

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Leqvio 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur inclisiran natríum sem jafngildir 284 mg af inclisirani í 1,5 ml af lausn.

Hver ml inniheldur inclisiran natríum sem jafngildir 189 mg af inclisirani.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær, litlaus eða fölgul og í eðli sínu án agna.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Leqvio er ætlað fullorðnum með frumkomna kólesterólhækkun (arfblendna ættgenga og sem ekki er ættgeng) eða blandaða blóðfituröskun, sem viðbót við mataræði:

- ásamt statínum eða statínum með öðrum blóðfitulækkandi meðferðum hjá sjúklingum sem ná ekki viðmiðunarmörkum LDL-kólesteróls með hámarksskammti statíns sem þolist, eða
- eitt sér eða ásamt öðrum blóðfitulækkandi meðferðum hjá sjúklingum sem ekki þola statín eða mega ekki nota statín.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 284 mg inclisiran gefinn sem stök inndæling undir húð: sem upphafsskammtur, aftur eftir 3 mánuði og síðan á 6 mánaða fresti.

#### Skammtar sem gleymast

Ef fyrirhugaður skammtur gleymist og innan við 3 mánuðir hafa liðið á að gefa inclisiran og skömmtun haldið áfram samkvæmt upphaflegri skammtaáætlun sjúklings.

Ef fyrirhugaður skammtur gleymist og meira en 3 mánuðir hafa liðið á að innleiða nýja skammtaáætlun. Gefa á upphafsskammt inclisirans, aftur eftir 3 mánuði og síðan á 6 mánaða fresti.

#### Skipt úr meðferð með PCSK9 hemli sem er einstofna mótefni

Inclisiran má gefa strax eftir síðasta skammt af PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9) hemli sem er einstofna mótefni. Til þess að viðhalda LDL-kólesteróllækkun er ráðlagt að gefa inclisiran innan tveggja vikna frá síðasta skammti af PCSK9 hemli sem er einstofna mótefni.

### Sérstakir hópar

*Aldraðir (≥65 ára)*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta (Child-Pugh flokkur C) lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Inklusirán á að nota með varúð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.2). Takmörkuð reynsla er af notkun inklusirans hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Inklusirán á að nota með varúð hjá þessum sjúklingum. Sjá varúðarráðstafanir sem þarf að gera við blóðskilun í kafla 4.4.

### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun inklusirans hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

Inklusirán er ætlað til inndælingar undir húð á kvið, aðrir staðir til inndælingar eru m.a. upphandleggur eða læri. Ekki á að gefa inndælingu á svæði með virkum húðsjúkdómi eða þar sem húð er sködduð t.d. vegna sólbruna, útbrot, bólgu eða húðsýkinga.

Hver 284 mg skammtur er gefinn með einni áfylltri sprautu. Hver áfyllt sprauta er eingöngu einnota.

Gjöf inklusirans á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Blóðskilun

Áhrif blóðskilunar á lyfjahvörf inklusirans hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem brotthvarf inklusirans er um nýru á ekki að framkvæma blóðskilun fyrr en minnst 72 klst. eftir gjöf inklusirans.

### Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Inklusirán er ekki hvarfefni algengra lyfjaflutningspróteina og ekki er gert ráð fyrir að það sé hvarfefni fyrir cytókróm P450, þótt *in vitro* rannsóknir hafi ekki verið gerðar. Inklusirán er hvorki hemill né virkir cytókróm P450 ensíma eða algengra lyfjaflutningspróteina. Þess vegna er ekki gert ráð fyrir klínískt mikilvægum milliverkunum inklusirans og annarra lyfja. Samkvæmt þeim takmörkuðu upplýsingum sem liggja fyrir er ekki gert ráð fyrir milliverkunum við atorvastatin, rosuvastatin eða önnur statín, sem skipta máli klínískt.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun inclisirans á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun inclisirans á meðgöngu.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort inclisiran skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að inclisiran skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með inclisirani.

### Frjósemi

Upplýsingar um áhrif inclisirans á frjósemi hjá mönnum liggja ekki fyrir. Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt eiturverkanir á frjósemi (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Leqvio hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi lyfsins

Einu aukaverkanirnar sem tengdust inclisirani voru aukaverkanir á stungustað (8,2%).

### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir eru settar fram samkvæmt líffærakerfi (tafla 1). Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 1 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu meðferð með inclisirani**

Líffærakerfi	Aukaverkun	Tíðni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Aukaverkanir á stungustað <sup>1</sup>	Algengar
<sup>1</sup> Sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“		

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Aukaverkanir á stungustað

Aukaverkanir á stungustað komu fram hjá 8,2% sjúklinga sem fengu inclisiran og 1,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu í lykilrannsóknunum. Hlutfall sjúklinga í hvorum hópi sem hætti meðferð vegna aukaverkana á stungustað var 0,2% og 0,0%. Allar þessar aukaverkanir voru vægar eða meðal-alvarlegar, tímabundnar og gengu tilbaka án afleiðinga. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram á stungustað hjá sjúklingum sem fengu inclisiran voru viðbrögð á stungustað (3,1%), verkur á stungustað (2,2%), roði á stungustað (1,6%) og útbrot á á stungustað (0,7%).

## Sérstakir hópar

### Aldraðir

Af sjúklingunum 1.833 sem fengu meðferð með inclisirani í lykilrannsóknunum var 981 (54%) 65 ára eða eldri og 239 (13%) voru 75 ára eða eldri. Enginn heildarmunur á öryggi kom fram hjá þessum sjúklingum og yngri sjúklingum.

### Ónæmissvörun

Í lykilrannsóknunum var prófað fyrir mótefni gegn lyfinu hjá 1.830 sjúklingum. Staðfest jákvæð svörun kom fram hjá 1,8% (33/1.830) sjúklinga fyrir lyfjagjöf og hjá 4,9% (90/1.830) sjúklinga meðan á 18 mánaða meðferð með inclisirani stóð. Enginn klínískt marktækur munur kom fram á verkun, öryggi eða lyfhrifum inclisirans hjá sjúklingum með jákvæða svörun fyrir mótefnum gegn inclisirani.

### Rannsóknargildi

Í III. stigs klínísku rannsóknunum var hækkun lifrartransamínasa í sermi sem var á bilinu >1-föld eðlileg efri mörk og ≤3-föld eðlileg efri mörk algengari hjá sjúklingum sem fengu inclisiran (ALAT: 19,7% og ASAT: 17,2%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (ALAT: 13,6% og ASAT: 11,1%). Þessar hækkningar fóru ekki yfir viðeigandi klínísk greinimörk sem eru 3-föld eðlileg efri mörk og voru án einkenna og tengdust ekki aukaverkunum eða öðru sem benti til starfstruflunar í lifur.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Engar aukaverkanir sem skipta máli klínískt komu fram hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum sem fengu inclisiran í skömmum sem voru allt að þrefaldir meðferðarskammtar. Engin sérstök meðferð við ofskömmun inclisirans er fyrir hendi. Við ofskömmun á að meðhöndla sjúkling samkvæmt einkennum og grípa til stuðningsaðgerða eftir þörfum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Blóðfitulækkandi lyf, önnur blóðfitulækkandi lyf, ATC flokkur: C10AX16

### Verkunarháttur

Inclisiran er kólesteróllækkandi, lítill tvíþátta ríbósakjarnsýru þöggunarbútur (siRNA [small interfering RNA]) tengdur táknþætti (sense strand) með þriggja greina N-acetylglactósamíni (triantennary GalNAc) til þess að auðvelda lifrarfrumum upptöku. Í lifrarfrumum nýtir inclisiran verkunarhátt RNA inngríps (RNA interference) og stýrir hvötuðu niðurbroti á mRNA fyrir PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin type 9). Þetta eykur endurnýtingu viðtaka LDL-kólesteróls og tjáningu á yfirborði lifrarfruma sem eykur upptöku LDL-kólesteróls og dregur úr gildi LDL-kólesteróls í blóðrás.

## Lyfhrif

Eftir staka gjöf 284 mg inclisirans undir húð var LDL-kólesteróllækkun greinileg á innan við 14 dögum eftir skammt. Meðallækkun LDL-kólesteróls um 49-51% sást 30 til 60 dögum eftir skammt. Á degi 180 var gildi LDL-kólesteróls áfram lækkað um u.þ.b. 53%.

## Verkun og öryggi

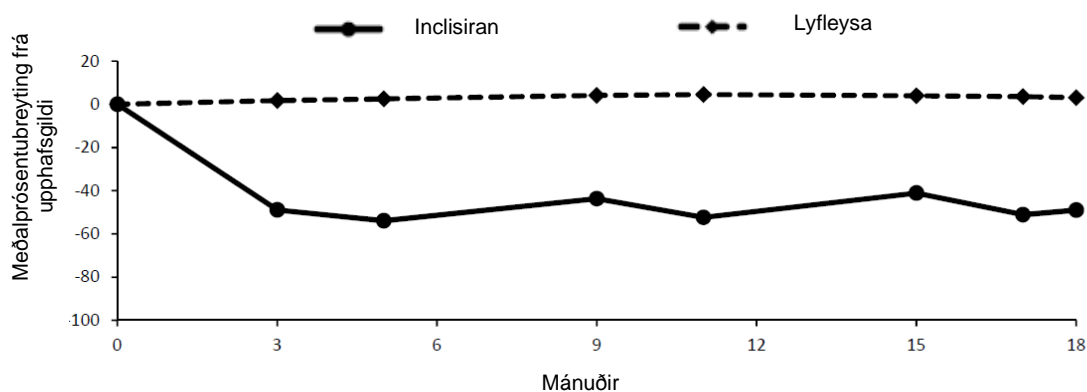
Í klínískum rannsóknum og í einhverju birtu efni er 284 mg skammtur af inclisirani jafngildur og vísað í sem 300 mg af inclisirani natríumsalti.

Verkun inclisirans var metin í þremur III. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar (kransæðasjúkdóm, sjúkdóm í heilaæðum eða sjúkdóm í útlægum slagæðum), áhættuþætti jafngilda áhættuþáttum fyrir hjarta- og æðasjúkdómum vegna æðakölkunar (sykursýki tegund 2, ættgenga kólesterólhækkun eða  $\geq 20\%$  hættu á hjarta- og æðasjúkdómum næstu 10 árin samkvæmt áhættumati Framingham eða jafngildi) og/eða ættgenga kólesterólhækkun. Sjúklingar fengu hámarksskammt statína sem þoldist með eða án annarrar blóðfitulækkandi meðferðar og þurftu viðbótar LDL-kólesteróllækkun (sjúklingar sem voru ófærir um að ná settum meðferðarmarkmiðum). U.þ.b. 17% sjúklinga voru með óþol fyrir statínum. Sjúklingar fengu 284 mg inclisiran eða lyfleysu með inndælingu undir húð á degi 1, degi 90, degi 270 og degi 450. Sjúklingum var fylgt eftir að degi 540.

Áhrif inclisirans á tíðni hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni af völdum þeirra hafa ekki enn verið staðfest.

Í III. stigs samantektargreiningunni lækkaði LDL-kólesteról eftir gjöf inclisirans undir húð á bilinu 50% til 55% strax á degi 90 (mynd 1) sem var viðhaldið við langtíma meðferð. Hámarks lækkun LDL-kólesteróls var náð á degi 150 eftir aðra lyfjagjöf. Lítilsháttar en tölfræðilega marktæk viðbótar LDL-kólesteróllækkun allt að 65% tengdist lægra upphafsgildi LDL-kólesteróls (u.þ.b.  $<2$  mmól/l [77 mg/dl]), herra upphafsgildi PCSK9 og stærri skömmtum og öflugri statínum.

**Mynd 1 Meðalprósentsbreyting frá upphafsgildi LDL-kólesteróls hjá sjúklingum með frumkomna kólesterólhækkun og blandaða blóðfituröskun sem fengu meðferð með inclisirani, samanborið við lyfleysu (samantektargreining)**



Fjöldi sjúklinga	0	3	6	9	12	15	18	
Lyfleysa	1827	1796	1768	1733	1721	1695	1634	1651
Inclisiran	1833	1788	1792	1755	1741	1726	1646	1679

### Hjarta- og æðasjúkdómur vegna æðakölkunar og jafngildir áhættuþættir

Tvær rannsóknir voru gerðar hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar og jafngilda áhættuþætti (ORION-10 og ORION-11). Sjúklingar fengu hámarksskammt statína sem þoldist með eða án annarrar blóðfitulækkandi meðferðar eins og ezetimibs, og þurftu frekari LDL-kólesteróllækkun. Þar sem gert er ráð fyrir að LDL-kólesteróllækkun bæti niðurstöður varðandi hjarta- og æðasjúkdóma voru samsettu aðalendapunkturir í hvorri rannsókn prósentubreyting LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að degi 510 samanborið við lyfleysu og tímaaðlöguð prósentubreyting LDL-kólesteróls frá upphafsgildi frá degi 90 og fram að degi 540 til að meta samþætt áhrif á LDL-kólesteról með tíma.

ORION-10 var fjölsetra, tvíblind, slembuð 18 mánaða samanburðarrannsókn með lyfleysu með 1.561 sjúklingi með hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar.

Meðalaldur við upphaf var 66 ár (á bilinu: 35 til 90 ár), 60% þátttakenda voru  $\geq 65$  ára, 31% voru konur, 86% voru hvítir, 13% svartir, 1% asískir og 14% af rómönskum eða latneskum uppruna. Meðalupphafsgildi LDL-kólesteróls var 2,7 mmól/l (105 mg/dl). Sextíu og níu prósent (69%) voru á öflugum statínum, 19% á meðalöflugum statínum, 1% á vægum statínum og 11% voru ekki á statínum. Algengustu statínlyfin voru atorvastatin og rosuvastatin.

Inclisiran lækkaði marktækt meðalprósentubreytingu LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að degi 510 samanborið við lyfleysu eða um 52% (95% CI: -56%, -49%;  $p < 0,0001$ ) (tafla 2).

Inclisiran lækkaði einnig marktækt tímaaðlagða prósentubreytingu LDL-kólesteróls frá upphafsgildi frá degi 90 og fram að degi 540 eða um 54% samanborið við lyfleysu (95% CI: -56%, -51%;  $p < 0,0001$ ). Sjá viðbótarniðurstöður í töflu 2.

**Tafla 2 Meðalprósentubreyting frá upphafsgildi og mismunur samanborið við lyfleysu á lípíðgildum á degi 510 í ORION-10**

Meðferðarhópur	LDL-C	Heildar-kólesteról	Non-HDL-kólesteról	Apo-B	Lp(a)*
Meðalupphafsgildi í mg/dl**	105	181	134	94	122
Dagur 510 (meðalprósentubreyting frá upphafsgildi)					
Lyfleysa (n=780)	1	0	0	-2	4
Inclisiran (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Mismunur samanborið við lyfleysu (meðaltal minnstu fervika) (95% CI)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*á degi 540; miðgildi prósentubreytingar á lípíðgildum (Lp(a))					
**Meðalupphafsgildi í nmól/l fyrir Lp(a)					

Á degi 510 var markgildi LDL-kólesteróls  $< 1,8$  mmól/l (70 mg/dl) náð hjá 84% af sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar sem fengu inclisiran samanborið við 18% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Samkvæm og tölfræðilega marktæk ( $p < 0,0001$ ) prósentubreyting LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að degi 510 og tímaaðlöguð prósentubreyting LDL-kólesteróls frá upphafsgildi frá degi 90 og að degi 540 kom fram hjá öllum undirhópunum óháð lýðfræðilegum upplýsingum og sjúkdómseinkennum við upphaf (þ.m.t. kyn, aldur, líkamsþyngdarstuðull, kynþáttur og statínnotkun við upphaf), samhliða sjúkdómum og landsvæðum.

ORION-11 var alþjóðleg, fjölsetra, tvíblind, slembuð 18 mánaða samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á 1.617 sjúklinga með hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar eða með jafngilda áhættuþætti. Meira en 75% sjúklinga voru á öflugri statínbakgrunnsmeðferð, 87% sjúklinga voru með hjarta- og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar og 13% með jafngilda áhættuþætti.

Meðalaldur við upphaf var 65 ár (á bilinu: 20 til 88 ár), 55% þátttakenda voru  $\geq 65$  ára, 28% voru konur, 98% voru hvítir, 1% svartir, 1% asískir og 1% af rómönskum eða latneskum uppruna. Meðalupphafsgildi LDL-kólesteróls var 2,7 mmól/l (105 mg/dl). Sjötíu og átta prósent (78%) voru á öflugum statínnum, 16% á meðalöflugum statínnum, 0,4% á vægum statínnum og 5% voru ekki á statínnum. Algengustu statínlyfin voru atorvastatin og rosuvastatin.

Inclisiran lækkaði marktækt meðalprósentubreytingu LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að degi 510 samanborið við lyfleysu eða um 50% (95% CI: -53%, -47%;  $p < 0,0001$ ) (tafla 3).

Inclisiran lækkaði einnig marktækt tímaaðlagða prósentubreytingu LDL-kólesteróls frá upphafsgildi frá degi 90 og að degi 540, um 49% samanborið við lyfleysu (95% CI: -52%, -47%;  $p < 0,0001$ ). Sjá viðbótarniðurstöður í töflu 3.

**Tafla 3 Meðalprósentubreyting frá upphafsgildi og mismunur samanborið við lyfleysu á lípíðgildum á degi 510 í ORION-11**

Meðferðarhópur	LDL-C	Heildar kólesteról	Non-HDL-kólesteról	Apo-B	Lp(a)*
Meðalupphafsgildi í mg/dl**	105	185	136	96	107
Dagur 510 (meðalprósentubreyting frá upphafsgildi)					
Lyfleysa (n=807)	4	2	2	1	0
Inclisiran (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Mismunur samanborið við lyfleysu (meðaltal minnstu fervika) (95% CI)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*Eftir dag 540; miðgildi prósentubreytingar á lípíðgildum (Lp(a) gildum)					
**Meðalupphafsgildi í nmól/l fyrir Lp(a)					

Á degi 510 var markgildi LDL-kólesteróls  $< 1,8$  mmól/l (70 mg/dl) náð hjá 82% sjúklinga með hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar sem fengu inclisiran samanborið við 16% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum með jafngilda áhættu og áhættu vegna hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar var markgildi LDL-kólesteróls  $< 2,6$  mmól/l (100 mg/dl) náð hjá 78% sjúklinga sem fengu inclisiran miðað 31% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Samkvæm og tölfræðilega marktæk ( $p < 0,05$ ) prósentubreyting LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að degi 510 og tímaaðlagðri prósentubreytingu LDL-kólesteróls frá upphafsgildi frá degi 90 og að degi 540 kom fram hjá öllum undirhópum óháð lýðfræðilegum þáttum, sjúkdómseinkennum við upphaf (þ.m.t. kyn, aldur, líkamsþyngdarstuðull, kynþáttur og statínnotkun við upphaf), samhliða sjúkdómum og landsvæðum.

#### Arfblendin ættgeng kólesterólhækkun

ORION-9 var alþjóðleg, fjölsetra, tvíblind, slembuð 18 mánaða samanburðarrannsókn með lyfleysu með 482 sjúklingum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun. Allir sjúklingarnir fengu hámarksskammt statína sem þoldist, með eða án annarrar blóðfitulækkandi meðferðar eins og ezetimibs, og þurftu frekari LDL-kólesteróllækkun. Greining arfblendinnar ættgenrar kólesterólhækkunar var gerð annaðhvort með arfgerðargreiningu eða klínískum viðmiðum („ótvírætt ættgeng kólesterólhækkun“ samkvæmt viðmiðum Simon Broome eða viðmiðum WHO/Dutch Lipid Network).



Samsettir endapunktur voru prósentubreyting LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að degi 510 samanborið við lyfleysu, og tímaaðlöguð prósentubreyting LDL-kólesteróls frá upphafsgildi frá degi 90 og fram að degi 540 til þess að meta samþætt áhrif á LDL-kólesteról með tíma. Lykilaukaendapunktur voru raunbreyting LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að degi 510, tímaaðlöguð raunbreyting LDL-kólesteróls frá upphafsgildi frá degi 90 og fram að degi 540 og prósentubreyting frá upphafsgildi að degi 510 á PCSK9, heildarkólesteróli, Apo-B, og non-HDL-C. Viðbótar aukaendapunktur voru m.a. einstaklingsbundin svörun við inclisiran og hlutfall sjúklinga sem náði heimsmarkmiðum fitugilda með tilliti til hættu á hjarta- og æðasjúkdómum vegna æðakölkunar.

Meðalaldur við upphaf var 55 ár (á bilinu: 21 til 80 ár), 22% þátttakenda voru  $\geq 65$  ára, 53% voru konur, 94% voru hvítir, 3% svartir, 3% asískir og 3% af rómönskum eða latneskum uppruna. Upphafsméðalgildi LDL-kólesteróls var 4,0 mmól/l (153 mg/dl). Sjötíu og fjögur prósent (74%) voru á öflugum statínum, 15% á meðalöflugum statínum og 10% voru ekki á statínum. Fimmtíu og tvö prósent (52%) sjúklinga fengu meðferð með ezetimíbi. Algengustu statínin voru atorvastatin og rosuvastatin.

Inclisiran lækkaði marktækt meðalprósentubreytingu LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að degi 510 samanborið við lyfleysu um 48% (95% CI: -54%, -42%;  $p < 0,0001$ ) (tafla 4).

Inclisiran lækkaði einnig marktækt tímaaðlagða prósentubreytingu LDL-kólesteróls frá upphafsgildi frá degi 90 og að degi 540 um 44% samanborið við lyfleysu (95% CI: -48%, -40%;  $p < 0,0001$ ). Sjá viðbótarniðurstöður í töflu 4.

**Tafla 4 Meðalprósentubreyting frá upphafsgildi og mismunur samanborið við lyfleysu á lípíðgildum á degi 510 í ORION-9**

Meðferðarhópur	LDL-C	Heildar kólesteról	Non-HDL-kólesteról	Apo-B	Lp(a)*
Meðalupphafsgildi í mg/dl**	153	231	180	124	121
Dagur 510 (meðalprósentubreyting frá upphafsgildi)					
Lyfleysa (n=240)	8	7	7	3	4
Inclisiran (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Mismunur samanborið við lyfleysu (meðaltal minnstu fervika) (95% CI)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
* Eftir dag 540; miðgildi prósentubreytingar á lípíðgildum (Lp(a))					
**Meðalupphafsgildi í nmól/l fyrir Lp(a)					

Á degi 510 var markgildi LDL-kólesteróls  $< 1,8$  mmól/l (70 mg/dl) náð hjá 52,5% sjúklinga með hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar sem fengu inclisiran samanborið við 1,4% sjúklinga með hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar sem fengu lyfleysu, en 66,9% sjúklinga sem fengu inclisiran í hópnum með áhættu jafngilda hjarta- og æðasjúkdómum vegna æðakölkunar náðu markgildi LDL-kólesteróls  $< 2,6$  mmól/l (100 mg/dl) samanborið við 8,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Samkvæm og tölfræðilega marktæk ( $p < 0,05$ ) prósentubreyting LDL-kólesteróls frá upphafsgildi að degi 510 og tímaaðlöguð prósentubreyting LDL-kólesteróls frá upphafsgildi frá degi 90 og að degi 540 kom fram hjá öllum undirhópum óháð lýðfræðilegum þáttum, sjúkdómseinkennum við upphaf (þ.m.t. kyn, aldur, líkamsþyngdarstuðull, kynþáttur og statínnotkun við upphaf), samhliða sjúkdómum og landsvæðum.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á inclisirani hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á kólesterólhækkun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Eftir staka gjöf undir húð jókst altæk útsetning fyrir inclisirani u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 24 mg til 756 mg. Við ráðlagða 284 mg skammtaáætlun var hámarksplasmaþéttni náð á u.þ.b. 4 klst. eftir skammt með meðalgildi  $C_{max}$  509 ng/ml. Þéttni náði ógreinanlegu gildi innan 48 klst. eftir skammt. Meðalgildi flatarmáls undir plasmaþéttni-tímaferli við skammta framreiknaða að óendanlegu var 7.980 ng\*klst./ml. Lyfjahvörf eftir endurtekna skammta inclisirans undir húð voru svipuð og eftir staka lyfjagjöf.

### Dreifing

Inclisiran er 87% próteinbundið *in vitro* við viðeigandi klíniska plasmaþéttni. Eftir stakan 284 mg skammt inclisirans undir húð hjá heilbrigðum fullorðnum var dreifingarrúmmál u.þ.b. 500 l. Samkvæmt forklínískum upplýsingum er upptaka inclisirans í lifur mikil og sértæk, en lifur er marklíffæri með tilliti til kólesteróllækkunar.

### Umbrot

Inclisiran umbrotnar aðallega fyrir tilstilli núkleasa í styttri óvirk mislög núkleótíð. Inclisiran er ekki hvarfefni algengra lyfjaflutningspróteina og ekki er gert ráð fyrir að það sé hvarfefni fyrir cytókróm P450, þótt *in vitro* rannsóknir hafi ekki verið gerðar.

### Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs fyrir inclisiran er u.þ.b. 9 klst. og uppsöfnun verður ekki við endurtekna skammta. Sextán prósent (16%) af inclisirani skilst út um nýru.

### Línulegt/ólínulegt samband

Í I. stigs klínísku rannsókninni varð aukning á útsetningu fyrir inclisirani sem var u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf undir húð við skammta á bilinu 24 mg til 756 mg. Engin uppsöfnun varð og engar tímaháðar breytingar komu fram eftir endurtekna gjöf inclisirans undir húð.

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í I. stigs klínísku rannsókninni var greinarmunur á lyfjahvarfabreytum inclisirans og lyfhrifum LDL-kólesteróls. Takmörkuð dreifing inclisirans til lifrarfrumna þar sem það er innlimað í flóka sem tekur þátt í RNA miðlaðri þöggun (RISC [RNA-induced silencing complex]) veldur langvarandi verkun, lengri en gert var ráð fyrir samkvæmt helmingunartíma brotthvarfs úr plasma sem er 9 klst. Hámarksáhrif með tilliti til LDL-kólesteróllækkunar komu fram með 284 mg skammti og áhrifin jukust ekki við stærri skammta.

## Sérstakir hópar

### Skert nýrnastarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum með upplýsingum úr sérstakri rannsókn á skertri nýrnastarfsemi var greint frá u.þ.b. 2,3, 2,0 og 3,3-faldri aukningu á  $C_{max}$  fyrir inclisiran og u.þ.b. 1,6; 1,8 og 2,3-faldri aukningu á AUC hjá sjúklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun [CrCL] 60 ml/mín. til 89 ml/mín.), meðalskerta (CrCL 30 ml/mín. til 59 ml/mín.) og verulega skerta (CrCL of 15 ml/mín. til 29 ml/mín.) nýrnastarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Þrátt fyrir meiri tímabundna útsetningu í plasma á 48 klst. var LDL-kólesteróllækkun svipuð hjá öllum hópunum óháð nýrnastarfsemi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfhrifum með líkani er ekki ráðlagt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Samkvæmt mati á lyfjahvörfum, lyfhrifum og öryggi þarf ekki að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi. Áhrif blóðskilunar á lyfjahvörf inclisirans hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem inclisiran skilst út um nýru á blóðskilun ekki að eiga sér stað í minnst 72 klst. eftir gjöf Leqvio.

### Skert lifrarstarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum með upplýsingum úr sérstakri rannsókn á skertri lifrarstarfsemi var greint frá u.þ.b. 1,1 og 2,1-faldri aukningu á  $C_{max}$  fyrir inclisiran og u.þ.b. 1,3 og 2,0-faldri aukningu á AUC hjá sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A) og meðalskerta I (Child-Pugh flokkur B) lifrarstarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Þrátt fyrir hærri tímabundna útsetningu í plasma var LDL-kólesteróllækkun svipuð hjá öllum hópunum sem fengu inclisiran með eðlilega lifrarstarfsemi og vægt skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi við upphaf var PCSK9 gildi greinilega lægra og lækkun LDL-kólesteróls var minni en kom fram hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B). Leqvio hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

### Aðrir sérstakir hópar

Greining á lyfhrifum var gerð hjá 4.328 sjúklingum. Aldur, líkamsþyngd, kyn, kynþáttur og kreatínínúthreinsun hafði ekki marktæk áhrif á lyfhrif inclisirans. Skammtaáðlögun er ekki ráðlögð með tilliti til þessara lýðfræðilegu þátta.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í rannsóknum á eiturveikunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og öpum komu engar aukaverkanir fram (NOAEL) við stærstu skammta sem gefnir voru undir húð sem samsvarar töluvert mikið hærri útsetningu en hámarksútsetningu hjá mönnum. Smásjárskoðun í eiturefnarannsóknum náðu yfir frymisbólumyndun í lifrarfrumum hjá rottum og stórátfrumur í eitlum hjá öpum og lútsækin korn í lifrarfrumum hjá öpum og í nýrum hjá rottum og öpum. Þessar athuganir tengdust ekki breytingum á klínískum rannsóknargildum og eru ekki taldar skaðlegar.

Inclisiran var ekki krabbameinsvaldandi hjá Sprague-Dawley rottum eða TgRasH2 músnum sem fengu inclisiran í skömmtum sem voru talsvert stærri en meðferðarskammtar.

Hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif sáust í röð prófana á inclisirani þ.m.t. prófun á stökkbreytingu hjá bakteríum, greiningu á litningafrávikum *in vitro* í eitilfrumum úr útæðablóði hjá mönnum og örkjarnagreiningu á beinmerg hjá rottum *in vivo*.

Rannsóknir á æxlun sem voru gerðar hjá rottum og kanínum gáfu ekki til kynna skaðleg áhrif á fóstur við stærstu skammta inclisirans sem gefnir voru og útsetning var töluvert mikið meiri en við hámarksskammta hjá mönnum.

Inclisiran hafði hvorki áhrif á frjósemi né æxlun hjá karl- og kvenkyns rottum sem fengu inclisiran fyrir meðgöngu og á meðgöngu. Skammtarnir tengdust altækri útsetningu sem var margfalt meiri en útsetning við meðferðarskammta hjá mönnum.

Inclisiran hefur greinst í mjólk hjá mjólkandi rottum; þó er ekkert sem bendir til altæks frásogs hjá afkvæmum á spena.

## **6. LYFJAGERRÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Vatn fyrir stungulyf  
Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)  
Óþynnt fosfórsýra (til að stilla sýrustig)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Má ekki frjósa.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

#### Áfyllt sprauta

1,5 ml lausn í áfylltri sprautu (gler, tegund I) með stimpiltappa (brómóbútýl, fluorotechúðað gúmmí) með nál og stífri nálarhlíf.

Pakkningastærð: ein áfyllt sprauta.

#### Áfyllt sprauta með nálarvörn

1,5 ml lausn í áfylltri sprautu (gler, tegund I) með stimpiltappa (brómóbútýl, fluorotechúðað gúmmí) með nál, stífri nálarhlíf og nálarvörn.

Pakkningastærð: ein áfyllt sprauta með nálarvörn.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Leqvio á að skoða fyrir gjöf. Lausnin á að vera tær, litlaus eða fölgul og í eðli sínu án agna. Ef lausnin inniheldur agnir á ekki að nota hana.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

9. desember 2020

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austurríki

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austurríki

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskytt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU ÁN NÁLARVARNAR**

**1. HEITI LYFS**

Leqvio 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
inclisiran

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur inclisiran natríum sem jafngildir 284 mg inclisiran í 1,5 ml af lausn.  
Hver ml inniheldur inclisiran natríum sem jafngildir 189 mg inclisiran.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig: vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð og óþynnta fosfórsýru. Sjá fylgiseðil fyrir  
frekari upplýsingar.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1494/001 1 áfyllt sprauta

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU ÁN NÁLARVARNAR**

**1. HEITI LYFS**

Leqvio 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
inclisiran  
Til notkunar undir húð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU MEÐ NÁLARVÖRN**

**1. HEITI LYFS**

Leqvio 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
inclisiran

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver áfyllt sprauta inniheldur inclisiran natríum sem jafngildir 284 mg inclisiran í 1,5 ml af lausn.  
Hver ml inniheldur inclisiran natríum sem jafngildir 189 mg inclisiran.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur einnig: vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð og óþynnta fosfórsýru. Sjá fylgiseðil fyrir  
frekari upplýsingar.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta með nálarvörn

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1494/002 1 áfyllt sprauta með nálarvörn

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU MEÐ NÁLARVÖRN**

**1. HEITI LYFS**

Leqvio 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu  
inclisiran  
Til notkunar undir húð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

1 áfyllt sprauta með nálarvörn

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MÍÐI Á ÁFYLLTA SPRAUTU**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Leqvio 284 mg stungulyf  
inclisiran  
s.c.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1,5 ml

**6. ANNÐ**



## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Leqvio 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu inclisiran

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Leqvio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Leqvio
3. Hvernig gefa á Leqvio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Leqvio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Leqvio og við hverju það er notað**

##### **Upplýsingar um Leqvio og verkun þess**

Leqvio inniheldur virka efnið inclisiran. Inclisiran lækkar gildi LDL-kólesteróls („vonda“ kólesterólið) sem getur valdið hjarta- og blóðrásarvandamálum ef gildin eru hækkuð.

Inclisiran truflar RNA (erfðaeftni í líkamsfrumum) og takmarkar framleiðslu próteins sem kallast PCSK9. Þetta prótein getur aukið gildi LDL-kólesteróls og þegar komið er í veg fyrir framleiðslu þess er stuðlað að lækkun LDL-kólesterólgildis.

##### **Notkun Leqvio**

Leqvio er notað sem viðbót við kólesteróllækkandi mataræði hjá fullorðnum með hátt kólesterólgildi í blóði (frumkomna kólesterólhækkun í blóði, þ.m.t. arfblendna ættgenga hækkun og hækkun sem ekki er ættgeng, eða blandaða blóðfituröskun).

Leqvio er gefið:

- ásamt statínnum (tegund lyfja við háu kólesteróli), stundum ásamt annarri kólesteróllækkandi meðferð ef hámarksskammtur statínsins hefur ekki nægjanleg áhrif, eða
- eitt og sér eða ásamt öðrum kólesteróllækkandi lyfjum þegar statín hafa ekki nægjanleg áhrif eða ef ekki er hægt að nota þau.

#### **2. Áður en byrjað er að gefa Leqvio**

##### **Ekki má gefa Leqvio**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir inclisirani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Leqvio er notað:

- ef þú ferð í blóðskilun
- ef þú ert með verulegan lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með verulegan nýrnasjúkdóm

### **Börn og unglingar**

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem engin reynsla er af notkun lyfsins hjá þeim aldurshóp.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Leqvio**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað.

Forðast á notkun Leqvio á meðgöngu.

Ekki er enn þekkt hvort Leqvio berist í brjóstmjólk. Læknirinn hjálpar þér að ákveða hvort halda eigi áfram brjóstgjöf eða hefja meðferð með Leqvio. Læknirinn metur hugsanlegan ávinning af meðferðinni fyrir þig samanborið við heilsufarslegan ávinning og áhættu af brjóstgjöf fyrir barnið.

### **Akstur og notkun véla**

Ekki er gert ráð fyrir að Leqvio hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkun véla.

### **Leqvio inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig gefa á Leqvio**

Ráðlagður skammtur af Leqvio er 284 mg gefinn með inndælingu undir húð. Næsti skammtur er gefinn eftir 3 mánuði og síðan frekari skammtar á 6 mánaða fresti.

Áður en þú byrjar að nota Leqvio átt þú að vera á sérstöku mataræði til þess að lækka kólesterólið og líklegt er að þú takir statínlyf. Þú skalt halda áfram á kólesteróllækkandi mataræðinu og taka statín áfram allan þann tíma sem þú færð Leqvio.

Leqvio er gefið með inndælingu undir húð á kvið, aðrir inndælingarstaðir eru upphandleggur eða læri. Læknir, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur (heilbrigðisstarfsmaður) gefa þér Leqvio.

### **Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur (heilbrigðisstarfsmaður) gefa þér lyfið. Ef svo ólíklega vill til að þú fái of mikið af lyfinu (ofskömmun) fylgist læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður með hugsanlegum aukaverkunum.

### **Ef gjöf Leqvio fellur niður**

Ef þú missir af læknisheimsókn til að fá Leqvio inndælingu skaltu hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn um leið og þú getur til þess að fá tíma fyrir næstu inndælingu.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Viðbrögð á stungustað t.d. verkur, roði eða útbrot.

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

#### 5. Hvernig geyma á Leqvio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Má ekki frjósa.

Læknirinn, lyfjafræðingurinn eða hjúkrunarfræðingurinn skoða lyfið og farga því ef það inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Læknirinn, lyfjafræðingurinn eða hjúkrunarfræðingur farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

#### 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

##### Leqvio inniheldur

- Virka innihaldsefnið er inclisiran. Hver áfyllt sprauta inniheldur inclisiran natríum sem jafngildir 284 mg af inclisirani í 1,5 ml af lausn. Hver ml inniheldur inclisiran natríum sem jafngildir 189 mg af inclisirani.
- Önnur innihaldsefni eru vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð (sjá kafla 2 „Leqvio inniheldur natríum“) og óþynnt fosfórsýra.

##### Lýsing á útliti Leqvio og pakkingastærðir

Leqvio er tær, litlaus eða fölgul lausn og í eðli sínu án agna.

Hver pakking inniheldur eina einnota áfyllta sprautu.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austurríki

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH**

Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austurríki

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**Írland**

Novartis Írland 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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum

### **Leqvio 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu inclisiran**

Sjá samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) fyrir nánari upplýsingar.

#### **Ábendingar (sjá kafla 4.1 í SmPC)**

Leqvio er ætlað fullorðnum með frumkomna kólesterólhækkun (arfblendna ættgenga og sem ekki er ættgeng) eða blandaða blóðfituröskun, sem viðbót við mataræði:

- ásamt statínum eða statínum með öðrum blóðfitulækkandi meðferðum hjá sjúklingum sem ná ekki viðmiðunarmörkum LDL-kólesteróls með hámarks skammti statíns sem þolist eða
- eitt sér eða ásamt öðrum blóðfitulækkandi meðferðum hjá sjúklingum sem ekki þola statín eða mega ekki nota statín.

#### **Skammtar (sjá kafla 4.2 í SmPC).**

Ráðlagður skammtur er 284 mg inclisiran sem stök inndæling undir húð: sem upphafsskammtur, aftur eftir 3 mánuði og síðan á 6 mánaða fresti.

#### *Skammtar sem gleymast*

Ef fyrirhugaður skammtur gleymist og innan við 3 mánuðir hafa liðið á að gefa inclisiran og skömmtun haldið áfram samkvæmt upphaflegri skammtaáætlun sjúklings.

Ef fyrirhugaður skammtur gleymist og meira en 3 mánuðir hafa liðið á að innleiða nýja skammtaáætlun. Gefa á upphafsskammt inclisirans, aftur eftir 3 mánuði og síðan á 6 mánaða fresti.

#### *Skript úr meðferð með PCSK9 hemli sem er einstofna mótefni*

Inclisiran má gefa strax eftir síðasta skammt af PCSK9 hemli sem er einstofna mótefni. Til þess að viðhalda LDL-kólesteróllækkun er ráðlagt að gefa inclisiran innan tveggja vikna frá síðasta skammti af PCSK9 hemli sem er einstofna mótefni.

#### *Sérstakir hópar*

##### *Aldraðir (≥65 ára)*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum.

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta (Child-Pugh flokkur C) lifrarstarfsemi. Inclisiran á að nota með varúð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Takmörkuð reynsla er af notkun inclisirans hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Inclisiran á að nota með varúð hjá þessum sjúklingum. Sjá varúðarráðstafanir sem þarf að gera við blóðskilun í kafla 4.4 í SmPC.

##### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun inclisirans hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### **Lyfjagjöf (sjá kafla 4.2 í SmPC)**

Til notkunar undir húð.

Inclisiran er ætlað til inndælingar undir húð á kvið, aðrir staðir til inndælingar eru m.a. upphandleggur eða læri. Ekki á að gefa inndælingu á svæði með virkum húðsjúkdómi eða þar sem húð er sködduð t.d. vegna sólbruna, útbrot, bólgu eða húðsýkinga.

Hver 284 mg skammtur er gefinn með einni áfylltri sprautu. Hver áfyllt sprauta er eingöngu einnota.

Gjöf inclisirans á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns.

### **Frábendingar (sjá kafla 4.3 í SmPC)**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

### **Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur (sjá kafla 4.4 í SmPC)**

#### Blóðskilun

Áhrif blóðskilunar á lyfjahvörf inclisirans hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem brotthvarf inclisirans er um nýru á ekki að framkvæma blóðskilun fyrir en minnst 72 klst. eftir gjöf inclisirans.

### **Geymsla (sjá kafla 6.4 í SmPC)**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Má ekki frjósa.



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Leqvio 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Áfyllt sprauta með nálarvörn  
inclisiran

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Leqvio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Leqvio
3. Hvernig gefa á Leqvio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Leqvio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Leqvio og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um Leqvio og verkun þess

Leqvio inniheldur virka efnið inclisiran. Inclisiran lækkar gildi LDL-kólesteróls („vonda“ kólesterólið) sem getur valdið hjarta- og blóðrásarvandamálum ef gildin eru hækkuð.

Inclisiran truflar RNA (erfðaeftni í líkamsfrumum) og takmarkar framleiðslu próteins sem kallast PCSK9. Þetta prótein getur aukið gildi LDL-kólesteróls og þegar komið er í veg fyrir framleiðslu þess er stuðlað að lækkun LDL-kólesterólsgildis.

#### Notkun Leqvio

Leqvio er notað sem viðbót við kólesteróllækkandi mataræði hjá fullorðnum með hátt kólesterólgildi í blóði (frumkomna kólesterólhækkun í blóði, þ.m.t. arfblendna ættgenga hækkun og hækkun sem ekki er ættgeng, eða blandaða blóðfituröskun).

Leqvio er gefið:

- ásamt statínnum (tegund lyfja við háu kólesteróli), stundum ásamt annarri kólesteróllækkandi meðferð ef hámarksskammtur statínsins hefur ekki nægjanleg áhrif, eða
- eitt og sér eða ásamt öðrum kólesteróllækkandi lyfjum þegar statín hafa ekki nægjanleg áhrif eða ef ekki er hægt að nota þau.

## 2. Áður en byrjað er að gefa Leqvio

### Ekki má gefa Leqvio

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir inclisirani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Leqvio er notað:

- ef þú ferð í blóðskilun
- ef þú ert með verulegan lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með verulegan nýrnasjúkdóm

### Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað börnum og unglimum yngri en 18 ára þar sem engin reynsla er af notkun lyfsins hjá þeim aldurshóp.

### Notkun annarra lyfja samhliða Leqvio

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað.

Forðast á notkun Leqvio á meðgöngu.

Ekki er enn þekkt hvort Leqvio berist í brjóstamjólki. Læknirinn hjálpar þér að ákveða hvort halda eigi áfram brjóstgjöf eða hefja meðferð með Leqvio. Læknirinn metur hugsanlegan ávinning af meðferðinni fyrir þig samanborið við heilsufarslegan ávinning og áhættu af brjóstgjöf fyrir barnið.

### Akstur og notkun véla

Ekki er gert ráð fyrir að Leqvio hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkun véla.

### Leqvio inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig gefa á Leqvio

Ráðlagður skammtur af Leqvio er 284 mg gefinn með inndælingu undir húð. Næsti skammtur er gefinn eftir 3 mánuði og síðan frekari skammtar á 6 mánaða fresti.

Áður en þú byrjar að nota Leqvio átt þú að vera á sérstöku mataræði til þess að lækka kólesterólið og líklegt er að þú takir statínlyf. Þú skalt halda áfram á kólesteróllækkandi mataræðinu og taka statín áfram allan þann tíma sem þú færð Leqvio.

Leqvio er gefið með inndælingu undir húð á kvið, aðrir inndælingarstaðir eru upphandleggur eða læri. Læknir, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur (heilbrigðisstarfsmaður) gefa þér Leqvio.

### Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur (heilbrigðisstarfsmaður) gefa þér lyfið. Ef svo ólíklega vill til að þú fái of mikið af lyfinu (ofskömmtun) fylgist læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður með hugsanlegum aukaverkunum.

### **Ef gjöf Leqvio fellur niður**

Ef þú missir af læknisheimsókn til að fá Leqvio inndælingu skaltu hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn um leið og þú getur til þess að fá tíma fyrir næstu inndælingu.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Algengar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Viðbrögð á stungustað t.d. verkur, roði eða útbrot.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Leqvio**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Má ekki frjósa.

Læknirinn, lyfjafræðingurinn eða hjúkrunarfræðingurinn skoða lyfið og farga því ef það inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Læknirinn, lyfjafræðingurinn eða hjúkrunarfræðingur farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Leqvio inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er inclisiran. Hver áfyllt sprauta inniheldur inclisiran natríum sem jafngildir 284 mg af inclisirani í 1,5 ml af lausn. Hver ml inniheldur inclisiran natríum sem jafngildir 189 mg af inclisirani.
- Önnur innihaldsefni eru vatn fyrir stungulyf, natríumhýdroxíð (sjá kafla 2 „Leqvio inniheldur natríum“) og óþynnt fosfórsýra.

### **Lýsing á útliti Leqvio og pakkningastærðir**

Leqvio er tær, litlaus eða fölgul lausn og í eðli sínu án agna.

Hver pakkning inniheldur eina einnota áfyllta sprautu með nálarvörn.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austurríki

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH**

Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austurríki

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**Írland**

Novartis Írland 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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum

**Leqvio 284 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu**  
**Áfyllt sprauta með nálarvörn**  
**inclisiran**

Sjá samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) fyrir nánari upplýsingar.

**Ábendingar (sjá kafla 4.1 í SmPC)**

Leqvio er ætlað fullorðnum með frumkomna kólesterólhækkun (arfblendna ættgenga og sem ekki er ættgeng) eða blandaða blóðfituröskun, sem viðbót við mataræði:

- ásamt statínum eða statínum með öðrum blóðfitulækkandi meðferðum hjá sjúklingum sem ná ekki viðmiðunarmörkum LDL-kólesteróls með hámarks skammti statíns sem þolist eða
- eitt sér eða ásamt öðrum blóðfitulækkandi meðferðum hjá sjúklingum sem ekki þola statín eða mega ekki nota statín.

**Skammtar (sjá kafla 4.2 í SmPC).**

Ráðlagður skammtur er 284 mg inclisiran sem stök inndæling undir húð: sem upphafsskammtur, aftur eftir 3 mánuði og síðan á 6 mánaða fresti.

*Skammtar sem gleymast*

Ef fyrirhugaður skammtur gleymist og innan við 3 mánuðir hafa liðið á að gefa inclisiran og skömmtun haldið áfram samkvæmt upphaflegri skammtaáætlun sjúklings.

Ef fyrirhugaður skammtur gleymist og meira en 3 mánuðir hafa liðið á að innleiða nýja skammtaáætlun. Gefa á upphafsskammt inclisirans, aftur eftir 3 mánuði og síðan á 6 mánaða fresti.

*Skript úr meðferð með PCSK9 hemli sem er einstofna mótéfni*

Inclisiran má gefa strax eftir síðasta skammt af PCSK9 hemli sem er einstofna mótéfni. Til þess að viðhalda LDL-kólesteróllækkun er ráðlagt að gefa inclisiran innan tveggja vikna frá síðasta skammti af PCSK9 hemli sem er einstofna mótéfni.

*Sérstakir hópar*

*Aldraðir (≥65 ára)*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum.

*Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta (Child-Pugh flokkur C) lifrarstarfsemi. Inclisiran á að nota með varúð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

*Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Takmörkuð reynsla er af notkun inclisirans hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Inclisiran á að nota með varúð hjá þessum sjúklingum. Sjá varúðarráðstafanir sem þarf að gera við blóðskilun í kafla 4.4 í SmPC.

*Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun inclisirans hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf (sjá kafla 4.2 í SmPC)

Til notkunar undir húð.

Inclisiran er ætlað til inndælingar undir húð á kvið, aðrir staðir til inndælingar eru m.a. upphandleggur eða læri. Ekki á að gefa inndælingu á svæði með virkum húðsjúkdómi eða þar sem húð er sködduð t.d. vegna sólbruna, útbrotá, bólgu eða húðsýkinga.

Hver 284 mg skammtur er gefinn með einni áfylltri sprautu. Hver áfyllt sprauta er eingöngu einnota.

Gjöf inclisirans á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns.

## Frábendingar (sjá kafla 4.3 í SmPC)

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.

## Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur (sjá kafla 4.4 í SmPC)

### Blóðskilun

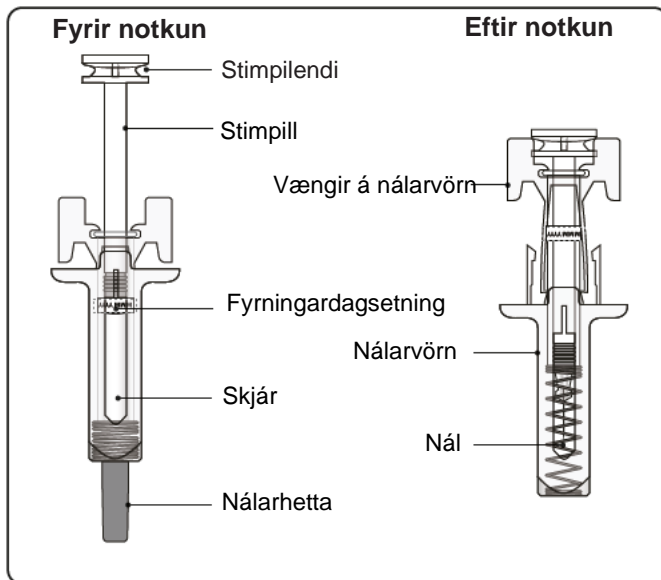
Áhrif blóðskilunar á lyfjahvörf inclisirans hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem brotthvarf inclisirans er um nýru á ekki að framkvæma blóðskilun fyrr en minnst 72 klst. eftir gjöf inclisirans.

## Geymsla (sjá kafla 6.4 í SmPC)

Engin sérstök fyrimæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Má ekki frjósa.

### Notkunarleiðbeiningar fyrir Leqvio áfyllta sprautu með nálarvörn

Þessi kaflinn inniheldur upplýsingar um hvernig á að gefa Leqvio með inndælingu.



## Mikilvægar upplýsingar sem þú þarft að kynna þér áður en þú gefur Leqvio inndælinguna

- **Ekki nota** áfylltu sprautuna ef eitthvert af innsigliðum á ytri öskunni eða innsiglið á plastbakknum er rofið.
- **Ekki** fjarlægja nálarhettuna fyrr en þú ert tilbúin/tilbúinn að gefa inndælinguna.
- **Ekki nota** áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið á hart yfirborð eða ef hún hefur dottið eftir að nálarhettan hefur verið fjarlægð.
- **Ekki** reyna að nota áfylltu sprautuna oftari en einu sinni eða taka hana í sundur.
- Áfyllta sprautan er með nálarvörn sem virkjast og hylur nálina eftir að inndælingu er lokið. Nálarvörnin hjálpar við að koma í veg fyrir að sá sem handleikur áfylltu sprautuna eftir inndælingu stingi sig á nálinni.

### Skref 1. Skoðaðu áfylltu sprautuna

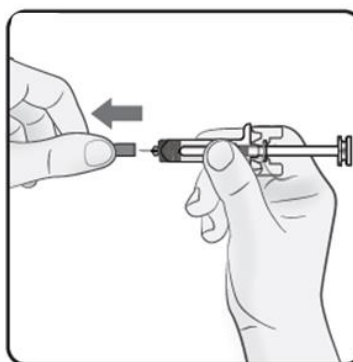
Þú getur séð loftbólur í vökvanum, sem er eðlilegt. **Ekki** reyna að fjarlægja loftið.

- **Ekki nota** áfylltu sprautuna ef hún lítur út fyrir að hafa orðið fyrir skemmdum eða ef eitthvað af lausninni hefur lekið úr áfylltu sprautunni.

### Skref 2. Fjarlægðu nálarhettuna

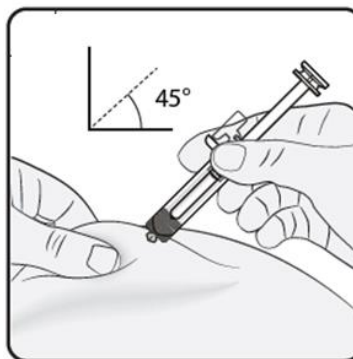
Togaðu nálarhettuna beint af til að fjarlægja hana af áfylltu sprautunni. Það getur verið dropi af vökva á endanum á nálinni. Það er eðlilegt.

**Ekki** setja nálarhettuna aftur á. Fleygðu henni.



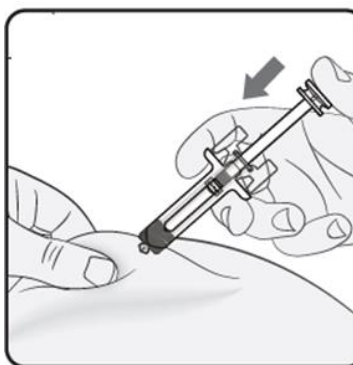
### Skref 3. Stingdu nálinni inn

Klíptu varlega saman húðina á stungustaðnum og haltu henni saman þar til inndælingunni er lokið. Stingdu nálinni inn í húðina með hinni hendinni með um það bil 45°halla eins og sýnt er.



### Skref 4. Byrjaðu inndælingu

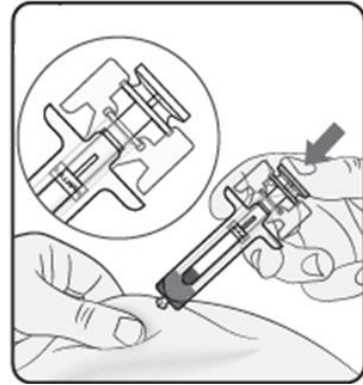
Haltu áfram að klípa húðina saman. Þrýstu stimplinum hægt niður **eins langt og hann kemst**. Með þessu er tryggt að allur skammturinn sé gefinn.





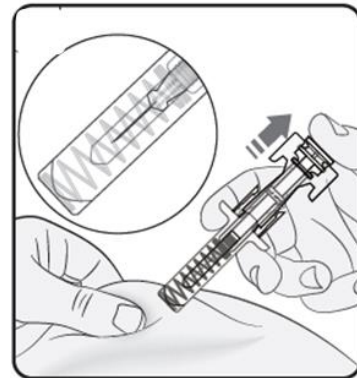
### **Skref 5. Kláraðu inndælinguna**

Gakktu úr skugga um að stimpilendinn sé á milli vængja nálarvarnarinnar eins og sýnt er. Þetta tryggir að nálarvörnin virkjast og mun hylja nálina þegar inndælingu er lokið.



### **Skref 6. Losaðu um stimpilinn**

Haltu áfylltu sprautunni á stungustaðnum, losaðu hægt um stimpilinn þar til nálina er hulin nálarvörninni. Fjarlægðu áfylltu sprautuna af stungustaðnum.



### **Skref 7. Förgun áfylltu sprautunnar**

Fargið áfylltu sprautunni í samræmi við gildandi reglur.