproteiinien substraatti ja vaikka *in vitro*-tutkimuksia ei ole tehty, se ei todennäköisesti ole sytokromi P450-entsyymin substraatti.

Eliminaatio

Inklisiraanin lopullisen eliminaation puoliintumisaika on noin 9 tuntia, eikä toistuva anto johda kumuloitumiseen. Inklisiraanista 16 % eliminoituu munuaisten kautta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa todettiin, että inklisiraanialtistus suureni suunnilleen annoksen mukaisesti, kun inklisiraania annettiin ihon alle 24–756 mg:n annoksina. Kumuloitumista tai aikariippuvaisia muutoksia ei havaittu, kun inklisiraania annettiin toistuvina annoksina ihon alle.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että inklisiraanin farmakokineettisten parametrien ja LDL-kolesteroliin kohdistuneiden farmakodynaamisten vaikutusten välillä ei ollut yhteyttä. Inklisiraani kulkeutuu selektiivisesti maksasoluihin, joissa se integroituu osaksi RNA:n indusoimaa vaimentamiskompleksia (RISC). Tämä johtaa pitkäkestoiseen vaikutukseen, joka on pidempi kuin plasmasta todetun 9 tunnin pituisen eliminaation puoliintumisajan perusteella voitaisiin olettaa. LDL-kolesterolipitoisuuksien pieneneminen oli voimakkainta 284 mg:n annoksen käytön yhteydessä, eivätkä suuremmat annokset tuottaneet voimakkaampia vaikutuksia.

Erytisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa koskeneen spesifisen tutkimuksen tietoihin perustuvassa farmakokinetiikan analyysissä todettiin, että inklisiraanin C_{max} -arvo suureni noin 2,3-kertaiseksi ja AUC-arvo noin 1,6-kertaiseksi potilailla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma [CrCL] 60 ml/min – 89 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali. Keskivaikean (CrCL 30 ml/min - 59 ml/min) munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä C_{max} -arvo suureni noin 2,0-kertaiseksi ja AUC-arvo noin 1,8-kertaiseksi, ja vaikean (CrCL 15 ml/min - 29 ml/min) munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä C_{max} -arvo suureni noin 3,3-kertaiseksi ja AUC-arvo noin 2,3-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali. Vaikka altistukset plasmassa olivat tilapäisesti suurempia 48 tunnin ajan, LDL-kolesterolipitoisuuksien pieneneminen oli samaa luokkaa kaikissa munuaistoimintaryhmissä. Populaatiofarmakodynamiikan mallinnuksen perusteella annoksen muuttamista ei suositella, jos potilaalla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta koskevien tietojen perusteella annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysin vaikutuksia inklisiraanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Inklisiraani eliminoituu munuaisteitse, joten hemodialyysia ei saa toteuttaa ennen kuin Leqvio-valmisteen annosta on kulunut vähintään 72 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa koskeneen spesifisen tutkimuksen tietoihin perustuvassa farmakokinetiikan analyysissä todettiin, että lievää (Child-Pugh-luokka A) maksan vajaatoimintaa sairastavilla inkliiraanin C_{max} -arvo suureni noin 1,1-kertaiseksi ja AUC-arvo noin 1,3-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden maksatoiminta oli normaali. Keskivaikean (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminnan yhteydessä C_{max} -arvo suureni noin 2,1-kertaiseksi ja AUC-arvo noin 2,0-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden maksatoiminta oli normaali. Vaikka inkliiraanialtistukset plasmassa olivat tilapäisesti suurempia, inkliiraania saaneilla todettu LDL-kolesterolipitoisuuksien pieneneminen oli samaa luokkaa riippumatta siitä, oliko potilailla normaali maksatoiminta vai lievä maksan vajaatoiminta. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lähtötilanteen PSCK9-pitoisuudet olivat huomattavasti pienemmät ja LDL-kolesterolipitoisuuksien pieneneminen oli vähäisempää kuin potilailla, joilla maksa toimi normaalisti. Annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B). Inkliiraania ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).

Muut erityisryhmät

Populaatiofarmakodynamiikan analyysissä arvioitiin 4 328 potilaan tietoja. Iän, painon, sukupuolen, etnisen taustan ja kreatiniinipuhdistuman ei todettu vaikuttavan merkittävästi inkliiraanin farmakodynamiikkaan. Annoksen muuttamista ei suositella näiden demografisten tietojen perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla toteutetuissa toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa NOAEL-annoksiksi (pitoisuus, jonka yhteydessä ei todettu mitään haitallista vaikutusta) määritettiin suurimmat ihon alle annetut annokset, joiden aiheuttamat altistukset ylittivät merkittävästi maksimaalisen altistuksen ihmisillä. Mikroskoopilla tehtyihin havaintoihin toksisuutta koskevista tutkimuksista sisältyi vakuolien muodostumista apinoiden maksasoluissa sekä rottien ja apinoiden munuaisissa. Näillä havainnoilla ei katsottu olevan yhteyttä kliinisiin laboratorioarvoihin eikä niiden katsottu olevan haitallisia.

Inkliiraani ei ollut karsinogeeninen Sprague-Dawley-rotilla eikä TgRasH2-hiirillä, joille annetut inkliiraaniannokset olivat riittävästi suurempia kuin kliiniset annokset.

Inkliiraanin ei todettu olevan mutageeninen eikä klastogeeninen testisarjassa, johon sisältyi bakteereilla tehty mutageenisuuskoee, ihmisen ääreisveren lymfosyyttien kromosomipoikkeavuus-tutkimus *in vitro* ja rotan luuytimen mikrotumakoe *in vivo*.

Rotilla ja kaniineilla toteutetuissa lisääntymistutkimuksissa ei havaittu näyttöä inkliiraanin aiheuttamista sikiöhaitoista suurimmillakaan annetuilla annoksilla, jotka tuottivat huomattavasti ihmisen enimmäisaltistusta suuremman altistuksen.

Inkliiraani ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymistuloksiin uros- ja naarasrotilla, jotka altistettiin inkliiraanille ennen tiineyttä ja tiineyden aikana. Näihin annoksiin liittyvä systeeminen altistus oli moninkertainen verrattuna ihmisen altistukseen kliinisiä annoksia käytettäessä.

Inkliiraania on havaittu imettävien rottien maidossa. Inkliiraanin systeemisestä imeytymisestä ei kuitenkaan ole havaittu näyttöä imettävien rottien vastasyntyneillä poikasilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi (pH:n säätelyyn)
Väkevä fosforihappo (pH:n säätelyyn)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Esitäytetty ruisku

1,5 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (bromobutyyli, FluroTec-päällysteinen kumi), neula ja jäykkä neulansuojus.

Pakkauksessa on yksi esitäytetty ruisku

Esitäytetty ruisku, jossa on neulan turvamekanismi

1,5 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (bromobutyyli, FluroTec-päällysteinen kumi), neula ja jäykkä neulansuojus sekä neulan turvamekanismi.

Pakkauksessa on yksi esitäytetty ruisku, jossa on neulan turvamekanismi.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Leqvio on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa. Liuoksen pitäisi olla kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä siinä pitäisi olla käytännössä lainkaan hiukkasia. Jos liuoksessa on näkyviä hiukkasia, liuosta ei saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9. joulukuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO ESITÄYTETYLLE RUISKULLE, JOSSA EI OLE NEULAN TURVAMEKANISMIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leqvio 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
inklisiraani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää inklisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 284 mg:aa inklisiraania
1,5 ml:ssa liuosta.
Yksi millilitra sisältää inklisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 189 mg inklisiraania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös seuraavia aineita: injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi ja väkevä
fosforihappo. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1494/001 1 esitöytetty ruisku

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KUPLAPAKKAUKSEN KALVO ESITÄYTETYLLE RUISKULLE, JOSSA EI OLE NEULAN TURVAMEKANISMIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leqvio 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
inklisiraani
Ihon alle

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO ESITÄYTETYLLE RUISKULLE, JOSSA ON NEULAN TURVAMEKANISMI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leqvio 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
inklisiraani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää inklisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 284 mg:aa inklisiraania
1,5 ml:ssa liuosta.
Yksi millilitra sisältää inklisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 189 mg inklisiraania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös seuraavia aineita: injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi ja väkevä
fosforihappo. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitäytetty ruisku, jossa on neulan turvamekanismi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1494/002 1 esitäytetty ruisku, jossa on neulan turvamekanismi

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KUPLAPAKKAUKSEN KALVO ESITÄYTETYLLE RUISKULLE, JOSSA ON NEULAN TURVAMEKANISMI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leqvio 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
inklisiraani
Ihon alle

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

1 esitäytetty ruisku, jossa on neulan turvamekanismi

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Leqvio 284 mg injektioneste
inklisiraani
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Leqvio 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku inklisiraani

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Leqvio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Leqvio-valmistetta
3. Miten Leqvio annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Leqvio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Leqvio on ja mihin sitä käytetään

Mitä Leqvio on ja miten se vaikuttaa

Leqvio sisältää vaikuttavana aineenaan inklisiraania. Inklisiraani pienentää LDL-kolesterolin ("huonon" kolesterolin) pitoisuuksia. LDL-kolesterolin suuri pitoisuus voi aiheuttaa sydämeen tai verenkiertoon liittyviä ongelmia.

Inkalisiraani toimii vaikuttamalla RNA:han (kehon solujen geneettiseen materiaaliin) rajoittaen PCSK9:ksi kutsutun proteiinin muodostusta. Tämä proteiini pystyy suurentamaan "huonon" kolesterolin pitoisuuksia elimistössä, ja sen muodostumisen estäminen alentaa LDL-kolesterolipitoisuutta.

Mihin Leqvio-valmistetta käytetään

Leqvio-valmistetta käytetään kolesterolipitoisuuksia pienentävän ruokavalion lisänä aikuisilla, joiden veren kolesterolipitoisuus on korkea (primaarinen hyperkolesterolemia, mm. heterotsygoottinen familiaalinen tai ei-familiaalinen hyperkolesterolemia, tai sekamuotoinen dyslipidemia).

Leqvio-valmistetta voidaan antaa seuraavilla tavoilla:

- yhdessä statiinin kanssa (statiinit ovat lääkkeitä, joita käytetään korkeiden kolesterolipitoisuuksien hoitoon), joskus yhdistettynä toiseen kolesterolipitoisuutta pienentävään hoitoon, jos suurin statiiniannos ei toimi riittävän hyvin, tai
- ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden kolesterolipitoisuutta pienentävien lääkkeiden kanssa, jos statiinit eivät tehoa kunnolla tai niitä ei voida käyttää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Leqvio-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Leqvio-valmistetta

- jos olet allerginen inkliisiraanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Leqvio-valmistetta:

- jos saat dialyysihoitoa
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole kokemusta.

Muut lääkevalmisteet ja Leqvio

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Leqvio-valmisteen käyttöä tulee välttää raskauden aikana.

Ei vielä tiedetä erittykö Leqvio ihmisen rintamaitoon. Lääkärisi auttaa sinua päättämään jatketaanko rintaruokintaa vai aloitetaanko Leqvio-hoito. Lääkärisi ottaa huomioon hoidosta mahdollisesti koituvat hyödyt sinulle verraten terveyshyötyjä ja rintaruokinnasta koituvia riskejä imeväiselle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Leqvio-valmisteen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Leqvio sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Leqvio annetaan

Suosittelun Leqvio-annos on 284 mg annettuna pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio). Seuraava annos annetaan 3 kuukauden kuluttua ja tämän jälkeen seuraavat annokset 6 kuukauden välein.

Ennen Leqvio-hoidon aloittamista sinun tulee noudattaa kolesterolipitoisuuksia pienentävää ruokavaliota. Käytät todennäköisesti myös jotakin statiinia. Jatka saman kolesterolipitoisuuksia pienentävän ruokavalion noudattamista ja statiinihoitosi käyttöä koko Leqvio-hoitosi ajan.

Leqvio on tarkoitettu annettavaksi injektiona ihon alle vatsan alueelle tai vaihtoehtoisesti olkavarteen tai reiteen. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja (terveydenhuollon ammattilainen) antaa sinulle Leqvio-valmisteen.

Jos saat enemmän Leqvio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja (terveydenhuollon ammattilainen) antaa lääkkeen sinulle. On erittäin epätodennäköistä, että saisit liikaa lääkettä (yliannostuksen). Jos näin kuitenkin käy, lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen tutkii sinut haittavaikutusten varalta.

Jos Leqvio-annos jää väliin

Jos Leqvio-valmisteen pistoskäynti jää väliin, ota yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan heti kun voit sopiaaksesi seuraavasta pistokerrasta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- Pistoskohdan reaktiot kuten kipu, punoitus tai ihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Leqvio-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Ei saa jäätyä.

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja tarkastaa tämän lääkkeen ja hävittää sen, jos siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja hävittää käyttämättömät lääkkeet. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Leqvio sisältää

- Vaikuttava aine on inkliisiraani. Yksi esitäytetty ruisku sisältää inkliisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 284 mg inkliisiraania 1,5 ml:ssa liuosta. Yksi ml sisältää inkliisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 189 mg:aa inkliisiraania.
- Muut aineet ovat injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (ks. kohta 2 ”Leqvio sisältää natriumia”) ja väkevä fosforihappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Leqvio on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan hiukkasia.

Yhdessä pakkauksessa on yksi kertakäyttöinen esitäytetty ruisku.

Мyyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Leqvio 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku inklisiraani

Terveydenhuollon ammattilaisten on aiheellista tutustua valmisteyhteenvedoon, jossa on täydelliset tiedot lääkkeen määrääjille.

Käyttöaihe (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.1)

Leqvio on tarkoitettu käytettäväksi ruokavaliohoidon lisänä aikuisille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (heterosygoottinen familiaalinen tai ei-familiaalinen) tai sekamuotoinen dyslipidemia:

- yhdessä statiinin tai statiinin ja muiden lipidipitoisuuksia laskevien hoitojen kanssa, jos potilaan LDL-kolesteroliarvotavoitetta ei saavuteta suurimmalla siedetyllä statiiniannoksella, tai
- ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden lipidipitoisuuksia laskevien hoitojen kanssa, jos potilas ei siedä statiineja tai statiinit ovat vasta-aiheisia.

Annostus (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

Suosittelun annos on 284 mg inklisiraania yhtenä injektiona ihon alle hoidon alussa, 3 kuukauden kuluttua ja tämän jälkeen 6 kuukauden välein.

Väliin jääneet annokset

Jos antoaikataulun mukainen annos viivästyy alle 3 kuukautta, annetaan väliin jäänyt inklisiraani-annos ja tämän jälkeen jatketaan potilaan alkuperäisen inklisiraani-hoidon aikataulun mukaisesti.

Jos antoaikataulun mukainen annos viivästyy yli 3 kuukautta, antoaikataulu aloitetaan alusta. Potilaalle annetaan inklisiraani-aloitusinjektio, seuraava injektio 3 kuukauden kuluttua ja tämän jälkeen injektiot 6 kuukauden välein.

Siirtyminen monoklonaalisten PCSK9-vasta-aineiden käytöstä Leqvio-hoitoon

Inklisiraani-hoito voidaan antaa heti viimeisen monoklonaalisen PCSK9-vasta-aineannoksen jälkeen. Jotta LDL-kolesterolipitoisuuden alentamiseen tähtäävän hoidon vaikutus säilyisi, on suositeltavaa antaa inklisiraani 2 viikon kuluessa viimeisestä monoklonaalisesta PCSK9-vasta-aineannoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (65 vuotta täyttäneet)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole tietoja. Inklisiraanin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Inklisiraanin käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on vain vähän kokemusta. Inklisiraanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla. Varotoimet hemodialyysipotilailla, ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Inklisiraanin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

Ihon alle.

Inklisiraani on tarkoitettu annettavaksi injektiona ihon alle vatsan alueelle tai vaihtoehtoisesti olkavarteen tai reiteen. Injektiota ei pidä antaa ihoalueelle, jolla on aktiivinen ihosairaus tai -vaurio, kuten auringonpolttama, ihottuma, inflammaatio tai infektiio.

Jokainen 284 mg:n annos annetaan yksittäisellä esitäytetyllä ruiskulla. Kaikki esitäytetyt ruiskut ovat kertakäyttöisiä.

Inklisiraani on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisen annettavaksi.

Vasta-aiheet (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.3)

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4)Hemodialyysi

Hemodialyysin vaikutusta inklisiraanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Inklisiraani eliminoiduu munuaisteitse, joten hemodialyysia ei saa toteuttaa ennen kuin inklisiraanin antamisesta on kulunut vähintään 72 tuntia.

Säilytys (ks. valmisteyhteenvedon kohta 6.4)

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Ei saa jäätyä.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Leqvio 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Esitäytetty ruisku, jossa on neulan turvamekanismi
inklisiraani

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Leqvio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Leqvio-valmistetta
3. Miten Leqvio annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Leqvio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Leqvio on ja mihin sitä käytetään

Mitä Leqvio on ja miten se vaikuttaa

Leqvio sisältää vaikuttavana aineenaan inklisiraania. Inklisiraani pienentää LDL-kolesterolin (”huonon” kolesterolin) pitoisuuksia. LDL-kolesterolin suuri pitoisuus voi aiheuttaa sydämeen tai verenkiertoon liittyviä ongelmia.

Inkalisiraani toimii vaikuttamalla RNA:han (kehon solujen geneettiseen materiaaliin) rajoittaen PCSK9:ksi kutsutun proteiinin muodostusta. Tämä proteiini pystyy suurentamaan ”huonon” kolesterolin pitoisuuksia elimistössä, ja sen muodostumisen estäminen alentaa LDL-kolesterolipitoisuutta.

Mihin Leqvio-valmistetta käytetään

Leqvio-valmistetta käytetään kolesterolipitoisuuksia pienentävän ruokavalion lisänä aikuisilla, joiden veren kolesterolipitoisuus on korkea (primaarinen hyperkolesterolemia, mm. heterotsygoottinen familiaalinen tai ei-familiaalinen hyperkolesterolemia, tai sekamuotoinen dyslipidemia).

Leqvio-valmistetta voidaan antaa seuraavilla tavoilla:

- yhdessä statiinin kanssa (statiinit ovat lääkkeitä, joita käytetään korkeiden kolesterolipitoisuuksien hoitoon), joskus yhdistettynä toiseen kolesterolipitoisuutta pienentävään hoitoon, jos suurin statiiniannos ei toimi riittävän hyvin, tai
- ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden kolesterolipitoisuutta pienentävien lääkkeiden kanssa, jos statiinit eivät tehoa kunnolla tai niitä ei voida käyttää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Leqvio-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Leqvio-valmistetta

- jos olet allerginen inkliisiraanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Leqvio-valmistetta:

- jos saat dialyysihoitoa
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä lääkkeen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole kokemusta.

Muut lääkevalmisteet ja Leqvio

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Leqvio-valmisteen käyttöä tulee välttää raskauden aikana.

Ei vielä tiedetä erittykö Leqvio ihmisen rintamaitoon. Lääkärisi auttaa sinua päättämään, jatketaanko rintaruokintaa vai aloitetaanko Leqvio-hoito. Lääkärisi ottaa huomioon hoidosta mahdollisesti koituvat hyödyt sinulle verraten terveyshyötyjä ja rintaruokinnasta koituvia riskejä imeväiselle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Leqvio-valmisteen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Leqvio sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Leqvio annetaan

Suosittelut Leqvio-annos on 284 mg annettuna pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio). Seuraava annos annetaan 3 kuukauden kuluttua ja tämän jälkeen seuraavat annokset 6 kuukauden välein.

Ennen Leqvio-hoidon aloittamista sinun tulee noudattaa kolesterolipitoisuuksia pienentävää ruokavaliota. Käytät todennäköisesti myös jotakin statiinia. Jatka saman kolesterolipitoisuuksia pienentävän ruokavalion noudattamista ja statiinihoitosi käyttöä koko Leqvio-hoitosi ajan.

Leqvio on tarkoitettu annettavaksi injektiona ihon alle vatsan alueelle tai vaihtoehtoisesti olkavarteen tai reiteen. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja (terveydenhuollon ammattilainen) antaa sinulle Leqvio-valmisteen.

Jos saat enemmän Leqvio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja (terveydenhuollon ammattilainen) antaa lääkkeen sinulle. On erittäin epätodennäköistä, että saisit liikaa lääkettä (yliannostuksen). Jos näin kuitenkin käy, lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen tutkii sinut haittavaikutusten varalta.

Jos Leqvio-annos jää väliin

Jos Leqvio-valmisteen pistoskäynti jää väliin, ota yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan heti kun voit sopiaaksesi seuraavasta pistokerrasta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- Pistoskohdan reaktiot kuten kipu, punoitus tai ihottuma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Leqvio-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Ei saa jäätyä.

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja tarkastaa tämän lääkkeen ja hävittää sen, jos siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja hävittää käyttämättömät lääkkeet. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Leqvio sisältää

- Vaikuttava aine on inkliisiraani. Yksi esitäytetty ruisku sisältää inkliisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 284 mg inkliisiraania 1,5 ml:ssa liuosta. Yksi ml sisältää inkliisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 189 mg:aa inkliisiraania.
- Muut aineet ovat injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumhydroksidi (ks. kohta 2 ”Leqvio sisältää natriumia”) ja väkevä fosforihappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Leqvio on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan hiukkasia.

Yhdessä pakkauksessa on yksi kertakäyttöinen esitäytetty ruisku, jossa on neulan turvamekanismi.

Мyyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

**Leqvio 284 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Esitäytetty ruisku, jossa on neulan turvamekanismi
inklisiraani**

Terveydenhuollon ammattilaisten on aiheellista tutustua valmisteyhteenvedoon, jossa on täydelliset tiedot lääkkeen määrääjille.

Käyttöaihe (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.1)

Leqvio on tarkoitettu käytettäväksi ruokavaliohoidon lisänä aikuisille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (heterosygoottinen familiaalinen tai ei-familiaalinen) tai sekamuotoinen dyslipidemia:

- yhdessä statiinin tai statiinin ja muiden lipidipitoisuuksia laskevien hoitojen kanssa, jos potilaan LDL-kolesteroliarvotavoitetta ei saavuteta suurimmalla siedetyllä statiiniannoksella, tai
- ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden lipidipitoisuuksia laskevien hoitojen kanssa, jos potilas ei siedä statiineja tai statiinit ovat vasta-aiheisia.

Annostus (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

Suosittelut annos on 284 mg inklisiraania yhtenä injektiona ihon alle hoidon alussa, 3 kuukauden kuluttua ja tämän jälkeen 6 kuukauden välein.

Väliin jääneet annokset

Jos antoaikataulun mukainen annos viivästyy alle 3 kuukautta, annetaan väliin jäänyt inklisiraani-annos ja tämän jälkeen jatketaan potilaan alkuperäisen inklisiraani-hoidon aikataulun mukaisesti.

Jos antoaikataulun mukainen annos viivästyy yli 3 kuukautta, antoaikataulu aloitetaan alusta. Potilaalle annetaan inklisiraani-aloitusinjektio, seuraava injektio 3 kuukauden kuluttua ja tämän jälkeen injektiot 6 kuukauden välein.

Siirtyminen monoklonaalisten PCSK9-vasta-aineiden käytöstä Leqvio-hoittoon

Inklisiraani-hoito voidaan antaa heti viimeisen monoklonaalisen PCSK9-vasta-aineannoksen jälkeen. Jotta LDL-kolesterolipitoisuuden alentamiseen tähtäävän hoidon vaikutus säilyisi, on suositeltavaa antaa inklisiraani 2 viikon kuluessa viimeisestä monoklonaalisesta PCSK9-vasta-aineannoksesta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (65 vuotta täyttäneet)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä (Child-Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole tietoja. Inklisiraanin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Inklisiraanin käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on vain vähän kokemusta. Inklisiraanin käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla. Varotoimet hemodialyysipotilailla, ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Inklisiraanin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

Ihon alle.

Inklisiraani on tarkoitettu annettavaksi injektiona ihon alle vatsan alueelle tai vaihtoehtoisesti olkavarteen tai reiteen. Injektiota ei pidä antaa ihoalueelle, jolla on aktiivinen ihosairaus tai -vaurio, kuten auringonpolttama, ihottuma, inflammaatio tai infektiio.

Jokainen 284 mg:n annos annetaan yksittäisellä esitäytetyllä ruiskulla. Kaikki esitäytetyt ruiskut ovat kertakäyttöisiä.

Inklisiraani on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisen annettavaksi.

Vasta-aiheet (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.3)

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4)

Hemodialyysi

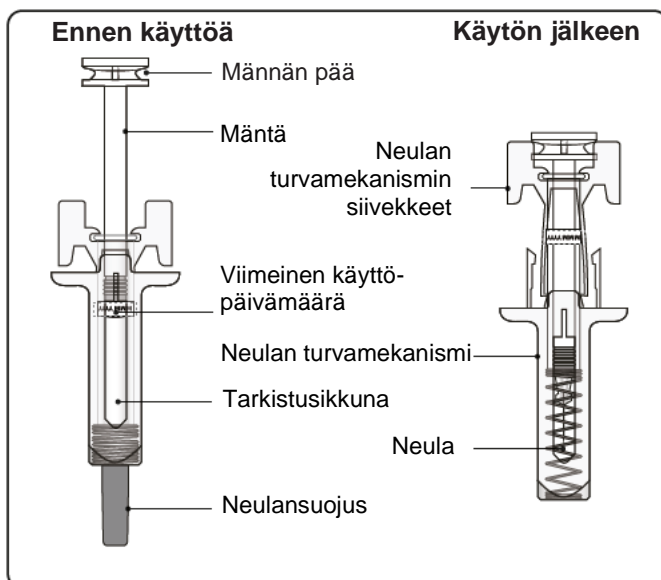
Hemodialyysin vaikutusta inklisiraanin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Inklisiraani eliminoituu munuaisteitse, joten hemodialyysia ei saa toteuttaa ennen kuin inklisiraanin antamisesta on kulunut vähintään 72 tuntia.

Säilytys (ks. valmisteyhteenvedon kohta 6.4)

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Ei saa jäätyä.

Käyttöohjeet: Leqvio esitäytetty ruisku, jossa on neulan turvamekanismi

Tässä kohdassa kerrotaan, miten Leqvio pistetään.



Tärkeää tietoa, joka on tiedettävä ennen Leqvio-valmisteen pistämistä

- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos jokin ulkopakkauksen sineteistä tai muovipakkauksen sinetti on rikkoutunut.
- **Älä** irrota neulansuojusta ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on tippunut kovalle pinnalle tai tippunut neulansuojuksen poistamisen jälkeen.
- **Älä** yritä käyttää esitäytettyä ruiskua uudelleen äläkä yritä purkaa sitä.
- Esitäytetyn ruiskun neulan turvamekanismi aktivoituu ja peittää neulan, kun lääke on pistetty. Neulan turvamekanismin tarkoitus on suojata neulanpistotapaturmilta kaikkia, jotka käsittelevät esitäytettyä ruiskua lääkkeen pistämisen jälkeen.

Vaihe 1. Tarkasta esitäytetty ruisku

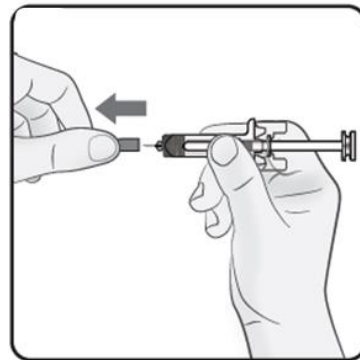
Saatat havaita nesteessä ilmakuplia. Tämä on normaalia. **Älä** yritä poistaa ilmaa.

- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se näyttää vaurioituneelta tai jos siitä on vuotanut injektioestettä.

Vaihe 2. Poista neulansuojus

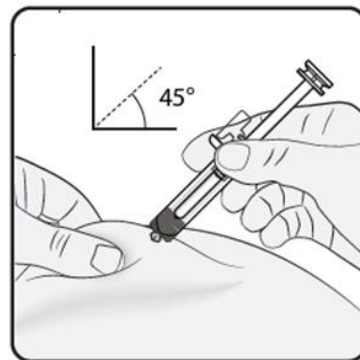
Irrota neulansuojus esitäytetystä ruiskusta vetämällä suojusta suoraan ja voimakkaasti. Neulan kärjessä voi näkyä nestepisara. Tämä on normaalia.

Älä pane neulansuojusta takaisin paikalleen. Hävitä se.



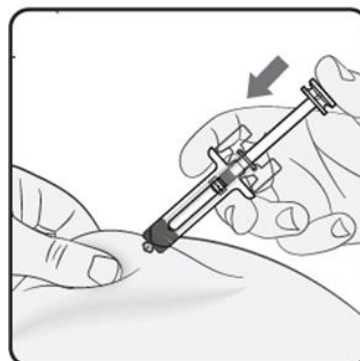
Vaihe 3. Työnnä neula ihoon

Purista pistoskohdan iho varovasti poimulle ja jatka puristamista koko pistämisen ajan. Työnnä toisella kädellä neula ihoon kuvan mukaisesti noin 45 asteen kulmassa.



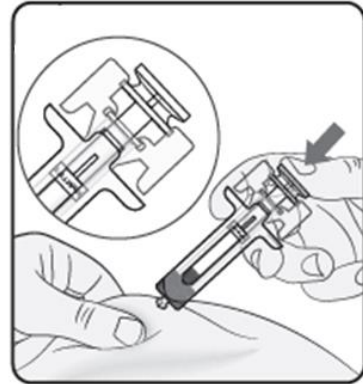
Vaihe 4. Aloita pistäminen

Purista edelleen ihopoimua. Paina mäntä hitaasti **pohjaan asti**. Näin varmistat, että koko annos tulee pistettyä.



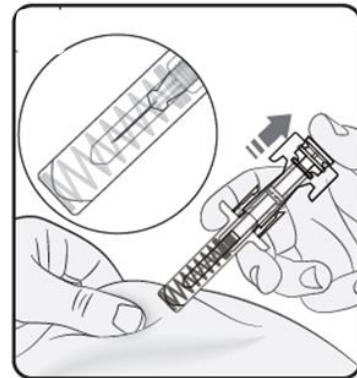
Vaihe 5. Saata pistos loppuun

Varmista, että männän pää on neulan turvamekanismin siivekkeiden välissä kuvan mukaisesti. Näin varmistat, että neulan turvamekanismi on aktivoitunut ja peittää neulan pistämisen jälkeen.



Vaihe 6. Vapauta mäntä

Pidä esitäytetty ruisku pistoskohdassa ja vapauta mäntä hitaasti, kunnes neulan turvamekanismi peittää neulan. Irrota esitäytetty ruisku pistoskohdasta.



Vaihe 7. Hävitä esitäytetty ruisku

Hävitä esitäytetty ruisku paikallisten vaatimusten mukaisesti.