

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leqvio 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat inclisiran-natrium overeenkomend met 284 mg inclisiran in een oplossing van 1,5 ml.

Elke ml oplossing bevat inclisiran-natrium overeenkomend met 189 mg inclisiran.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

De oplossing is helder, kleurloos tot lichtgeel en geheel vrij van deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Leqvio is geïndiceerd bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie als toevoeging aan een dieet:

- in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-behandeldoel niet bereiken met de maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 284 mg inclisiran, toegediend als één enkele subcutane injectie: een initiële dosis, vervolgens na 3 maanden en daarna elke 6 maanden.

Gemiste doses

Als een geplande dosis wordt gemist met minder dan 3 maanden dient inclisiran te worden toegediend. Daarna dient de toediening vervolgd te worden volgens het oorspronkelijke schema van de patiënt.

Als een geplande dosis wordt gemist met meer dan 3 maanden, dient een nieuw toedieningsschema te worden gestart – na de initiële dosis dient inclisiran na 3 maanden te worden toegediend en vervolgens elke 6 maanden.

Overstappen van een behandeling met PCSK9-remmers (monoklonale antilichamen)

Inclisiran kan direct na de laatste dosis van een PCSK9-remmer (een monoklonaal antilichaam) worden toegediend. Om de verlaging van LDL-C in stand te houden, wordt aangeraden om inclisiran binnen 2 weken na de laatste dosis PCSK9-remmer (een monoklonaal antilichaam) toe te dienen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar)

Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Inclisiran dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis of patiënten met terminaal nierfalen (zie rubriek 5.2). Er is beperkte ervaring met inclisiran bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Inclisiran dient bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Zie rubriek 4.4 voor de te nemen voorzorgsmaatregelen in het geval van hemodialyse.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van inclisiran bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik.

Inclisiran is bedoeld voor subcutane injectie in de buik; alternatieve injectieplaatsen zijn onder meer de bovenarm of de dij. Injecties mogen niet worden gegeven in gebieden met een actieve huidaandoening of letsel zoals zonnebrand, huiduitslag, ontsteking of huidinfecties.

Elke dosis van 284 mg wordt toegediend met één voorgevulde spuit. Elke voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Het is de bedoeling dat inclisiran wordt toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hemodialyse

Het effect van hemodialyse op de farmacokinetiek van inclisiran is niet onderzocht. Aangezien inclisiran renaal wordt geëlimineerd, mag de hemodialyse pas na een periode van minimaal 72 uur na toediening van inclisiran worden uitgevoerd.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Inclisiran is geen substraat voor reguliere geneesmiddeltransporteiwitten en, hoewel er geen *in vitro*-onderzoeken zijn uitgevoerd, wordt niet verwacht dat het een substraat is voor cytochroom-P450. Inclisiran is geen remmer of inductor van cytochroom-P450-enzymen of reguliere geneesmiddeltransporteiwitten. Daarom wordt niet verwacht dat inclisiran klinisch significante interacties heeft met andere geneesmiddelen. Op basis van de beperkte beschikbare gegevens worden geen klinisch relevante interacties met atorvastatine, rosuvastatine of andere statines verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van inclisiran bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van inclisiran te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of inclisiran in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat inclisiran in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met inclisiran moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van inclisiran op de menselijke vruchtbaarheid beschikbaar. Uit dieronderzoek zijn geen effecten gebleken op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Leqvio heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De enige bijwerkingen die verband hielden met inclisiran, waren bijwerkingen op de injectieplaats (8,2%).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse (tabel 1). Frequentiecategorieën worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld zijn met inclisiran

| Systeem/orgaanklasse | Bijwerking | Frequentie categorie |
|---|--|-----------------------------|
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Bijwerkingen op de injectieplaats ¹ | Vaak |
| ¹ Zie de rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' | | |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bijwerkingen op de injectieplaats

Bijwerkingen op de injectieplaats traden in de hoofdonderzoeken op bij 8,2% en 1,8% van de patiënten die respectievelijk inclisiran en placebo kregen. Het percentage patiënten in elke groep dat stopte met de behandeling vanwege bijwerkingen op de injectieplaats was respectievelijk 0,2% en 0,0%. Al deze bijwerkingen waren licht tot matig ernstig, van voorbijgaande aard en verdwenen zonder gevolgen. De vaakst voorkomende bijwerkingen op de injectieplaats bij patiënten die inclisiran kregen waren injectieplaatsreactie (3,1%), injectieplaatspijn (2,2%), injectieplaatserythem (1,6%) en injectieplaatsrash (0,7%).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Van de 1.833 patiënten die in de hoofdonderzoeken werden behandeld met inclisiran waren er 981 (54%) 65 jaar of ouder en 239 (13%) 75 jaar of ouder. Er werden over het algemeen geen verschillen in de veiligheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten.

Immunogeniciteit

In de hoofdstudies werden 1.830 patiënten getest op antistoffen tegen het geneesmiddel. Bevestigde positiviteit werd vastgesteld bij 1,8% (33/1.830) van de patiënten voorafgaand aan toediening en bij 4,9% (90/1.830) van de patiënten tijdens de 18 maanden durende behandeling met inclisiran. Er werden geen klinisch significante verschillen waargenomen in de klinische werkzaamheids-, veiligheids- of farmacodynamische profielen van inclisiran bij patiënten die positief testten op antilichamen tegen inclisiran.

Laboratoriumwaarden

In de klinische fase III-onderzoeken waren er vaker verhoogde serumwaarden van levertransaminasen tussen >1x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN: *upper limit of normal*) en ≤3x ULN bij patiënten die inclisiran gebruikten (ALAT: 19,7% en ASAT: 17,2%) dan bij patiënten met placebo (ALAT: 13,6% en ASAT: 11,1%). Deze verhogingen gingen niet verder dan de klinisch relevante drempel van 3x ULN, waren asymptomatisch en gingen niet gepaard met bijwerkingen of ander bewijs van leverdisfunctie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werden geen klinisch relevante bijwerkingen waargenomen bij gezonde vrijwilligers die inclisiran kregen in doses die driemaal hoger waren dan de therapeutische dosis. Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering met inclisiran. In geval van overdosering moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten, indien nodig, ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidenmodificerende middelen, andere lipidenmodificerende middelen, ATC-code: C10AX16

Werkingsmechanisme

Inclisiran is een cholesterolverlagend, dubbelstrengs, klein interfererend ribonucleïnezuur (siRNA), geconjugeerd op de sensestreng met tri-antennair N-acetylgalactosamine (GalNAc) ter bevordering van de opname door hepatocyten. Inclisiran maakt gebruik van het lichaamseigen RNA-interferentiemechanisme in hepatocyten en stuurt de katalytische afbraak van mRNA tot proproteïneconvertase-subtilisine/kexine type 9 aan. Dit verhoogt de recycling en expressie van LDL-C-receptoren op het celoppervlak van hepatocyten waardoor de LDL-C-opname toeneemt en de LDL-C-concentraties in de bloedsomloop afnemen.

Farmacodynamische effecten

Na een enkelvoudige subcutane toediening van 284 mg inclisiran was er binnen 14 dagen na toediening duidelijk sprake van verlaging van LDL-C. Gemiddelde verlagingen van 49-51% van de LDL-C werden 30 tot 60 dagen na toediening waargenomen. Na 180 dagen waren de LDL-C-concentraties nog steeds met ongeveer 53% verlaagd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

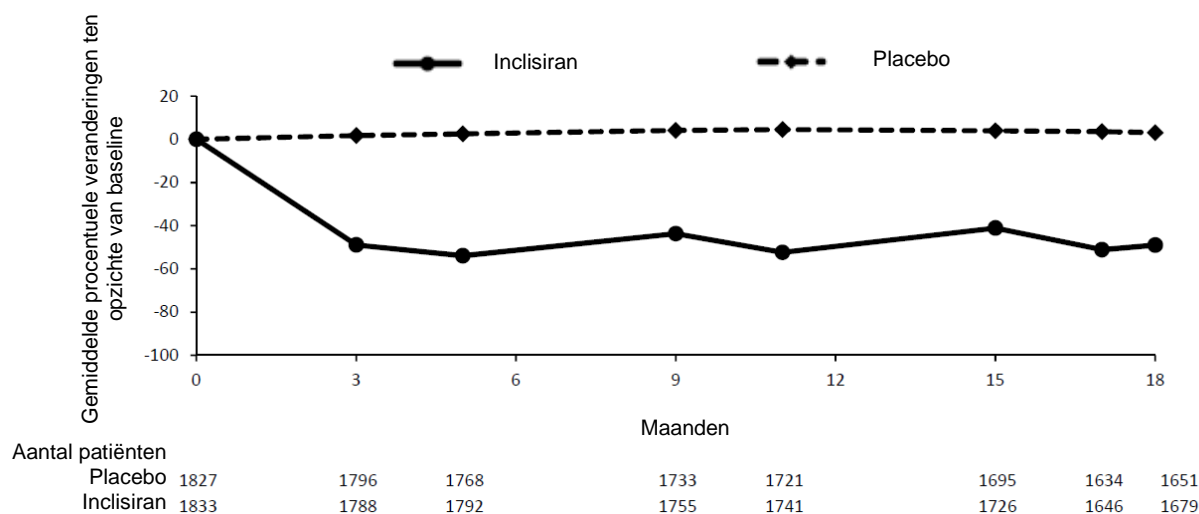
In klinische studies en sommige publicaties wordt de dosis 284 mg inclisiran vermeld als 300 mg inclisiran-natriumzout, deze dosis is overeenkomend.

De werkzaamheid van inclisiran werd beoordeeld in drie fase III-onderzoeken bij patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (ASCVD) (coronaire hartziekte, cerebrovasculaire ziekte of perifere arteriële ziekte), ASCVD-risico-equivalenten (diabetes mellitus type 2, familiale hypercholesterolemie of een 10-jarig risico van 20% of hoger op het krijgen van een cardiovasculair voorval zoals vastgesteld aan de hand van de Framingham-risicoscore of een equivalent) en/of familiale hypercholesterolemie (FH). Patiënten gebruikten een maximaal verdraagbare dosis statine met of zonder andere lipidenmodificerende behandeling en hadden daarnaast extra verlaging van LDL-C nodig (patiënten waren niet in staat hun behandeldoelen te behalen). Ongeveer 17% van de patiënten verdroeg geen statines. Patiënten kregen subcutane injecties van 284 mg inclisiran of placebo op dag 1, dag 90, dag 270 en dag 450. Patiënten werden gevolgd tot dag 540.

Het effect van inclisiran op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is nog niet vastgesteld.

In de gepoolde analyse van fase III verlaagde subcutaan toegediend inclisiran de LDL-C al op dag 90 met 50% tot 55% (figuur 1). Dit bleef gehandhaafd tijdens langdurige behandeling. De maximale verlaging van LDL-C werd bereikt op dag 150 na een tweede toediening. Kleine, maar statistisch significante toegenomen verlagingen van LDL-C tot 65% gingen gepaard met lagere LDL-C-concentraties op baseline (ongeveer <2 mmol/l [77 mg/dl]), hogere PCSK9-concentraties op baseline en hogere statinedoses en statine-intensiteit.

Figuur 1 Gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van het LDL-C op baseline bij patiënten met primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie die behandeld werden met inclisiran in vergelijking met placebo (gepoolde analyse)



ASCVD en ASCVD-risico-equivalenten

Er werden twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met ASCVD en ASCVD-risico-equivalenten (ORION-10 en ORION-11). Patiënten gebruikten een maximaal verdraagbare dosis statines met of zonder andere lipidenmodificerende behandeling, zoals ezetimibe, en hadden daarnaast extra verlaging van LDL-C nodig. Omdat verwacht wordt dat het verlagen van LDL-C de cardiovasculaire uitkomsten verbetert, waren de co-primaire eindpunten in beide onderzoeken de procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline tot dag 510 in vergelijking met placebo en de voor tijd gecorrigeerde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline na dag 90 en tot dag 540 voor het schatten van het geïntegreerde effect op LDL-C in de loop van de tijd.

ORION-10 was een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek van 18 maanden dat werd uitgevoerd bij 1.561 patiënten met ASCVD.

De gemiddelde leeftijd op baseline was 66 jaar (spreiding van 35 tot 90 jaar), 60% was ≥ 65 jaar, 31% was vrouw, 86% was blank, 13% was zwart, 1% was Aziatisch en 14% was van Spaans- of Latijns-Amerikaanse afkomst. De gemiddelde LDL-C op baseline was 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Negenzig procent (69%) gebruikte een zeer intensieve statinetherapie, 19% gebruikte een matig intensieve statinetherapie, 1% gebruikte een laag intensieve statinetherapie en 11% gebruikte geen statine. De meest toegediende statines waren atorvastatine en rosuvastatine.

In vergelijking met placebo verlaagde inclisiran de gemiddelde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline tot dag 510 aanzienlijk met 52% (95%-BI: -56%, -49%; $p < 0,0001$) (tabel 2).

In vergelijking met placebo verlaagde inclisiran de voor tijd gecorrigeerde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline ook aanzienlijk na dag 90 en tot dag 540 met 54% (95%-BI: -56%, -51%; $p < 0,0001$). Zie tabel 2 voor aanvullende resultaten.

Tabel 2 Gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline en verschil ten opzichte van placebo in lipidenparameters op dag 510 in ORION-10

| Behandelgroep | LDL-C | Totaal cholesterol | Niet-HDL-C | Apo-B | Lp(a)* |
|---|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|
| Gemiddelde baselinewaarde in mg/dl** | 105 | 181 | 134 | 94 | 122 |
| Dag 510 (gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline) | | | | | |
| Placebo (n=780) | 1 | 0 | 0 | -2 | 4 |
| Inclisiran (n=781) | -51 | -34 | -47 | -45 | -22 |
| Vershil ten opzichte van placebo (kleinste-kwadraten-gemiddelde) (95%-BI) | -52 (-56, -49) | -33 (-35, -31) | -47 (-50, -44) | -43 (-46, -41) | -26 (-29, -22) |
| *Op dag 540; mediane procentuele verandering in Lp(a)-waarden | | | | | |
| **Gemiddelde baselinewaarde in nmol/l voor Lp(a) | | | | | |

Op dag 510 werd de streefwaarde van <1,8 mmol/l (70 mg/dl) voor het LDL-C bereikt door 84% van de patiënten met ASCVD die inclisiran gebruikten in vergelijking met 18% van de placebopatiënten.

Consistente en statistisch significante ($p < 0,0001$) verlagingen in de procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline tot dag 510 en de voor tijd gecorrigeerde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline na dag 90 en tot dag 540 werden waargenomen in alle subgroepen onafhankelijk van de demografische gegevens op baseline (waaronder geslacht, leeftijd, body mass index, ras en statinegebruik op baseline), comorbiditeiten en geografische regio's.

ORION-11 was een internationaal, multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek van 18 maanden waarin 1.617 patiënten met ASCVD of ASCVD-risico-equivalenten werden beoordeeld. Meer dan 75% van de patiënten kreeg een achtergrondbehandeling met een zeer intensieve statinetherapie, 87% van de patiënten had ASCVD en 13% had een ASCVD-risico-equivalent.

De gemiddelde leeftijd op baseline was 65 jaar (spreiding van 20 tot 88 jaar), 55% was ≥ 65 jaar, 28% was vrouw, 98% was blank, 1% was zwart, 1% was Aziatisch en 1% was van Spaans- of Latijns-Amerikaanse afkomst. De gemiddelde LDL-C op baseline was 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Achtenzeventig procent (78%) gebruikte een zeer intensieve statinetherapie, 16% gebruikte een matig intensieve statinetherapie, 0,4% gebruikte een weinig intensieve statinetherapie en 5% gebruikte geen statine. De meest toegediende statines waren atorvastatine en rosuvastatine.

In vergelijking met placebo verlaagde inclisiran de gemiddelde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline tot dag 510 aanzienlijk met 50% (95%-BI: -53%, -47%; $p < 0,0001$) (tabel 3).

In vergelijking met placebo verlaagde inclisiran de voor tijd gecorrigeerde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline ook aanzienlijk na dag 90 en tot dag 540 met 49% (95%-BI: -52%, -47%; $p < 0,0001$). Zie tabel 3 voor aanvullende resultaten.

Tabel 3 Gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline en verschil ten opzichte van placebo in lipidenparameters op dag 510 in ORION-11

| Behandelgroep | LDL-C | Totaal cholesterol | Niet-HDL-C | Apo-B | Lp(a)* |
|---|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Gemiddelde baselinewaarde in mg/dl** | 105 | 185 | 136 | 96 | 107 |
| Dag 510 (gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline) | | | | | |
| Placebo (n=807) | 4 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Inclisiran (n=810) | -46 | -28 | -41 | -38 | -19 |
| Vershil ten opzichte van placebo (kleinste-kwadraten-gemiddelde) (95%-BI) | -50 (-53, -47) | -30 (-32, -28) | -43 (-46, -41) | -39 (-41, -37) | -19 (-21, -16) |
| *Op dag 540; mediane procentuele verandering in Lp(a)-waarden | | | | | |
| **Gemiddelde baselinewaarde in nmol/l voor Lp(a) | | | | | |

Op dag 510 werd de streefwaarde van <1,8 mmol/l (70 mg/dl) voor het LDL-C bereikt door 82% van de patiënten met ASCVD die inclisiran gebruikten in vergelijking met 16% van de placebopatiënten. Bij patiënten met een ASCVD-risico-equivalent werd de streefwaarde van <2,6 mmol/l (100 mg/dl) voor het LDL-C bereikt door 78% van de patiënten die inclisiran gebruikten in vergelijking met 31% van de placebopatiënten.

Consistente en statistisch significante ($p < 0,05$) procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline tot dag 510 en voor tijd gecorrigeerde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline na dag 90 en tot dag 540 werd waargenomen in alle subgroepen onafhankelijk van de demografische gegevens op baseline (waaronder geslacht, leeftijd, body mass index, ras en statinegebruik op baseline), comorbiditeiten en geografische regio's.

Heterozygote familiale hypercholesterolemie

ORION-9 was een internationaal, multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek van 18 maanden met 482 patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH). Alle patiënten gebruikten maximaal verdraagbare doses statines met of zonder andere lipidenmodificerende behandeling, zoals ezetimibe, en hadden daarnaast extra verlaging van LDL-C nodig. De diagnose HeFH werd gesteld aan de hand van genotypering of klinische criteria ('definitief FH' aan de hand van de Simon Broome- of WHO/Dutch Lipid Network-criteria).

De co-primaire eindpunten waren de procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline tot dag 510 in verband met placebo en de voor tijd gecorrigeerde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline na dag 90 en tot dag 540 voor het inschatten van het geïntegreerde effect op LDL-C in de loop van de tijd. Belangrijke secundaire eindpunten waren de absolute verandering in LDL-C ten opzichte van baseline tot dag 510, de voor tijd gecorrigeerde absolute verandering in LDL-C ten opzichte van baseline na dag 90 en tot dag 540 en de procentuele verandering ten opzichte van baseline tot dag 510 in PCSK9, totaal cholesterol, Apo-B en niet-HDL-C. Aanvullende secundaire eindpunten waren onder meer de individuele mate van respons op inclisiran en het aandeel patiënten die globale lipidendoelen behalen voor hun risiconiveau voor ASCVD.

De gemiddelde leeftijd op baseline was 55 jaar (spreiding van 21 tot 80 jaar), 22% was ≥ 65 jaar, 53% was vrouw, 94% was blank, 3% was zwart, 3% was Aziatisch en 3% was van Spaans- of Latijns-Amerikaanse afkomst. De gemiddelde LDL-C op baseline was 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Vierenzeventig procent (74%) gebruikte een zeer intensieve statinetherapie, 15% gebruikte een matig intensieve statinetherapie en 10% gebruikte geen statine. Tweeënvijftig procent (52%) van de patiënten werd behandeld met ezetimibe. De meest toegediende statines waren atorvastatine en rosuvastatine.

In vergelijking met placebo verlaagde inclisiran de gemiddelde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline tot dag 510 aanzienlijk met 48% (95%-BI: -54%, -42%; $p < 0,0001$) (tabel 4).

In vergelijking met placebo verlaagde inclisiran de voor tijd gecorrigeerde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline ook aanzienlijk na dag 90 en tot dag 540 met 44% (95%-BI: -48%, -40%; $p < 0,0001$). Zie tabel 4 voor aanvullende resultaten.

Tabel 4 Gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline en verschil ten opzichte van placebo in lipidenparameters op dag 510 in ORION-9

| Behandelgroep | LDL-C | Totaal cholesterol | Niet-HDL-C | Apo-B | Lp(a)* |
|---|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Gemiddelde baselinewaarde in mg/dl** | 153 | 231 | 180 | 124 | 121 |
| Dag 510 (gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline) | | | | | |
| Placebo (n=240) | 8 | 7 | 7 | 3 | 4 |
| Inclisiran (n=242) | -40 | -25 | -35 | -33 | -13 |
| Vershil ten opzichte van placebo (kleinste-kwadraten-gemiddelde) (95%-BI) | -48 (-54, -42) | -32 (-36, -28) | -42 (-47, -37) | -36 (-40, -32) | -17 (-22, -12) |
| *Op dag 540; mediane procentuele verandering in Lp(a)-waarden | | | | | |
| **Gemiddelde baselinewaarde in nmol/l voor Lp(a) | | | | | |

Op dag 510 bereikte 52,5% van de inclisiran-patiënten met ASCVD hun streefwaarde van $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) voor het LDL-C in vergelijking met 1,4% van de placebopatiënten met ASCVD, terwijl in de groep met ASCVD-risico-equivalenten 66,9% van de inclisiran-patiënten hun streefwaarde van $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) voor het LDL-C bereikte in vergelijking met 8,9% van de placebopatiënten.

Consistente en statistisch significante ($p < 0,05$) procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline tot dag 510 en voor tijd gecorrigeerde procentuele verandering in LDL-C ten opzichte van baseline na dag 90 en tot dag 540 werd waargenomen in alle subgroepen onafhankelijk van de demografische gegevens op baseline (waaronder geslacht, leeftijd, body mass index, ras en statinegebruik op baseline), comorbiditeiten en geografische regio's.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met inclisiran in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van een verhoogd cholesterol (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrijsch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een enkelvoudige subcutane toediening nam de systemische blootstelling aan inclisiran nagenoeg dosisproportioneel toe met een spreiding van 24 mg tot 756 mg. In het aanbevolen doseringsschema van 284 mg bereikten de plasmaconcentraties ongeveer 4 uur na toediening hun piekwaarden, met een gemiddelde C_{max} van 509 ng/ml. De concentraties bereikten binnen 48 uur na toediening niet-detecteerbare niveaus. De gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve vanaf toediening geëxtrapoleerd tot oneindig was 7.980 ng*u/ml. De farmacokinetische bevindingen na meerdere subcutane toedieningen van inclisiran waren vergelijkbaar met toediening van een enkelvoudige dosis.

Distributie

Inclisiran is *in vitro* voor 87% eiwitgebonden in de relevante klinische plasmaconcentraties. Na een enkelvoudige subcutane dosis van 284 mg inclisiran toegediend aan gezonde volwassenen was het schijnbare verdelingsvolume ongeveer 500 liter. Gebaseerd op niet-klinische gegevens, is van inclisiran aangetoond dat het een hoge opname in en selectiviteit voor de lever, het doelorgaan voor cholesterolverlaging, vertoont.

Biotransformatie

Inclisiran wordt hoofdzakelijk door nucleasen gemetaboliseerd tot kortere niet actieve nucleotiden van verschillende lengtes. Inclisiran is geen substraat voor reguliere geneesmiddeltransporteiwitten en hoewel er geen *in-vitro*-onderzoeken zijn uitgevoerd, wordt niet verwacht dat het een substraat is voor cytochroom-P450.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd van inclisiran is ongeveer 9 uur en er treedt geen accumulatie op bij meervoudige toediening. Zestien procent (16%) van de inclisiran wordt uitgescheiden via de nieren.

Lineariteit/non-lineariteit

In het klinische fase I-onderzoek werd een nagenoeg dosisproportionele toename waargenomen van de blootstelling aan inclisiran na toediening van subcutane doses inclisiran variërend van 24 mg tot 756 mg. Er werden geen accumulatie en tijdsafhankelijke veranderingen waargenomen na meerdere subcutane doses inclisiran.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

In het klinische fase I-onderzoek werd een dissociatie waargenomen tussen de farmacokinetische parameters van inclisiran en de farmacodynamische LDL-C-effecten. Selectieve afgifte van inclisiran aan hepatocyten, waar het wordt opgenomen in het RISC (*RNA-induced silencing complex*), leidt tot een lange werkingsduur, langer dan wordt verwacht op basis van de eliminatiehalfwaardetijd in plasma van 9 uur. De maximale effecten van het verlagen van LDL-C werden waargenomen bij een dosis van 284 mg. Hogere doses leidden niet tot grotere effecten.

Speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetische analyse van gegevens uit een specifiek onderzoek naar nierfunctiestoornissen meldde in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie een ongeveer 2,3-, 2,0- en 3,3-voudige toename van de C_{max} van inclisiran en een ongeveer 1,6-, 1,8- en 2,3-voudige toename van de AUC van inclisiran bij patiënten met respectievelijk een lichte (een creatineklaring van 60 ml/min tot 89 ml/min), matige (een creatineklaring van 30 ml/min tot 59 ml/min) en ernstige (een creatineklaring van 15 ml/min tot 29 ml/min) nierfunctiestoornis. Ondanks de tijdelijk hogere plasmaconcentraties gedurende 48 uur was de verlaging in LDL-C vergelijkbaar in alle groepen van nierfuncties. Op basis van farmacodynamische populatiemodellering wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met terminaal nierfalen. Op basis van farmacokinetische, farmacodynamische en veiligheidsbeoordeling is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Het effect van hemodialyse op de farmacokinetiek van inclisiran is niet onderzocht. Aangezien inclisiran renaal wordt geëlimineerd mag de hemodialyse pas na een periode van minimaal 72 uur na toediening van Leqvio worden uitgevoerd.

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetische analyse van gegevens uit een specifiek onderzoek naar leverfunctiestoornissen meldde in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie een ongeveer 1,1- en 2,1-voudige toename van de C_{\max} van inclisiran en een ongeveer 1,3- en 2,0-voudige toename van de AUC van inclisiran bij patiënten met respectievelijk een lichte (Child-Pugh-klasse A) en matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. Ondanks de tijdelijk hogere inclisiran-plasmaconcentraties waren de verlagingen van LDL-C vergelijkbaar in de groepen patiënten met een normale leverfunctie die inclisiran kregen toegediend en die met een lichte leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis waren de PCSK9-niveaus op baseline duidelijk lager en was de verlaging van LDL-C minder dan die waargenomen werd bij patiënten met een normale leverfunctie. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A en B). Leqvio is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

Andere speciale patiëntengroepen

Er werd een farmacodynamische populatie-analyse uitgevoerd met gegevens van 4.328 patiënten. Hieruit bleek dat leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, ras en creatinineklaring geen significante invloed hadden op de farmacodynamiek van inclisiran. Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen voor patiënten met deze demografische gegevens.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en apen werden de 'no-observed adverse effect levels' (NOAEL) vastgesteld als de hoogste subcutaan toegediende doses die blootstellingen veroorzaakten die vele malen hoger zijn dan de maximale blootstelling voor mensen bij de klinische dosis. Microscopische waarnemingen uit toxicologische onderzoeken toonden vacuolatie in hepatocyten van ratten en lymfekliermacrofagen van apen, en basofiele korrels in hepatocyten van apen en nieren van ratten en apen. Deze waarnemingen zijn niet geassocieerd met veranderingen in klinische laboratoriumparameters en worden niet als nadelig beschouwd.

Inclisiran was niet carcinogeen in Sprague-Dawley-ratten of TgRasH2-muizen die inclisiran kregen toegediend in doses die ruim boven de klinische doses liggen.

Er werd geen mutageen of clastogeen potentieel van inclisiran aangetroffen in een reeks testen, waaronder een bacteriële mutageniciteitstest, een *in-vitro*-chromosoomafwijkingstest in menselijke lymfocyten uit perifere bloed en een *in-vivo*-micronucleustest in beenmerg van ratten.

Reproductieonderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen hebben geen bewijs geleverd voor schade aan de foetus door inclisiran bij de hoogste toegediende doses, die tot een blootstelling leiden die ruim boven de maximale menselijke blootstelling ligt.

Inclisiran had geen invloed op de vruchtbaarheid of het reproductievermogen van mannelijke ratten en van vrouwelijke ratten die voorafgaand aan en tijdens de dracht werden blootgesteld aan inclisiran. De doses gingen gepaard met een systemische blootstelling die vele malen hoger ligt dan de menselijke blootstelling bij klinische doses.

Inclisiran is aangetroffen in de melk van zogende ratten; er is echter geen bewijs van systemische absorptie in pasgeboren ratten die gezoogd worden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties
Natriumhydroxide (voor aanpassing pH)
Geconcentreerd fosforzuur (voor aanpassing pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit

1,5 ml oplossing in een voorgevulde spuit (type I-glas) met zuigerstop (bromobutylrubber met een fluoroteclaag), met naald en stugge naaldbescherming.

Verpakkingsgrootte: één voorgevulde spuit.

Voorgevulde spuit met naaldbeschermer

1,5 ml oplossing in een voorgevulde spuit (type I-glas) met zuigerstop (bromobutylrubber met een fluoroteclaag), met naald en stugge naaldbescherming, met een naaldbeschermer.

Verpakkingsgrootte: één voorgevulde spuit met naaldbeschermer.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Leqvio moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd. De oplossing moet helder, kleurloos tot lichtgeel en geheel vrij van deeltjes zijn. Als de oplossing zichtbare deeltjes bevat, mag de oplossing niet worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

09 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOORGEVULDE SPIJT ZONDER NAALDBESCHERMER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leqvio 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
inclisiran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat inclisiran-natrium overeenkomend met 284 mg inclisiran in een oplossing van 1,5 ml.
Elke ml bevat inclisiran-natrium overeenkomend met 189 mg inclisiran.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: water voor injecties, natriumhydroxide en geconcentreerd fosforzuur. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1494/001 1 vorgevulde spuit

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE VOORGEVULDE SPIJT ZONDER NAALDBESCHERMER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leqvio 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
inclisiran
Subcutaan gebruik

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOORGEVULDE SPUIT MET NAALDBESCHERMER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leqvio 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
inclisiran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat inclisiran-natrium overeenkomend met 284 mg inclisiran in een oplossing van 1,5 ml.
Elke ml bevat inclisiran-natrium overeenkomend met 189 mg inclisiran.

3 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: water voor injecties, natriumhydroxide en geconcentreerd fosforzuur. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1494/002 1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE VOORGEVULDE SPIJT MET NAALDBESCHERMER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leqvio 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
inclisiran
Subcutaan gebruik

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

1 voorgevulde spuit met naaldbeschermer

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Leqvio 284 mg injectievloeistof
inclisiran
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Leqvio 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit inclisiran

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Leqvio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Leqvio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Leqvio en hoe werkt het?

Leqvio bevat de werkzame stof inclisiran. Inclisiran verlaagt de hoeveelheid LDL-cholesterol ('slechte' cholesterol), dat hartaandoeningen en bloedcirculatieproblemen kan veroorzaken als de waarden verhoogd zijn.

Inclisiran werkt door het RNA (materiaal in lichaamscellen voor het maken van eiwitten) te hinderen bij de aanmaak van een eiwit genaamd PCSK9. Dit eiwit kan de hoeveelheid LDL-cholesterol verhogen en door de productie van dit eiwit te voorkomen kan inclisiran uw LDL-cholesterolwaarden verlagen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Leqvio wordt gebruikt als aanvulling op uw cholesterolverlagende dieet als u een volwassene bent met een hoog cholesterolgehalte in uw bloed (primaire hypercholesterolemie, waaronder heterozygote familiale en niet-familiaire hypercholesterolemie, of gemengde dyslipidemie).

Leqvio wordt toegediend:

- in combinatie met een statine (een type geneesmiddel om een hoog cholesterolgehalte te behandelen), soms gecombineerd met een andere cholesterolverlagende behandeling, als de maximale dosis van het statine onvoldoende werkt, of
- alleen of in combinatie met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen wanneer statines niet goed werken of niet kunnen worden gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt:

- als u dialyse ondergaat
- als u een ernstige leverziekte heeft
- als u een ernstige nierziekte heeft

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat er geen ervaring is met het gebruik van het geneesmiddel in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Leqvio nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Het gebruik van Leqvio moet tijdens de zwangerschap worden vermeden.

Het is nog niet bekend of Leqvio in de moedermelk terechtkomt. Uw arts zal u helpen beslissen of u doorgaat met het geven van borstvoeding of dat u de behandeling met Leqvio gaat starten. Uw arts zal de mogelijke voordelen van de behandeling voor u afwegen tegen de gezondheidsvoordelen en risico's van borstvoeding voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Leqvio heeft naar verwachting geen effect op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

Leqvio bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?

De aanbevolen dosis Leqvio is 284 mg, toegediend via een injectie onder de huid (subcutane injectie). De volgende dosis wordt na 3 maanden gegeven, gevolgd door verdere doses om de 6 maanden.

Voordat u begint met Leqvio moet u een dieet volgen om uw cholesterol te verlagen en waarschijnlijk gebruikt u ook een statine. U moet dit cholesterolverlagende dieet blijven volgen en het statine blijven gebruiken gedurende de tijd dat u Leqvio krijgt.

Leqvio wordt toegediend als een injectie onder de huid van de buik; alternatieve injectieplaatsen zijn onder meer de bovenarm of de dij. Leqvio wordt aan u toegediend door een arts, apotheker of verpleegkundige (zorgverlener).

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Dit geneesmiddel wordt door een arts, apotheker of verpleegkundige aan u toegediend. In het zeer onwaarschijnlijke geval dat u te veel (een overdosis) is toegediend, controleert de arts of andere zorgverlener u op bijwerkingen.

Als u uw dosis Leqvio mist

Als u uw afspraak voor uw Leqvio injectie heeft gemist, neem dan meteen contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige zodat u uw volgende injectie kunt regelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Reacties op de plaats van de injectie, zoals pijn, roodheid of huiduitslag.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Niet in de vriezer bewaren.

De arts, apotheker of verpleegkundige controleert dit geneesmiddel en gooit het weg als het deeltjes bevat.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Uw arts, apotheker of verpleegkundige gooit geneesmiddelen weg die niet meer worden gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is inclisiran. Elke voorgevulde spuit bevat inclisiran-natrium overeenkomend met 284 mg inclisiran in een oplossing van 1,5 ml. Elke ml bevat inclisiran-natrium overeenkomend met 189 mg inclisiran.
- De andere stoffen in dit middel zijn water voor injecties, natriumhydroxide (zie rubriek 2 'Leqvio bevat natrium') en geconcentreerd fosforzuur.

Hoe ziet Leqvio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Leqvio is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing die geheel vrij is van deeltjes.

Elke verpakking bevat één voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Leqvio 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit inclisiran

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de samenvatting van de productkenmerken te raadplegen voor de volledige voorschrijfinformatie.

Indicatie (zie rubriek 4.1 van de SPC)

Leqvio is geïndiceerd bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie als toevoeging aan een dieet:

- in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-behandelgoal niet bereiken met de maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Dosering (zie rubriek 4.2 van de SPC).

De aanbevolen dosis is 284 mg inclisiran toegediend als één enkele subcutane injectie: een initiële dosis, vervolgens na 3 maanden en daarna elke 6 maanden.

Gemiste doses

Als een geplande dosis wordt gemist met minder dan 3 maanden dient inclisiran te worden toegediend. Daarna dient de toediening vervolgd te worden volgens het oorspronkelijke schema van de patiënt.

Als een geplande dosis wordt gemist met meer dan 3 maanden, dient een nieuw toedieningsschema te worden gestart – na de initiële dosis dient inclisiran na 3 maanden te worden toegediend en vervolgens elke 6 maanden.

Overstappen van een behandeling met PCSK9-remmers (monoklonale antilichamen)

Inclisiran kan direct na de laatste dosis van een PCSK9-remmer (een monoklonaal antilichaam) worden toegediend. Om de verlaging van LDL-C in stand te houden wordt aangeraden om inclisiran binnen 2 weken na de laatste dosis PCSK9-remmer (een monoklonaal antilichaam) toe te dienen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar)

Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Inclisiran dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis of patiënten met terminaal nierfalen. Er is beperkte ervaring met inclisiran bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Inclisiran dient bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Zie rubriek 4.4 van de SPC voor de te nemen voorzorgsmaatregelen in het geval van hemodialyse.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van inclisiran bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening (zie rubriek 4.2 van de SPC)

Subcutaan gebruik.

Inclisiran is bedoeld voor subcutane injectie in de buik; alternatieve injectieplaatsen zijn onder meer de bovenarm of de dij. Injecties mogen niet worden gegeven in gebieden met een actieve huidaandoening of letsel zoals zonnebrand, huiduitslag, ontsteking of huidinfecties.

Elke dosis van 284 mg wordt toegediend met één enkele voorgevulde spuit. Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het is de bedoeling dat inclisiran wordt toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Contra-indicaties (zie rubriek 4.3 van de SPC)

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen (zie rubriek 4.4 van de SPC)

Hemodialyse

Het effect van hemodialyse op de farmacokinetiek van inclisiran is niet onderzocht. Aangezien inclisiran renaal wordt geëlimineerd, mag de hemodialyse pas na een periode van minimaal 72 uur na toediening van inclisiran worden uitgevoerd.

Bewaren (zie rubriek 6.4 van de SPC)

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Niet in de vriezer bewaren.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Leqvio 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Voorgevulde spuit met naaldbeschermer
inclisiran

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Leqvio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Leqvio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Leqvio en hoe werkt het?

Leqvio bevat de werkzame stof inclisiran. Inclisiran verlaagt de hoeveelheid LDL-cholesterol ('slechte' cholesterol), dat hartaandoeningen en bloedcirculatieproblemen kan veroorzaken als de waarden verhoogd zijn.

Inclisiran werkt door het RNA (materiaal in lichaamscellen voor het maken van eiwitten) te hinderen bij de aanmaak van een eiwit genaamd PCSK9. Dit eiwit kan de hoeveelheid LDL-cholesterol verhogen en door de productie van dit eiwit te voorkomen kan inclisiran uw LDL-cholesterolwaarden verlagen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Leqvio wordt gebruikt als aanvulling op uw cholesterolverlagende dieet als u een volwassene bent met een hoog cholesterolgehalte in uw bloed (primaire hypercholesterolemie, waaronder heterozygote familiale en niet-familiaire hypercholesterolemie, of gemengde dyslipidemie).

Leqvio wordt toegediend:

- in combinatie met een statine (een type geneesmiddel om een hoog cholesterolgehalte te behandelen), soms gecombineerd met een andere cholesterolverlagende behandeling, als de maximale dosis van het statine onvoldoende werkt, of
- alleen of in combinatie met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen wanneer statines niet goed werken of niet kunnen worden gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt:

- als u dialyse ondergaat
- als u een ernstige leverziekte heeft
- als u een ernstige nierziekte heeft

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat er geen ervaring is met het gebruik van het geneesmiddel in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Leqvio nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Het gebruik van Leqvio moet tijdens de zwangerschap worden vermeden.

Het is nog niet bekend of Leqvio in de moedermelk terechtkomt. Uw arts zal u helpen beslissen of u doorgaat met het geven van borstvoeding of dat u de behandeling met Leqvio gaat starten. Uw arts zal de mogelijke voordelen van de behandeling voor u afwegen tegen de gezondheidsvoordelen en risico's van borstvoeding voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Leqvio heeft naar verwachting geen effect op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

Leqvio bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?

De aanbevolen dosis Leqvio is 284 mg, toegediend via een injectie onder de huid (subcutane injectie). De volgende dosis wordt na 3 maanden gegeven, gevolgd door verdere doses om de 6 maanden.

Voordat u begint met Leqvio moet u een dieet volgen om uw cholesterol te verlagen en waarschijnlijk gebruikt u ook een statine. U moet dit cholesterolverlagende dieet blijven volgen en het statine blijven gebruiken gedurende de tijd dat u Leqvio krijgt.

Leqvio wordt toegediend als een injectie onder de huid van de buik; alternatieve injectieplaatsen zijn onder meer de bovenarm of de dij. Leqvio wordt aan u toegediend door een arts, apotheker of verpleegkundige (zorgverlener).

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Dit geneesmiddel wordt door een arts, apotheker of verpleegkundige aan u toegediend. In het zeer onwaarschijnlijke geval dat u te veel (een overdosis) is toegediend, controleert de arts of andere zorgverlener u op bijwerkingen.

Als u uw dosis Leqvio mist

Als u uw afspraak voor uw Leqvio injectie heeft gemist, neem dan meteen contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige zodat u uw volgende injectie kunt regelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Reacties op de plaats van de injectie, zoals pijn, roodheid of huiduitslag.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Niet in de vriezer bewaren.

De arts, apotheker of verpleegkundige controleert dit geneesmiddel en gooit het weg als het deeltjes bevat.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Uw arts, apotheker of verpleegkundige gooit geneesmiddelen weg die niet meer worden gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is inclisiran. Elke voorgevulde spuit bevat inclisiran-natrium overeenkomend met 284 mg inclisiran in een oplossing van 1,5 ml. Elke ml bevat inclisiran-natrium overeenkomend met 189 mg inclisiran.
- De andere stoffen in dit middel zijn water voor injecties, natriumhydroxide (zie rubriek 2 ‘Leqvio bevat natrium’) en geconcentreerd fosforzuur.

Hoe ziet Leqvio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Leqvio is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing die geheel vrij is van deeltjes.

Elke verpakking bevat één voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik met naaldbeschermer.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Oostenrijk

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Leqvio 284 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Voorgevulde spuit met naaldbeschermer
inclisiran

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de samenvatting van de productkenmerken te raadplegen voor de volledige voorschrijfinformatie.

Indicatie (zie rubriek 4.1 van de SPC)

Leqvio is geïndiceerd bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie als toevoeging aan een dieet:

- in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-behandeldoel niet bereiken met de maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Dosering (zie rubriek 4.2 van de SPC).

De aanbevolen dosis is 284 mg inclisiran toegediend als één enkele subcutane injectie: een initiële dosis, vervolgens na 3 maanden en daarna elke 6 maanden.

Gemiste doses

Als een geplande dosis wordt gemist met minder dan 3 maanden dient inclisiran te worden toegediend. Daarna dient de toediening vervolgd te worden volgens het oorspronkelijke schema van de patiënt.

Als een geplande dosis wordt gemist met meer dan 3 maanden, dient een nieuw toedieningsschema te worden gestart – na de initiële dosis dient inclisiran na 3 maanden te worden toegediend en vervolgens elke 6 maanden.

Overstappen van een behandeling met PCSK9-remmers (monoklonale antilichamen)

Inclisiran kan direct na de laatste dosis van een PCSK9-remmer (een monoklonaal antilichaam) worden toegediend. Om de verlaging van LDL-C in stand te houden wordt aangeraden om inclisiran binnen 2 weken na de laatste dosis PCSK9-remmer (een monoklonaal antilichaam) toe te dienen.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (leeftijd ≥65 jaar)

Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) of matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Inclisiran dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis of patiënten met terminaal nierfalen. Er is beperkte ervaring met inclisiran bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Inclisiran dient bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Zie rubriek 4.4 van de SPC voor de te nemen voorzorgsmaatregelen in het geval van hemodialyse.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van inclisiran bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening (zie rubriek 4.2 van de SPC)

Subcutaan gebruik.

Inclisiran is bedoeld voor subcutane injectie in de buik; alternatieve injectieplaatsen zijn onder meer de bovenarm of de dij. Injecties mogen niet worden gegeven in gebieden met een actieve huidaandoening of letsel zoals zonnebrand, huiduitslag, ontsteking of huidinfecties.

Elke dosis van 284 mg wordt toegediend met één enkele voorgevulde spuit. Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het is de bedoeling dat inclisiran wordt toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Contra-indicaties (zie rubriek 4.3 van de SPC)

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen (zie rubriek 4.4 van de SPC)

Hemodialyse

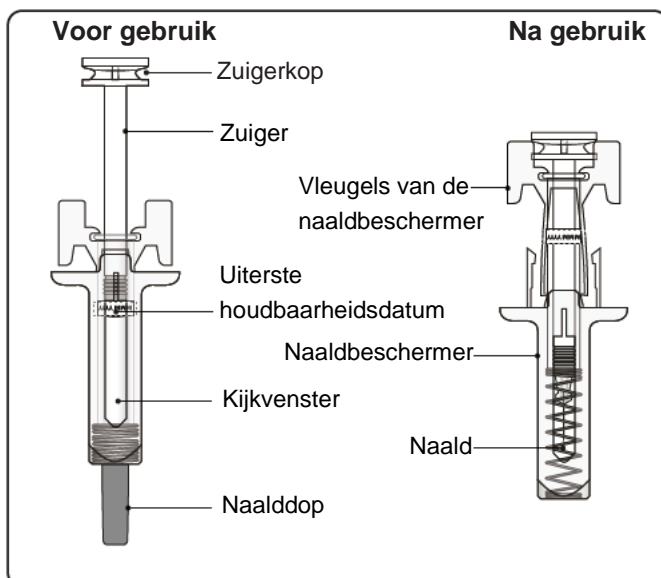
Het effect van hemodialyse op de farmacokinetiek van inclisiran is niet onderzocht. Aangezien inclisiran renaal wordt geëlimineerd, mag de hemodialyse pas na een periode van minimaal 72 uur na toediening van inclisiran worden uitgevoerd.

Bewaren (zie rubriek 6.4 van de SPC)

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Niet in de vriezer bewaren.

Gebruiksaanwijzing voor Leqvio voorgevulde spuit met naaldbeschermer

Deze rubriek bevat informatie over het injecteren van Leqvio.



Belangrijke informatie die u moet weten voordat u Leqvio injecteert

- **Gebruik** de voorgevulde spuit **niet** als één van de verzegelingen op de buitenverpakking of de blisterverpakking is verbroken.
- **Verwijder** de naalddop **niet** totdat u klaar bent om te injecteren.
- **Gebruik** de voorgevulde spuit **niet** indien deze op een hard oppervlak is gevallen of is gevallen na het verwijderen van de naalddop.
- **Probeer niet** om de voorgevulde spuit opnieuw te gebruiken of uit elkaar te halen.
- De voorgevulde spuit heeft een naaldbeschermer die wordt geactiveerd om de naald te bedekken nadat de injectie is voltooid. De naaldbeschermer helpt bij het voorkomen van prikaccidenten bij iedereen die de voorgevulde spuit na injectie hanteert.

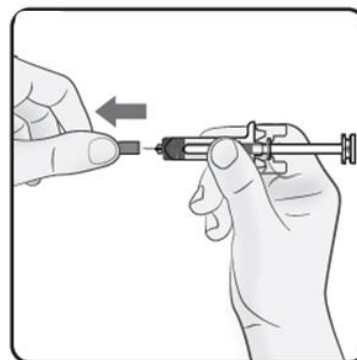
Stap 1. Inspecteer de voorgevulde spuit

U kunt luchtbellen in de vloeistof zien, wat normaal is. **Probeer niet** om de lucht te verwijderen.

- **Gebruik** de voorgevulde spuit **niet** als deze er beschadigd uitziet of als er oplossing voor injectie uit de voorgevulde spuit is gelekt.

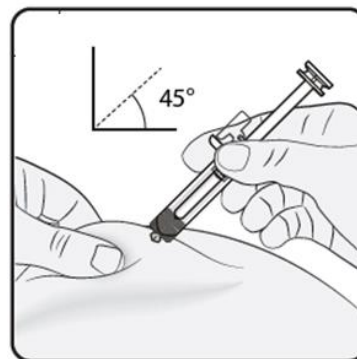
Stap 2. Verwijder de naalddop

Trek de naalddop stevig in een rechte lijn van de voorgevulde spuit af. U kunt een druppel vloeistof aan het einde van de naald zien. Dit is normaal. Zet de naalddop **niet terug** op de naald. Gooi deze weg.



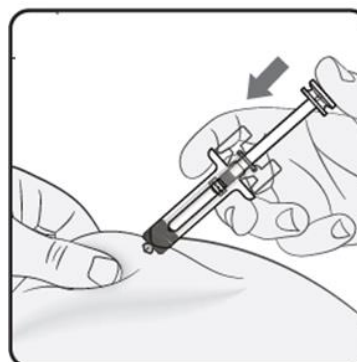
Stap 3. Naald inbrengen

Knijp voorzichtig in de huid op de injectieplaats en houd dit vast gedurende de injectie. Steek met de andere hand de naald in de huid onder een hoek van ongeveer 45 graden zoals afgebeeld.



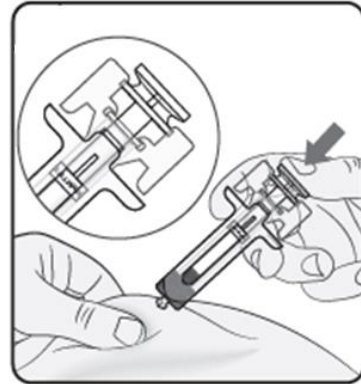
Stap 4. Start injectie

Blijf zacht in de huid knijpen. Druk de zuiger **langzaam zo ver mogelijk omlaag**. Dit zal ervoor zorgen dat een volledige dosis wordt geïnjecteerd.



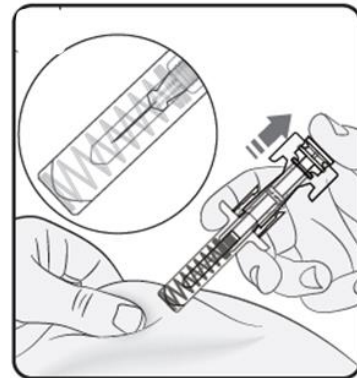
Stap 5. Voltooi injectie

Controleer of de zuigerkop zich tussen de vleugels van de naaldbeschermer bevindt, zoals afgebeeld. Dit zorgt ervoor dat de naaldbeschermer wordt geactiveerd en de naald zal bedekken nadat de injectie is voltooid.



Stap 6. Laat de zuiger los

Houd de voorgevulde spuit op de injectieplaats en laat de zuiger langzaam los totdat de naald door de naaldbeschermer is bedekt. Verwijder de voorgevulde spuit van de injectieplaats.



Stap 7. Gooi de voorgevulde spuit weg

Gooi de voorgevulde spuit weg in overeenstemming met de lokale vereisten.