

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Leqvio 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte 1,5 ml tirpalo yra inkliširano natrio druskos, atitinkančios 284 mg inkliširano (*inclisiranum*).

Kiekviename mililitre yra inkliširano natrio druskos, atitinkančios 189 mg inkliširano.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai gelsvas ir jame neturi būti dalelių.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Leqvio skirtas suaugusiųjų, sergančių pirmine hipercholesterolemija (heterozigotine šeimine ir nešeimine) arba mišria dislipidemija, gydymui papildant dietą:

- deriniu su statinu ar statinu ir kitais lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kuriems negalima pasiekti tikslinių mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) reikšmių skiriant didžiausią toleruojamą statino dozę, arba
- vartojant vien šio vaistinio preparato arba jo deriniu su kitais lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kurie netoleruoja statinų ar kuriems jų vartoti negalima.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 284 mg inkliširano, skiriama kaip vienkartinė injekcija po oda: gydymo pradžioje, vėliau po 3 mėnesių ir paskui kas 6 mėnesius.

#### Praleistos dozės

Jeigu buvo praleista planuota dozė ir praėjo mažiau kaip 3 mėnesiai, inkliširano reikia suleisti ir vėliau jo dozavimą tęsti pagal pradinį pacientui sudarytą grafiką.

Jeigu buvo praleista planuota dozė ir praėjo daugiau kaip 3 mėnesiai, reikia pradėti naują dozavimo grafiką – reikia suleisti inkliširano, vėliau jį skirti po 3 mėnesių ir paskui kas 6 mėnesius.

### Gydymo keitimas vietoje monokloninio antikūno PCSK9 inhibitoriaus vartojimo

Inklisirano galima paskirti iškart po paskutiniosios monokloninio antikūno PCSK9 (angl. *Proprotein convertase subtilisin / kexin type 9*) inhibitoriaus dozės suvartojimo. Siekiant išlaikyti MTL-C koncentraciją mažinantį poveikį rekomenduojama, kad inklisiranas būtų suleistas per 2 savaites po paskutiniosios monokloninio antikūno PCSK9 inhibitoriaus dozės suvartojimo.

### Ypatingos populiacijos

*Senyvi pacientai (≥ 65 metų)*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), neturima (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, inklisirano reikia vartoti atsargiai.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gydymo inklisiranu patirties nepakanka. Šiems pacientams inklisirano reikia vartoti atsargiai. Atsargumo priemonės, kurių reikia laikytis vaistinio preparato skiriant hemodializuojamiems pacientams, nurodytos 4.4 skyriuje.

### *Vaikų populiacija*

Inklisirano saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Inklisiranas leidžiamas injekcijos po oda būdu pilvo srityje; alternatyvios injekcijos vietos yra žastas arba šlaunis. Injekcijų negalima leisti aktyvios odos ligos ar pažaidos srityse, pavyzdžiui, kur yra nudegimų nuo saulės, odos išbėrimas, uždegimas ar odos infekcija.

Kiekviena 284 mg dozė skiriama naudojant vieną užpildytą švirkštą. Kiekvienas užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Inklisirano turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Hemodializė

Hemodializės įtaka inklisirano farmakokinetikai neištirta. Atsižvelgiant į tai, kad inklisiranas išskiriamas per inkstus, hemodializės negalima atlikti bent 72 valandas po inklisirano pavartojimo.

### Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Inklisiranas nėra dažniausių vaistinių preparatų nešiklių substratas ir, nors tyrimų *in vitro* nebuvo atlikta, nesitikima, kad jis būtų citochromo P450 fermentų substratu. Inklisiranas nėra citochromo P450 fermentų ar dažniausių vaistinių preparatų nešiklių inhibitorius ar induktorius. Todėl nesitikima, kad galėtų pasireikšti kliniškai reikšminga inklisirano sąveika su kitais vaistiniais preparatais. Turimi riboti duomenys rodo, kad netikima, jog galėtų pasireikšti kliniškai reikšminga sąveika su atorvastatinu, rozuvastatinu ar kitais statiniais.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas

Duomenų apie inklisirano vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu inklisirano geriau nevartoti.

##### Žindymas

Nežinoma, ar inklisiranas išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos/ toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad inklisiranas išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/ susilaikyti nuo gydymo inklisiranu.

##### Vaisingumas

Duomenų apie inklisirano poveikį žmonių vaisingumui neturima. Tyrimai su gyvūnais neparodė jokio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Leqvio gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Vienintelės nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo susijusios su inklisirano vartojimu, buvo nepageidaujamos reakcijos injekcijos vietoje (8,2 %).

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases (1 lentelėje). Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai retas ( $< 1/10\ 000$ ); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

#### 1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios inklisirano vartojusiems pacientams

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnio kategorija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nepageidaujamos reakcijos injekcijos vietoje <sup>1</sup>	Dažnas

<sup>1</sup> Žr. skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### *Nepageidaujamos reakcijos injekcijos vietoje*

Pagrindžiamųjų tyrimų metu nepageidaujamų reakcijų injekcijos vietoje pasireiškė atitinkamai 8,2 % ir 1,8 % inkliisirano ir placebo vartojusių pacientų. Kiekvienos grupės pacientų dalis, kurie nutraukė tiriamojo vaistinio preparato ir placebo vartojimą dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų injekcijos vietoje, buvo atitinkamai 0,2 % ir 0,0 %. Visos šios nepageidaujamos reakcijos buvo lengvos ar vidutinio sunkumo, laikinos ir išnyko be pasekmių. Dažniausiai inkliisirano vartojusiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos injekcijos vietoje buvo injekcijos vietos reakcija (3,1 %), injekcijos vietos skausmas (2,2 %), injekcijos vietos eritema (1,6 %) ir injekcijos vietos išbėrimas (0,7 %).

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi pacientai*

Iš 1 833 pacientų, kurie pagrindžiamųjų tyrimų metu vartojo inkliisirano, 981 (54 %) buvo 65 metų ar vyresnis, o 239 (13 %) buvo 75 metų ar vyresni. Tarp šių pacientų ir jaunesnių pacientų saugumo savybių skirtumų nepastebėta.

## Imunogeniškumas

Pagrindžiamųjų tyrimų metu 1 830 pacientų buvo atlikti antikūnų prieš vaistinį preparatą nustatymo tyrimai. Šių antikūnų buvo nustatyta 1,8 % (33 iš 1 830) pacientų dar prieš vaistinio preparato vartojimą ir 4,9 % (90 iš 1 830) pacientų 18 mėnesių trukmės gydymo inkliisiranu metu. Pacientams, kuriems buvo nustatyta antikūnų prieš inkliisirano, nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingų inkliisirano klinikinio veiksmingumo, saugumo ar farmakodinaminių savybių skirtumų.

## Laboratorinių tyrimų rodmenys

III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, inkliisirano vartojusiems pacientams buvo dažniau nustatytas kepenų transaminazių aktyvumo serume padidėjimas tarp > 1 karto virš viršutinės normos ribos (VNR) ir ≤ 3 kartų virš VNR (ALT aktyvumo padidėjimas nustatytas 19,7 % pacientų, o AST aktyvumo padidėjimas – 17,2 %), lyginant su placebo vartojusiais pacientais (ALT aktyvumo padidėjimas – 13,6 %, o AST aktyvumo padidėjimas – 11,1 % pacientų). Šis aktyvumo padidėjimas neprogresavo, neviršijo kliniškai reikšmingos ribos (3 kartų virš VNR), nesukėlė simptomų ir nebuvo susijęs su nepageidaujamomis reakcijomis ar kitais kepenų funkcijos sutrikimo požymiais.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Sveikiems tiriamiesiems asmenims, kuriems buvo skirtos iki trijų kartų didesnės inkliisirano dozės nei terapinė dozė, nebuvo pastebėta jokių kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų. Inkliisirano perdozavimo atveju specifinio gydymo nėra. Perdozavus vaistinio preparato, pacientą prirėikus reikia gydyti simptominiėmis ir palaikomosiomis priemonėmis.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lipidų kiekį modifikuojantys vaistiniai preparatai, kiti lipidų kiekį modifikuojantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – C10AX16.

#### Veikimo mechanizmas

Inklisiranas yra cholesterolio kiekį mažinanti, dvigrandė, trumpoji interferuojanti (angl. *small interfering*) ribonukleino rūgštis (siRNR), kurios koduojančioji grandinė yra konjuguota su trišakiu (angl. *triantennary*) N-acetilgalaktozaminu (GalNAc), palengvinančiu patekimą į hepatocitus. Hepatocituose inklisiranas slopina RNR veikimo mechanizmą ir lemia 9 tipo subtilizino/ keksino proproteinkonvertazę (angl. *proprotein convertase subtilisin kexin type 9, PCSK9*) koduojančios mRNR katalizinį suardymą. Tokiu būdu didėja MTL-C receptoriaus pakartotinė gamyba ir ekspresija ant hepatocitų paviršiaus, didėja MTL-C įsisavinimas bei mažėja MTL-C kiekis kraujyje.

#### Farmakodinaminis poveikis

Po oda suleidus vieną 284 mg inklisirano dozę, MTL-C koncentracijos mažėjimas buvo stebimas per 14 dienų nuo vaistinio preparato skyrimo. Praėjus 30-60 dienų po dozės skyrimo MTL-C kiekis vidutiniškai buvo sumažėjęs 49-51 %. 180-ąją dieną MTL-C kiekis vis dar buvo mažesnis maždaug 53 %.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

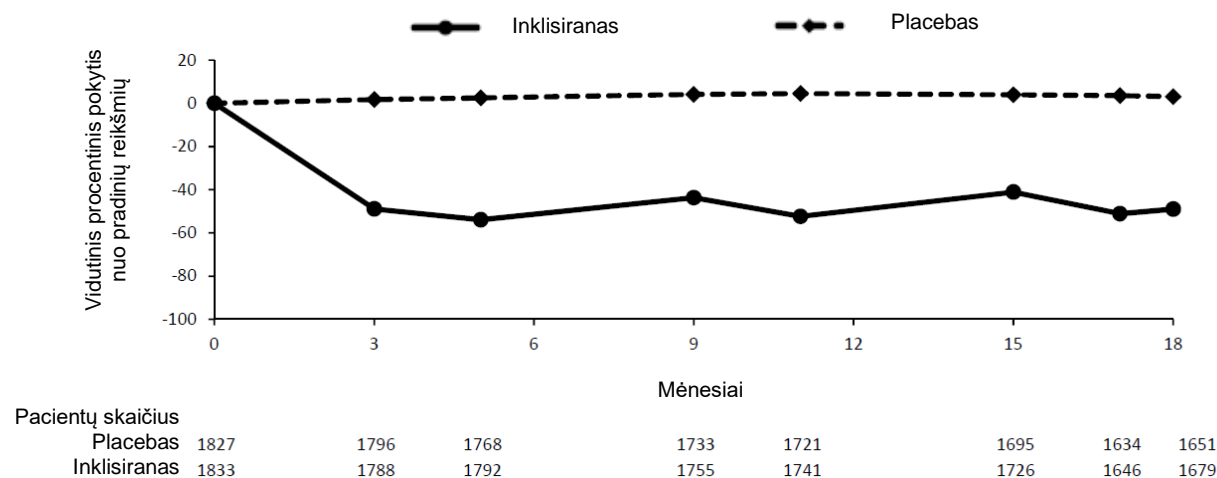
Klinikinių tyrimų ir kai kurių literatūros šaltinių duomenimis, 284 mg inklisirano dozė atitinka ar nurodoma kaip atitinkanti 300 mg inklisirano natrio druskos.

Inklisirano veiksmingumas buvo įvertintas atlikus tris III fazės klinikinius tyrimus su pacientais, kurie sirgo ateroskleroze kardiovaskuline liga (ASKVL) (koronarine širdies liga, cerebrovaskuline liga ar periferinių arterijų liga), kuriems buvo ASKVL rizikos veiksnių (2 tipo cukrinis diabetas, šeiminė hipercholesterolemija arba 20 % ar didesnė rizika per 10 metų pasireikšti širdies ir kraujagyslių sutrikimo reiškiniui, įvertinus pagal Framingham rizikos ar lygiavertę skalę) ir (arba) kuriems buvo nustatyta šeiminė hipercholesterolemija [ŠH]. Pacientai vartojo didžiausią toleruojamą statino dozę kartu su kitu lipidų kiekį mažinančiu vaistiniu preparatu arba be jo ir jiems reikėjo papildomų MTL-C kiekį mažinančių priemonių (pacientams negalėjo būti pasiekti jų gydymo tikslai). Maždaug 17 % pacientų netoleravo statinų. Pacientams buvo paskirtos 284 mg inklisirano dozės arba placebo injekcijos po oda 1-ąją dieną, 90-ąją dieną, 270-ąją dieną ir 450-ąją dieną. Pacientų būklė buvo stebima iki 540-osios dienos.

Inklisirano poveikis sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirtingumui nuo šių ligų dar nenustatytas.

Apibendrintos III fazės tyrimų duomenų analizės rezultatai rodo, kad po oda leidžiant inklisirano MTL-C kiekis jau 90-ąją dieną sumažėjo nuo 50 % iki 55 % (žr. 1 pav.), ir šis sumažėjimas išliko ilgalaikio gydymo laikotarpiu. Didžiausias MTL-C koncentracijos sumažėjimas buvo pasiektas 150-ąją dieną po antrosios dozės skyrimo. Nedaug, bet statistiškai reikšmingai labiau, MTL-C kiekis sumažėjo (iki 65 %) tuomet, kai buvo mažesnis pradinis MTL-C kiekis (maždaug < 2 mmol/l [77 mg/dl]), didesnė pradinė PCSK9 koncentracija ir skiriamos didesnės statino dozės ar buvo intensyvesnis gydymas statiniais.

**1 pav. Vidutinis procentinis pradinių MTL-C koncentracijos reikšmių pokytis pacientams, kurie sirgo pirmine hipercholesterolemija ar mišria dislipidemija ir kuriems buvo skiriama inklisirano, lyginant su placebo poveikiu (apibendrinta analizė)**



### ASKVL ir ASKVL rizikos veiksniai

Buvo atlikti du tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, sirgę ASKVL ir kuriems buvo ASKVL rizikos veiksnių (ORION-10 ir ORION-11 tyrimai). Pacientai vartojo didžiausią toleruojamą statino dozę kartu su kitu lipidų kiekį modifikuojančiu vaistiniu preparatu arba be jo (pavyzdžiui, su ezetimibu), ir jiems reikėjo papildomų MTL-C koncentraciją mažinančių priemonių. Kadangi tikimasi, jog MTL-C koncentracijos sumažėjimas pagerina širdies ir kraujagyslių ligų išėtis, kiekvieno tyrimo jungtinė pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinis MTL-C koncentracijos pokytis nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių, lyginant su placebo poveikiu, ir pagal laiką koreguotas procentinis MTL-C koncentracijos pokytis nuo pradinių reikšmių iki po 90-osios dienos ir iki 540-osios dienos nustatytų reikšmių, siekiant įvertinti kompleksinį ilgalaikį vaistinio preparato poveikį MTL-C koncentracijai.

ORION-10 tyrimas buvo daugiacentris, dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, 18 mėnesių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo 1 561 pacientas, sirgęs ASKVL.

Tyrimo pradžioje vidutinis pacientų amžius buvo 66 metai (nuo 35 iki 90 metų), 60 % pacientų buvo  $\geq 65$  metų amžiaus, 31 % buvo moteriškosios lyties, 86 % buvo baltaodžiai, 13 % buvo juodaodžiai, 1 % buvo azijiečiai, o 14 % buvo Lotynų Amerikos etninės grupės. Tyrimo pradžioje nustatyta vidutinė MTL-C koncentracija buvo 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Šešiasdešimt devyniems procentams (69 %) pacientų buvo skiriamas didelio intensyvumo gydymas statiniais, 19 % – vidutinio intensyvumo gydymas statiniais, 1 % – mažo intensyvumo gydymas statiniais, o 11 % pacientų statinų nebuvo skiriama. Dažniausiai skirti statinai buvo atorvastatinas ir rozuvastatinas.

Skiriant inklisirano nustatytas reikšmingas vidutinis procentinis MTL C koncentracijos sumažėjimas nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių, o lyginant su placebo poveikiu šis sumažėjimas buvo 52 % (95 % PI: -56 %, -49 %;  $p < 0,0001$ ) (2 lentelė).

Skiriant inklisirano taip pat nustatytas reikšmingas pagal laiką koreguotas procentinis MTL-C koncentracijos sumažėjimas nuo pradinių reikšmių iki po 90-osios dienos ir iki 540-osios dienos nustatytų reikšmių, o lyginant su placebo poveikiu šis sumažėjimas buvo 54 % (95 % PI: -56 %, -51 %;  $p < 0,0001$ ). Papildomi tyrimo rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

**2 lentelė. Vidutinis procentinis lipidų rodmenų pokytis nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių ir skirtumas lyginant su placebo poveikiu, ORION-10 tyrimo duomenimis**

Tiriamoji grupė	MTL-C	Bendrasis cholesterolis	Ne DTL-C	Apo-B	Lp(a)*
Vidutinė pradinė reikšmė (mg/dl)**	105	181	134	94	122
510-osios dienos duomenys (vidutinis procentinis pokytis nuo pradinių reikšmių)					
Placebas (n = 780)	1	0	0	-2	4
Inklisiranas (n = 781)	-51	-34	-47	-45	-22
Skirtumas lyginant su placebo (mažiausių kvadrantų vidurkis) (95 % PI)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*540-ąją dieną; vidutinis procentinis Lp(a) reikšmių pokytis. **Lp(a) vidutinė pradinė reikšmė nurodyta nmol/l.					

510-ąją dieną tikslinė MTL-C koncentracijos vertė < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) buvo pasiekta 84 % inklisirano vartojusių ir ASKVL sirgusių pacientų, lyginant su 18 % placebo vartojusių pacientų.

Nuoseklus ir statistiškai reikšmingas ( $p < 0,0001$ ) procentinis MTL-C koncentracijos sumažėjimas nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių bei pagal laiką koreguoto procentinio MTL-C koncentracijos sumažėjimas nuo pradinių reikšmių iki po 90-osios dienos ir iki 540-osios dienos nustatytų reikšmių buvo stebimas visuose pacientų pogrupiuose, nepriklausomai nuo pradinių jų demografinių duomenų, pradinių ligos ypatybių (įskaitant lytį, amžių, kūno masės indeksą, rasę ir statinų vartojimą tyrimo pradžioje), gretutinių ligų bei geografinio regiono.

ORION-11 tyrimas buvo tarptautinis, daugiacentris, dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, 18 mėnesių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo 1 617 pacientų, sirgusių ASKVL arba ASKVL rizikos ekvivalentu. Daugiau kaip 75 % pacientų buvo skiriamas didelio intensyvumo bazinis gydymas statiniais, 87 % pacientų sirgo ASKVL, o 13 % pacientų buvo ASKVL rizikos veiksniai.

Tyrimo pradžioje vidutinis pacientų amžius buvo 65 metai (nuo 20 iki 88 metų), 55 % pacientų buvo  $\geq 65$  metų amžiaus, 28 % buvo moteriškosios lyties, 98 % buvo baltaodžiai, 1 % buvo juodaodžiai, 1 % buvo azijiečiai, o 1 % buvo Lotynų Amerikos etninės grupės. Tyrimo pradžioje nustatytas vidutinis MTL-C kiekis buvo 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Septyniasdešimt aštuoniems procentams (78 %) pacientų buvo skiriamas didelio intensyvumo gydymas statiniais, 16 % – vidutinio intensyvumo gydymas statiniais, 0,4 % – mažo intensyvumo gydymas statiniais, o 5 % pacientų statinų nebuvo skiriama. Dažniausiai skirti statinai buvo atorvastatinas ir rozuvastatinas.

Skiriant inklisirano nustatytas reikšmingas vidutinis procentinis MTL C koncentracijos sumažėjimas nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių, o lyginant su placebo poveikiu šis sumažėjimas buvo 50 % (95 % PI: -53 %, -47 %;  $p < 0,0001$ ) (3 lentelė).

Skiriant inklisirano taip pat nustatytas reikšmingas pagal laiką koreguotas procentinis MTL-C koncentracijos sumažėjimas nuo pradinių reikšmių iki po 90-osios dienos ir iki 540-osios dienos nustatytų reikšmių, o lyginant su placebo poveikiu šis sumažėjimas buvo 49 % (95 % PI: -52 %, -47 %;  $p < 0,0001$ ). Papildomi tyrimo rezultatai pateikiami 3 lentelėje.



**3 lentelė. Vidutinis procentinis lipidų rodmenų pokytis nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių ir skirtumas lyginant su placebo poveikiu, ORION-11 tyrimo duomenimis**

Tiriamoji grupė	MTL-C	Bendrasis cholesterolis	Ne DTL-C	Apo-B	Lp(a)*
Vidutinė pradinė reikšmė (mg/dl)**	105	185	136	96	107
510-osios dienos duomenys (vidutinis procentinis pokytis nuo pradinių reikšmių)					
Placebas (n = 807)	4	2	2	1	0
Inklisiranas (n = 810)	-46	-28	-41	-38	-19
Skirtumas lyginant su placebo (mažiausiųjų kvadrantų vidurkis) (95 % PI)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*540-ąją dieną; vidutinis procentinis Lp(a) reikšmių pokytis. **Lp(a) vidutinė pradinė reikšmė nurodyta nmol/l.					

510-ąją dieną tikslinė MTL-C koncentracijos vertė < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) buvo pasiekta 82 % inklisirano vartojusių ir ASKVL sirgusių pacientų, lyginant su 16 % placebo vartojusių pacientų. Pacientų, kuriems buvo ASKVL rizikos veiksnių, tarpe tikslinė MTL-C koncentracijos vertė < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) buvo pasiekta 78 % inklisirano vartojusių pacientų, lyginant su 31 % placebo grupės pacientų.

Nuoseklus ir statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) procentinis MTL-C koncentracijos pokytis nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių bei pagal laiką koreguotas procentinis MTL-C koncentracijos pokytis nuo pradinių reikšmių iki po 90-osios dienos ir iki 540-osios dienos nustatytų reikšmių buvo stebimas visuose pacientų pogrupiuose, nepriklausomai nuo pradinių jų demografinių duomenų, pradinių ligos ypatybių (įskaitant lytį, amžių, kūno masės indeksą, rasę ir statinų vartojimą tyrimo pradžioje), gretutinių ligų bei geografinio regiono.

#### Heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija

ORION-9 tyrimas buvo tarptautinis, daugiacentris, dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, 18 mėnesių trukmės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 482 pacientai, sirgę heterozigotine šeimine hipercholesterolemija (HeSH). Visi pacientai vartojo didžiausią toleruojamą statinų dozę kartu su kitu lipidų kiekį modifikuojančiu vaistiniu preparatu arba be jo (pavyzdžiui, su ezetimibu), ir jiems reikėjo papildomų MTL-C koncentraciją mažinančių priemonių. HeSH diagnozė buvo nustatyta remiantis genotipu arba klinikiniais kriterijais („neabejotina SH“, naudojant *Simon Broome* arba PSO/Olandijos Lipidų tyrimų tinklo kriterijus).

Tyrimo jungtinė pagrindinė (pirminė) vertinamoji baigtis buvo procentinis MTL-C koncentracijos pokytis nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių, lyginant su placebo poveikiu, ir pagal laiką koreguotas procentinis MTL-C koncentracijos pokytis nuo pradinių reikšmių iki po 90-osios dienos ir iki 540-osios dienos nustatytų reikšmių, siekiant įvertinti kompleksinį ilgalaikį vaistinio preparato poveikį MTL-C koncentracijai. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo absoliutus MTL-C koncentracijos pokytis nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių, pagal laiką koreguotas absoliutus MTL-C koncentracijos pokytis nuo pradinių reikšmių iki po 90-osios dienos ir iki 540-osios dienos nustatytų reikšmių bei procentinis PCSK9, bendrojo cholesterolio, Apo-B ir ne DTL-C koncentracijų pokytis nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių. Papildomos antrinės vertinamosios baigtys buvo individualus atsakas į inklisiraną bei pacientų dalis, pasiekusi bendrąsias tikslines lipidų reikšmes pagal jų ASKVL rizikos lygmenį.

Tyrimo pradžioje vidutinis pacientų amžius buvo 55 metai (nuo 21 iki 80 metų), 22 % pacientų buvo  $\geq 65$  metų amžiaus, 53 % buvo moteriškosios lyties, 94 % buvo baltaodžiai, 3 % buvo juodaodžiai, 3 % buvo azijiečiai, o 3 % buvo Lotynų Amerikos etninės grupės. Tyrimo pradžioje nustatytas vidutinė MTL-C koncentracija buvo 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Septyniasdešimt keturiems procentams (74 %) pacientų buvo skiriamas didelio intensyvumo gydymas statiniais, 15 % – vidutinio intensyvumo gydymas statiniais, o 10 % pacientų statinų nebuvo skiriama. Penkiasdešimt dviem procentams (52 %) pacientų buvo skiriamas gydymas ezetimibu. Dažniausiai skirti statinai buvo atorvastatinas ir rozuvastatinas.

Skiriant inklsirano nustatytas reikšmingas vidutinis procentinis MTL C koncentracijos sumažėjimas nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių, o lyginant su placebo poveikiu šis sumažėjimas buvo 48 % (95 % PI: -54 %, -42 %;  $p < 0,0001$ ) (4 lentelė).

Skiriant inklsirano taip pat nustatytas reikšmingas pagal laiką koreguotas procentinis MTL-C koncentracijos sumažėjimas nuo pradinių reikšmių iki po 90-osios dienos ir iki 540-osios dienos nustatytų reikšmių, o lyginant su placebo poveikiu šis sumažėjimas buvo 44 % (95 % PI: -48 %, -40 %;  $p < 0,0001$ ). Papildomi tyrimo rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

**4 lentelė. Vidutinis procentinis lipidų rodmenų pokytis nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių ir skirtumas lyginant su placebo poveikiu, ORION-9 tyrimo duomenimis**

Tiriamoji grupė	MTL-C	Bendrasis cholesterolis	Ne DTL-C	Apo-B	Lp(a)*
Vidutinė pradinė reikšmė (mg/dl)**	153	231	180	124	121
510-osios dienos duomenys (vidutinis procentinis pokytis nuo pradinių reikšmių)					
Placebas (n = 240)	8	7	7	3	4
Inklsiranas (n = 242)	-40	-25	-35	-33	-13
Skirtumas lyginant su placebo (mažiausiųjų kvadratų vidurkis) (95 % PI)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
*540-ąją dieną; vidutinis procentinis Lp(a) reikšmių pokytis. **Lp(a) vidutinė pradinė reikšmė nurodyta nmol/l.					

510-ąją dieną tikslinė MTL-C koncentracijos vertė  $< 1,8$  mmol/l (70 mg/dl) buvo pasiekta 52,5 % inklsirano vartojusių ir ASKVL sirgusių pacientų, lyginant su 1,4 % placebo vartojusių ir ASKVL sirgusių pacientų, tuo tarpu pacientų, kuriems buvo ASKVL rizikos veiksnių, grupėje tikslinė MTL-C koncentracijos vertė  $< 2,6$  mmol/l (100 mg/dl) buvo pasiekta 66,9 % inklsirano vartojusių pacientų, lyginant su 8,9 % placebo vartojusių pacientų.

Nuoseklus ir statistiškai reikšmingas ( $p < 0,05$ ) procentinis MTL-C koncentracijos pokytis nuo pradinių reikšmių iki 510-osios dienos reikšmių bei pagal laiką koreguotas procentinis MTL-C koncentracijos pokytis nuo pradinių reikšmių iki po 90-osios dienos ir iki 540-osios dienos nustatytų reikšmių buvo stebimas visuose pacientų pogrupiuose, nepriklausomai nuo pradinių jų demografinių duomenų, pradinių ligos ypatybių (įskaitant lytį, amžių, kūno masės indeksą, rasę ir statinų vartojimą tyrimo pradžioje), gretutinių ligų bei geografinio regiono.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti inklsirano tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis padidėjusio cholesterolio koncentracijos gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

Po vienkartinio suleidimo po oda sisteminė inkliisirano ekspozicija didėjo maždaug proporcingai dozei 24-756 mg dozių intervale. Skiriant rekomenduojamą 284 mg dozės schemą, didžiausia koncentracija plazmoje susidarė praėjus maždaug 4 valandoms po dozės pavartojimo, o vidutinė  $C_{max}$  reikšmė buvo 509 ng/ml. Koncentracijos pasiekė nenustatomas reikšmes per 48 valandas po dozės pavartojimo. Vidutinė ploto po koncentracijos plazmoje priklausomybės nuo laiko kreivės reikšmė (nuo dozės skyrimo ir ekstrapoliuojant duomenis iki begalybės) buvo 7 980 ng\*val./ml. Farmakokinetinės inkliisirano savybės, nustatytos leidžiant kartotines jo dozes po oda, buvo panašios į nustatytąsias savybes po vienkartinės dozės suleidimo.

### Pasiskirstymas

87 % inkliisirano susijungia su baltymais *in vitro*, kai susidaro kliniškai reikšmingos jo koncentracijos plazmoje. Po vienkartinio 284 mg inkliisirano dozės suleidimo po oda sveikiems suaugusiems asmenims, tariamasis pasiskirstymo tūris yra maždaug 500 litrų. Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis nustatyta, kad inkliisiranas gerai įsisavinamas kepenyse ir pasižymi selektyviu poveikiu kepenyse (tikslinio poveikio organe mažinant cholesterolio koncentraciją).

### Biotransformacija

Inkliisiraną pirmiausia metabolizuoja nukleazės iki trumpesnių neaktyvių įvairaus ilgio nukleotidų. Inkliisiranas nėra dažniausių vaistinių preparatų nešiklių substratas ir, nors tyrimų *in vitro* nebuvo atlikta, nesitikima, kad jis būtų citochromo P450 fermentų substratu.

### Eliminacija

Galutinės pusinės inkliisirano eliminacijos laikas yra maždaug 9 valandos, o skiriant kartotines dozes jo kaupimosi nenustatyta. Šešiolika procentų (16 %) inkliisirano pašalinama per inkstus.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

I fazės klinikinio tyrimo metu po oda leidžiant nuo 24 mg iki 756 mg inkliisirano dozes, inkliisirano ekspozicija didėjo maždaug proporcingai dozei. Vartojant kartotines inkliisirano dozes po oda, nebuvo nustatyta jo kaupimosi ar nuo laiko priklausančių pokyčių.

### Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

I fazės klinikinio tyrimo duomenimis, buvo stebima disociacija tarp inkliisirano farmakokinetikos rodmenų ir farmakodinaminio poveikio MTL-C koncentracijai. Inkliisiranas selektyviai patenka į hepatocitus, kur jis įsijungia į RNR indukuojamą slopinimo kompleksą (angl. *RNA-induced silencing complex, RISC*), todėl pasireiškia ilgalaikis inkliisirano poveikis, kuris yra ilgesnis nei būtų galima tikėtis pagal 9 valandų trukmės pusinės eliminacijos iš plazmos laiką. Didžiausias poveikis mažinant MTL-C koncentraciją buvo nustatytas skiriant 284 mg dozę, o didesnės dozės stipresnio poveikio nesukėlė.

## Ypatingos populiacijos

### Sutrikusi inkstų funkcija

Atlikus specifinį inkstų funkcijos sutrikimo įtakos tyrimą farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas [KrKl] 60-89 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl 30-59 ml/min.) ir sunkus (KrKl 15-29 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, inklisirano  $C_{max}$  rodmuo padidėjo atitinkamai maždaug 2,3 karto, 2,0 karto ir 3,3 karto, o inklisirano AUC rodmuo padidėjo atitinkamai maždaug 1,6 karto, 1,8 karto ir 2,3 karto, lyginant su šiais rodmenimis pacientams, kurių inkstų funkcija buvo normali. Nepaisant laikinai didesnės ekspozicijos plazmoje 48 valandų laikotarpiu, MTL-C koncentracijos sumažėjimas buvo panašus visose pacientų grupėse, sudarytose pagal inkstų funkciją. Remiantis populiacijos farmakodinamikos savybių modeliavimu, pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, vaistinio preparato dozės koreguoti nerekomenduojama. Remiantis farmakokinetikos, farmakodinamikos ir saugumo savybių įvertinimu, pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Hemodializės įtaka inklisirano farmakokinetikai neiširta. Atsižvelgiant į tai, kad inklisiranas išskiriamas per inkstus, hemodializės negalima atlikti bent 72 valandas po Leqvio sulidimo.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Atlikus specifinį kepenų funkcijos sutrikimo įtakos tyrimą farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, inklisirano  $C_{max}$  rodmuo padidėjo atitinkamai maždaug 1,1 karto ir 2,1 karto, o inklisirano AUC rodmuo padidėjo atitinkamai maždaug 1,3 karto ir 2,0 karto, lyginant su šiais rodmenimis pacientams, kurių kepenų funkcija buvo normali. Nepaisant laikinai didesnės ekspozicijos plazmoje, MTL-C koncentracijos sumažėjimas buvo panašus inklisirano vartojusių pacientų grupėse, kurių kepenų funkcija buvo normali ar kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pradinė PCSK9 koncentracija buvo žymiai mažesnė, o MTL-C koncentracijos sumažėjimas buvo mažesnis nei nustatytasis pacientams, kurių kepenų funkcija buvo normali. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasių pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia. Leqvio poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), neiširtas.

### Kitos ypatingos populiacijos

Atlikta populiacijos farmakodinamikos analizė su 4 328 pacientų duomenimis. Nebuvo nustatyta, kad amžius, kūno svoris, lytis, rasė ir kreatinino klirensas darytų reikšmingą įtaką inklisirano farmakodinamikai. Atsižvelgiant į šiuos pacientų demografinius duomenis, dozės koreguoti nerekomenduojama.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Atlikus kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimus su žiurkėmis ir beždžionėmis nustatyta, kad nepageidaujamo poveikio nesukėlė (angl. *no observed adverse effect levels*, *NOAEL*) didžiausios po oda suleistos dozės, kurios lėmė tokią vaistinio preparato ekspoziciją, kuri reikšmingai viršijo didžiausią ekspoziciją žmogui. Toksinio poveikio tyrimų metu buvo nustatyti šie mikroskopiniai pokyčiai: žiurkių hepatocitų vakuolizacija ir beždžionių limfmazgiuose esančių makrofagų vakuolizacija, o taip pat bazofilinių granuliu susidarymas beždžionių hepatocituose ir žiurkių bei beždžionių inkstuose. Šie pokyčiai nebuvo susiję su klinikinių laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiais ir nėra vertinami kaip nepageidaujami.

Nebuvo nustatyta kancerogeninio inklisirano poveikio *Sprague-Dawley* žiurkėms ar TgRasH2 pelėms, kai buvo skirtos inklisirano dozės, kurių ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia klinikinių dozių ekspoziciją žmogui.

Nebuvo nustatyta mutageninio ar klastogeninio inklsirano poveikio atlikus įvairių tyrimų rinkinį, įskaitant bakterijų mutageniškumo tyrimą, *in vitro* chromosomų aberacijos tyrimą su žmogaus periferinio kraujo limfocitais ir *in vivo* žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą.

Su žiurkėmis ir triušiais atliktų poveikio reprodukcijai tyrimų rezultatai neparodė jokių duomenų apie kenksmingą didžiausių skirtų inklsirano dozių poveikį vaisiams, kai susidariusi ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui.

Inklsiranas neveikė žiurkių patinų ir žiurkių patelių vislumo ar reprodukcinės elgsenos, kai inklsirano buvo skiriama prieš gestaciją ir gestacijos laikotarpiu. Skirtos dozės lėmė tokią sisteminę ekspoziciją, kuri daug kartų viršija susidarančią ekspoziciją žmogui vartojant kliniškes dozes.

Inklsirano nustatyta žiurkių piene; tačiau nebuvo nustatyta duomenų apie sisteminę absorbciją žindomiems žiurkių naujagimiams.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Injekcinis vanduo  
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)  
Koncentruota fosfato rūgštis (pH koreguoti)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Negalima užšaldyti.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### Užpildytas švirkštas

1,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (iš bromobutilo gumos, padengtos fluoroteku), su adata ir kieta adatos apsauga.

Pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas.

#### Užpildytas švirkštas su adatos apsauga

1,5 ml tirpalo užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (iš bromobutilo gumos, padengtos fluoroteku), su adata ir kieta adatos apsauga, su adatos apsauga.

Pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas su adatos apsauga.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Prieš skyrimą Leqvio reikia apžiūrėti. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ar šviesiai gelsvas ir jame neturi būti dalelių. Jeigu tirpale matoma dalelių, vaistinio preparato vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

2020 m. gruodžio 9 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ UŽPILDYTAM ŠVIRKŠTUI BE ADATOS APSAUGOS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Leqvio 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
*inclisiranum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename užpildytame švirkšte 1,5 ml tirpalo yra inkliširano natrio druskos, atitinkančios 284 mg inkliširano.

Kiekviename mililitre yra inkliširano natrio druskos, atitinkančios 189 mg inkliširano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje taip pat yra: injekcinis vanduo, natrio hidroksidas ir koncentruota fosfato rūgštis. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1494/001 1 užpildytas švirkštas

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJA UŽPILDYTAM ŠVIRKŠTUI BE ADATOS APSAUGOS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Leqvio 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
*inclisiranum*  
Leisti po oda

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ UŽPILDYTAM ŠVIRKŠTUI SU ADATOS APSAUGA**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Leqvio 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
*inclisiranum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename užpildytame švirkšte 1,5 ml tirpalo yra inkliširano natrio druskos, atitinkančios 284 mg inkliširano.

Kiekviename mililitre yra inkliširano natrio druskos, atitinkančios 189 mg inkliširano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje taip pat yra: injekcinis vanduo, natrio hidroksidas ir koncentruota fosfato rūgštis. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas

1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1494/002      1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJA UŽPILDYTAM ŠVIRKŠTUI SU ADATOS APSAUGA**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Leqvio 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
*inclisiranum*  
Leisti po oda

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

1 užpildytas švirkštas su adatos apsauga



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Leqvio 284 mg injekcija  
*inclisiranum*  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1,5 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Leqvio 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte inklisiranas (*inclisiranum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

#### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaisto, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Leqvio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Leqvio
3. Kaip skiriamas Leqvio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Leqvio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Leqvio ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra Leqvio ir kaip jis veikia**

Leqvio sudėtyje yra veikliosios medžiagos inklisirano. Inklisiranas mažina mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio („blogojo“ cholesterolio), kurio per didelis kiekis gali sukelti širdies ir kraujotakos sutrikimus, koncentraciją.

Inklsiranas veikia sąveikaudamas su RNR (ribonukleino rūgštimi, genetinė organizmo ląstelių medžiaga) ir slopina PCSK9 vadinamo baltymo gamybą. Šis baltymas gali didinti MTL cholesterolio kiekį, o šio baltymo gamybos slopinimas padeda sumažinti MTL cholesterolio kiekį organizme.

##### **Kam Leqvio vartojamas**

Leqvio vartojamas papildomai kartu su cholesterolio kiekį mažinančia dieta, jeigu esate suaugęs ir Jūsų kraujyje yra padidėjusi cholesterolio koncentracija (sergate pirmine hipercholesterolemija, įskaitant heterozigotinę šeiminę ir nešeiminę hipercholesterolemiją, arba mišria dislipidemija).

Leqvio vartojamas:

- kartu su statinu (tam tikru padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti skiriamu vaistu), o kartais ir derinyje su kitais cholesterolio kiekį mažinančiais gydymo metodais, jei vartojama didžiausia statino dozė yra nepakankamai veiksminga, arba
- vienas arba kartu su kitais cholesterolio kiekį mažinančiais vaistais, kai statinai neveikia tinkamai arba statinų vartoti negalima.

## **2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Leqvio**

### **Leqvio Jums skirti negalima**

- jeigu yra alergija inklisiranui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Leqvio:

- jeigu Jums atliekama dializė;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu sergate sunkia inkstų liga.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima skirti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kadangi neturima vaisto vartojimo patirties šios amžiaus grupės pacientams.

### **Kiti vaistai ir Leqvio**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Nėštumo metu Leqvio geriau nevartoti.

Dar nėra žinoma, ar Leqvio išsiskiria į motinos pieną. Gydytojas padės Jums nuspręsti, ar tęsti žindymą, ar pradėti gydymą Leqvio. Gydytojas apsvarstys galimą gydymo naudą Jums ir žindymo naudą Jūsų kūdikiui bei žindymo metu vartojamo vaisto keliamą riziką jo sveikatai.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nesitikima, kad Leqvio galėtų veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

### **Leqvio sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip skiriamas Leqvio**

Rekomenduojama Leqvio dozė yra 284 mg, kuri suleidžiama po oda (poodinės injekcijos būdu). Kita dozė skiriama po 3 mėnesių, o paskui vėlesnės dozės skiriamos kas 6 mėnesius.

Prieš pradėdant skirti gydymą Leqvio, Jūs turite laikytis cholesterolio kiekį mažinančios dietos, taip pat tikėtina, kad Jūs vartosite statiną. Turėtumėte ir toliau laikytis šios cholesterolio kiekį mažinančios dietos bei toliau vartoti statiną visą laiką, kol Jums bus skiriamas gydymas Leqvio.

Leqvio leidžiamas po oda pilvo srityje; alternatyvios (kito pasirinkimo) suleidimo vietos yra žastas arba šlaunis. Leqvio Jums suleis gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas (sveikatos priežiūros specialistas).

### **Ką daryti, jeigu Jums buvo suleista per didelė Leqvio dozė?**

Šį vaistą Jums suleis gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas (sveikatos priežiūros specialistas). Jeigu netikėtai Jums bus suleista per didelė vaisto dozė (perdozuota), gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas stebės Jūsų būklę dėl šalutinio poveikio pasireiškimo.

### **Praleidus Leqvio dozę**

Jeigu pamirštumėte ir neatvyktumėte Leqvio injekcijos suleidimo vizitui, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją ir susitarkite dėl kitos injekcijos suleidimo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Injekcijos vietos reakcijos, pavyzdžiui, skausmas, paraudimas ar išbėrimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi [V priede](#)** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Leqvio**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia. Negalima užšaldyti.

Gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas apžiūrės šį vaistą ir jį išmes, jeigu jame pastebės dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas išmes netinkamus vartoti vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Leqvio sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra inklisiranas. Kiekviename užpildytame švirkšte 1,5 ml tirpalo yra inklisirano natrio druskos, atitinkančios 284 mg inklisirano. Kiekviename mililitre yra inklisirano natrio druskos, atitinkančios 189 mg inklisirano.
- Pagalbinės medžiagos yra injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (žr. 2 skyriuje poskyrį „Leqvio sudėtyje yra natrio“) ir koncentruota fosfato rūgštis.

#### **Leqvio išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Leqvio yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai gelsvas tirpalas ir jame neturi būti dalelių.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas vienkartinis užpildytas švirkštas.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH**

Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

**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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

### **Leqvio 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte inklisiranas (*inclisiranum*)**

Sveikatos priežiūros specialistai išsamios vaistinio preparato skyrimo informacijos turi ieškoti Preparato charakteristikų santraukoje.

#### **Indikacija (žr. PCS 4.1 skyrių)**

Leqvio skirtas suaugusiųjų, sergančių pirmine hipercholesterolemija (heterozigotine šeimine ir nešeimine) arba mišria dislipidemija, gydymui papildant dietą:

- deriniu su statinu ar statinu ir kitais lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kuriems negalima pasiekti tikslinių mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) reikšmių skiriant didžiausią toleruojamą statino dozę, arba
- vartojant vien šio vaistinio preparato arba jo deriniu su kitais lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kurie netoleruoja statinų ar kuriems jų vartoti negalima.

#### **Dozavimas (žr. PCS 4.2 skyrių)**

Rekomenduojama dozė yra 284 mg inkliširano, skiriama kaip vienkartinė injekcija po oda: gydymo pradžioje, vėliau po 3 mėnesių ir paskui kas 6 mėnesius.

##### *Praleistos dozės*

Jeigu buvo praleista planuota dozė ir praėjo mažiau kaip 3 mėnesiai, inkliširano reikia suleisti ir vėliau jo dozavimą tęsti pagal pradinį pacientui sudarytą grafiką.

Jeigu buvo praleista planuota dozė ir praėjo daugiau kaip 3 mėnesiai, reikia pradėti naują dozavimo grafiką – reikia suleisti inkliširano, vėliau jį skirti po 3 mėnesių ir paskui kas 6 mėnesius.

##### *Gydymo keitimas vietoje monokloninio antikūno PCSK9 inhibitoriaus vartojimo*

Inkliširano galima paskirti iškart po paskutiniosios monokloninio antikūno PCSK9 (angl. *Proprotein convertase subtilisin / kexin type 9*) inhibitoriaus dozės suvartojimo. Siekiant išlaikyti MTL-C koncentraciją mažinantį poveikį rekomenduojama, kad inkliširanas būtų suleistas per 2 savaites po paskutiniosios monokloninio antikūno PCSK9 inhibitoriaus dozės suvartojimo.

##### *Ypatingos populiacijos*

###### *Senyvi pacientai (≥ 65 metų)*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

###### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), neturima. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, inkliširano reikia vartoti atsargiai.

###### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gydymo inkliširanu patirties nepakanka. Šiems pacientams inkliširano reikia vartoti atsargiai. Atsargumo priemonės, kurių reikia laikytis vaistinio preparato skiriant hemodializuojamiems pacientams, nurodytos PCS 4.4 skyriuje.

###### *Vaikų populiacija*

Inkliširano saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.



### **Vartojimo metodas (žr. PCS 4.2 skyrių)**

Leisti po oda.

Inklisiranas leidžiamas injekcijos po oda būdu pilvo srityje; alternatyvios injekcijos vietos yra žastas arba šlaunis. Injekcijų negalima leisti aktyvios odos ligos ar sužalojimų srityse, pavyzdžiui, kur yra nudegimų nuo saulės, odos išbėrimas, uždegimas ar odos infekcija.

Kiekviena 284 mg dozė skiriama naudojant vieną užpildytą švirkštą. Kiekvienas užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Inklisirano turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas.

### **Kontraindikacijos (žr. PCS 4.3 skyrių)**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

### **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės (žr. PCS 4.4 skyrių)**

#### Hemodializė

Hemodializės įtaka inklisirano farmakokinetikai neištirta. Atsižvelgiant į tai, kad inklisiranas išskiriamas per inkstus, hemodializės negalima atlikti bent 72 valandas po inklisirano pavartojimo.

### **Laikymas (žr. PCS 6.4 skyrių)**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Negalima užšaldyti.

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Leqvio 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Užpildytas švirkštas su apsaugos adata  
inklisiranas (*inclisiranum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

#### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaisto, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Leqvio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Leqvio
3. Kaip skiriamas Leqvio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Leqvio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Leqvio ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra Leqvio ir kaip jis veikia**

Leqvio sudėtyje yra veikliosios medžiagos inklisirano. Inklisiranas mažina mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio („blogojo“ cholesterolio), kurio per didelis kiekis gali sukelti širdies ir kraujotakos sutrikimus, koncentraciją.

Inklsiranas veikia sąveikaudamas su RNR (ribonukleino rūgštimi, genetinė organizmo ląstelių medžiaga) ir slopina PCSK9 vadinamo baltymo gamybą. Šis baltymas gali didinti MTL cholesterolio kiekį, o šio baltymo gamybos slopinimas padeda sumažinti MTL cholesterolio kiekį organizme.

##### **Kam Leqvio vartojamas**

Leqvio vartojamas papildomai kartu su cholesterolio kiekį mažinančia dieta, jeigu esate suaugęs ir Jūsų kraujyje yra padidėjusi cholesterolio koncentracija (sergate pirmine hipercholesterolemija, įskaitant heterozigotinę šeiminę ir nešeiminę hipercholesterolemiją, arba mišria dislipidemija).

Leqvio vartojamas:

- kartu su statinu (tam tikru padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti skiriamu vaistu), o kartais ir derinyje su kitais cholesterolio kiekį mažinančiais gydymo metodais, jei vartojama didžiausia statino dozė yra nepakankamai veiksminga, arba
- vienas arba kartu su kitais cholesterolio kiekį mažinančiais vaistais, kai statinai neveikia tinkamai arba statinų vartoti negalima.

## **2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Leqvio**

### **Leqvio Jums skirti negalima**

- jeigu yra alergija inklisiranui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Leqvio:

- jeigu Jums atliekama dializė;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu sergate sunkia inkstų liga.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima skirti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kadangi neturima vaisto vartojimo patirties šios amžiaus grupės pacientams.

### **Kiti vaistai ir Leqvio**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Nėštumo metu Leqvio geriau nevartoti.

Dar nėra žinoma, ar Leqvio išsiskiria į motinos pieną. Gydytojas padės Jums nuspręsti, ar tęsti žindymą, ar pradėti gydymą Leqvio. Gydytojas apsvarstys galimą gydymo naudą Jums ir žindymo naudą Jūsų kūdikiui bei žindymo metu vartojamo vaisto keliamą riziką jo sveikatai.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nesitikima, kad Leqvio galėtų veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

### **Leqvio sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip skiriamas Leqvio**

Rekomenduojama Leqvio dozė yra 284 mg, kuri suleidžiama po oda (poodinės injekcijos būdu). Kita dozė skiriama po 3 mėnesių, o paskui vėlesnės dozės skiriamos kas 6 mėnesius.

Prieš pradėdant skirti gydymą Leqvio, Jūs turite laikytis cholesterolio kiekį mažinančios dietos, taip pat tikėtina, kad Jūs vartosite statiną. Turėtumėte ir toliau laikytis šios cholesterolio kiekį mažinančios dietos bei toliau vartoti statiną visą laiką, kol Jums bus skiriamas gydymas Leqvio.

Leqvio leidžiamas po oda pilvo srityje; alternatyvios (kito pasirinkimo) suleidimo vietos yra žastas arba šlaunis. Leqvio Jums suleis gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas (sveikatos priežiūros specialistas).

### **Ką daryti, jeigu Jums buvo suleista per didelė Leqvio dozė?**

Šį vaistą Jums suleis gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas (sveikatos priežiūros specialistas). Jeigu netikėtai Jums bus suleista per didelė vaisto dozė (perdozuota), gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas stebės Jūsų būklę dėl šalutinio poveikio pasireiškimo.

### **Praleidus Leqvio dozę**

Jeigu pamirštumėte ir neatvyktumėte Leqvio injekcijos suleidimo vizitui, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją ir susitarkite dėl kitos injekcijos suleidimo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Injekcijos vietos reakcijos, pavyzdžiui, skausmas, paraudimas ar išbėrimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Leqvio**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia. Negalima užšaldyti.

Gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas apžiūrės šį vaistą ir jį išmes, jeigu jame pastebės dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas išmes netinkamus vartoti vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Leqvio sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra inkliširanas. Kiekviename užpildytame švirkšte 1,5 ml tirpalo yra inkliširano natrio druskos, atitinkančios 284 mg inkliširano. Kiekviename mililitre yra inkliširano natrio druskos, atitinkančios 189 mg inkliširano.
- Pagalbinės medžiagos yra injekcinis vanduo, natrio hidroksidas (žr. 2 skyriuje poskyrį „Leqvio sudėtyje yra natrio“) ir koncentruota fosfato rūgštis.

#### **Leqvio išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Leqvio yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai gelsvas tirpalas ir jame neturi būti dalelių.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas vienkartinis užpildytas švirkštas su apsaugos adata.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH**

Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

**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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

**Leqvio 284 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte**  
**Užpildytas švirkštas su apsaugos adata**  
**inklisiranas (*inclisiranum*)**

Sveikatos priežiūros specialistai išsamios vaistinio preparato skyrimo informacijos turi ieškoti Preparato charakteristikų santraukoje.

**Indikacija (žr. PCS 4.1 skyrių)**

Leqvio skirtas suaugusiųjų, sergančių pirmine hipercholesterolemija (heterozigotine šeimine ir nešeimine) arba mišria dislipidemija, gydymui papildant dietą:

- deriniu su statinu ar statinu ir kitais lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kuriems negalima pasiekti tikslinių mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) reikšmių skiriant didžiausią toleruojamą statino dozę, arba
- vartojant vien šio vaistinio preparato arba jo deriniu su kitais lipidų kiekį mažinančiais vaistiniais preparatais pacientams, kurie netoleruoja statinų ar kuriems jų vartoti negalima.

**Dozavimas (žr. PCS 4.2 skyrių)**

Rekomenduojama dozė yra 284 mg inklisirano, skiriama kaip vienkartinė injekcija po oda: gydymo pradžioje, vėliau po 3 mėnesių ir paskui kas 6 mėnesius.

*Praleistos dozės*

Jeigu buvo praleista planuota dozė ir praėjo mažiau kaip 3 mėnesiai, inklisirano reikia suleisti ir vėliau jo dozavimą tęsti pagal pradinį pacientui sudarytą grafiką.

Jeigu buvo praleista planuota dozė ir praėjo daugiau kaip 3 mėnesiai, reikia pradėti naują dozavimo grafiką – reikia suleisti inklisirano, vėliau jį skirti po 3 mėnesių ir paskui kas 6 mėnesius.

*Gydymo keitimas vietoje monokloninio antikūno PCSK9 inhibitoriaus vartojimo*

Inklisirano galima paskirti iškart po paskutiniosios monokloninio antikūno PCSK9 (angl. *Proprotein convertase subtilisin / kexin type 9*) inhibitoriaus dozės suvartojimo. Siekiant išlaikyti MTL-C koncentraciją mažinantį poveikį rekomenduojama, kad inklisiranas būtų suleistas per 2 savaites po paskutiniosios monokloninio antikūno PCSK9 inhibitoriaus dozės suvartojimo.

*Ypatingos populiacijos*

*Senyvi pacientai (≥ 65 metų)*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

*Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), neturima. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, inklisirano reikia vartoti atsargiai.

*Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gydymo inklisiranu patirties nepakanka. Šiems pacientams inklisirano reikia vartoti atsargiai. Atsargumo priemonės, kurių reikia laikytis vaistinio preparato skiriant hemodializuojamiems pacientams, nurodytos PCS 4.4 skyriuje.

### Vaikų populiacija

Inklisirano saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas (žr. PCS 4.2 skyrių)

Leisti po oda.

Inklisiranas leidžiamas injekcijos po oda būdu pilvo srityje; alternatyvios injekcijos vietos yra žastas arba šlaunis. Injekcijų negalima leisti aktyvios odos ligos ar sužalojimų srityse, pavyzdžiui, kur yra nudegimų nuo saulės, odos išbėrimas, uždegimas ar odos infekcija.

Kiekviena 284 mg dozė skiriama naudojant vieną užpildytą švirkštą. Kiekvienas užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Inklisirano turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas.

### Kontraindikacijos (žr. PCS 4.3 skyrių)

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

### Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės (žr. PCS 4.4 skyrių)

#### Hemodializė

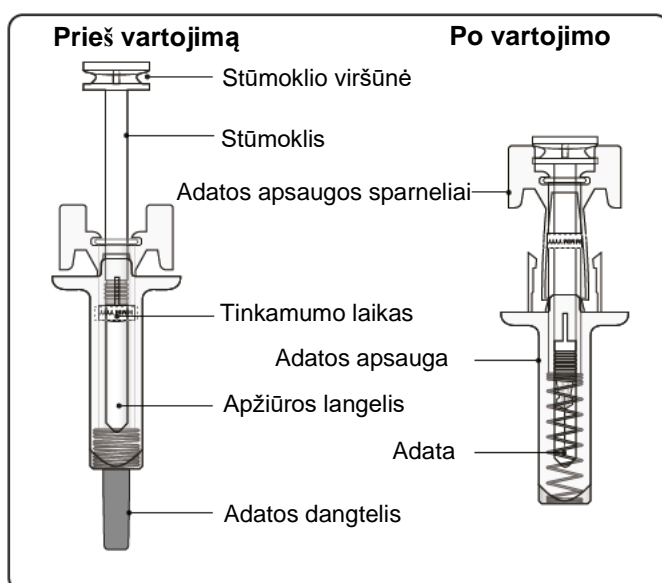
Hemodializės įtaka inklisirano farmakokinetikai neištirta. Atsižvelgiant į tai, kad inklisiranas išskiriamas per inkstus, hemodializės negalima atlikti bent 72 valandas po inklisirano pavartojimo.

### Laikymas (žr. PCS 6.4 skyrių)

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Negalima užšaldyti.

### Leqvio užpildyto švirkšto su adatos apsauga vartojimo instrukcijos

Šiame skyriuje pateikiama informacija, kaip leisti Leqvio.





## Svarbi informacija, kurią Jūs turite žinoti, prieš atlikdami injekciją Leqvio

- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jeigu išorinės dėžutės sandarumas arba plastikinio dėklo sandarumas yra pažeisti.
- **Nenuimkite** adatos dangtelio, kol nebūsate pasiruošę atlikti injekcijos.
- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jeigu jis nukrito ant kieto paviršiaus arba nukrito ir nusiėmė adatos dangtelis.
- **Negalima** užpildyto švirkšto naudoti pakartotinai arba išardyti.
- Užpildytas švirkštas turi adatos apsaugą, kuri bus aktyvinta, kad uždengtų adatą, kai bus baigta injekcija. Visiems, kas naudoja užpildytą švirkštą, adatos apsauga padės apsaugoti nuo atsitiktinio įsidūrimo adata.

### 1 žingsnis. Apžiūrėkite užpildytą švirkštą

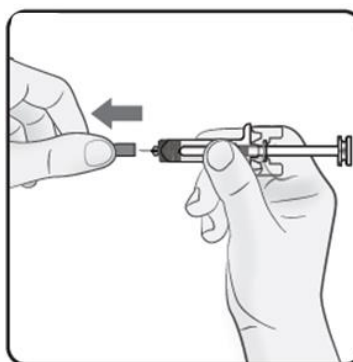
Tirpale galite pastebėti nedidelių oro burbuliukų, tai yra normalu. Jame esančio oro išstumti **neriekia**.

- **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jei jis atrodo pažeistas arba jei ištekėjo nors kiek injekcinio tirpalo.

### 2 žingsnis. Nuimkite adatos dangtelį

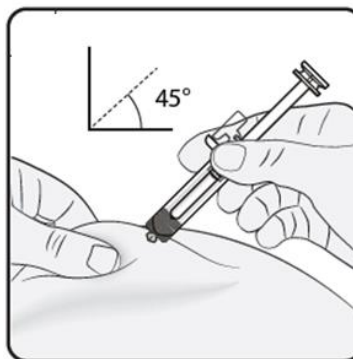
Tvirtai tiesiai traukite adatos dangtelį nuimdami nuo užpildyto švirkšto. Ant adatos smaigalio galite pastebėti tirpalo lašelį. Tai yra normalu.

**Nedėkite** adatos dangtelio atgal. Adatos dangtelį išmeskite.



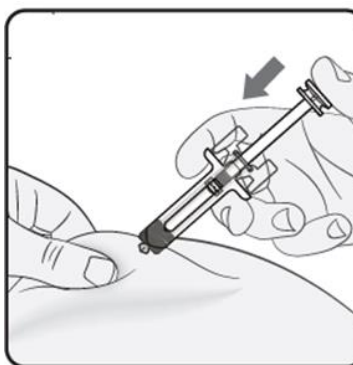
### 3 žingsnis. Įdurkite adatą

Švelniai suimkite odą injekcijos vietoje ir laikykite ją visos injekcijos metu. Kita ranka įdurkite adatą į odą maždaug 45 laipsnių kampu, kaip parodyta.



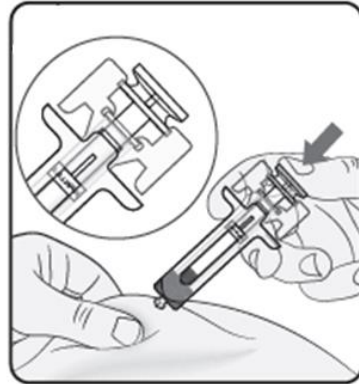
### 4 žingsnis. Pradėkite injekciją

Toliau laikykite suėmę odą. Lėtai spauskite stūmoklį **iki pat galo**. Tai užtikrins, jog bus suleista visa vaisto dozė.



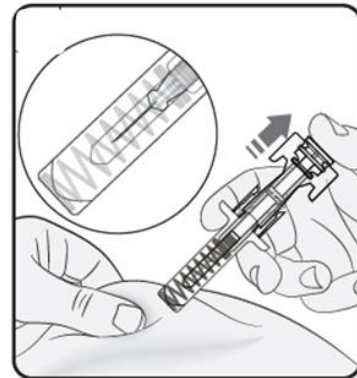
**5 žingsnis. Užbaikite injekciją**

Įsitikinkite, kad stūmoklio viršūnė yra tiksliai tarp adatos apsaugos sparnelių, kaip parodyta. Taip užtikrinsite, kad bus aktyvuota adatos apsauga, kuri automatiškai uždengs panaudotą adatą po injekcijos.



**6 žingsnis. Atleiskite stūmoklį**

Laikydami užpildytą švirkštą injekcijos vietoje, lėtai paleiskite stūmoklį, kol švirkšto apsauga uždengs panaudotą adatą. Ištraukite užpildytą švirkštą iš injekcijos vietos.



**7 žingsnis. Išmeskite užpildytą švirkštą**

Panaudotą užpildytą švirkštą išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų.