

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera inklisiran sodu w ilości odpowiadającej 284 mg inklisiranu w 1,5 ml roztworu.

Każdy ml zawiera inklisiran sodu w ilości odpowiadającej 189 mg inklisiranu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Roztwór jest przezroczysty, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego i zasadniczo nie zawiera cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Leqvio jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub
- samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

Dawki pominięte

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inklisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem.

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie dłuższym niż 3 miesiące, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania – inklisiran należy podać po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

Zmiana leczenia z przeciwciał monoklonalnych przeciwko PCSK9

Inklisiran może być podany bezpośrednio po przyjęciu ostatniej dawki przeciwciała monoklonalnego przeciwko PCSK9. Aby utrzymać obniżone wartości LDL-C, zaleca się podanie inklisiranu w ciągu 2 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki przeciwciała monoklonalnego przeciwko PCSK9.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (wiek ≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasy A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasy B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2). Inklisiran należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bądź u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2). Doświadczenie ze stosowaniem inklisiranu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. U tych pacjentów inklisiran należy stosować ostrożnie. Środki ostrożności, jakie należy zachować w przypadku hemodializy, patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności inklisiranu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Inklisiran jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch; alternatywne miejsca wstrzyknięcia to górna część ramienia lub udo. Wstrzyknięć nie należy podawać w miejsca objęte czynną chorobą skóry lub urazami, takimi jak oparzenia słoneczne, wysypki skórne, zapalenie lub zakażenia skóry.

Każdą dawkę wielkości 284 mg podaje się przy użyciu jednorazowej ampulko-strzykawki. Każda ampulko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Inklisiran jest przeznaczony do podawania przez osobę z fachowego personelu medycznego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hemodializa

Nie badano wpływu hemodializy na farmakokinetykę inklisiranu. Ponieważ inklisiran jest wydalany przez nerki, nie należy wykonywać hemodializy przez co najmniej 72 godziny po podaniu dawki inklisiranu.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inklisiran nie jest substratem dla transporterów często stosowanych leków i chociaż nie przeprowadzono badań w warunkach *in vitro*, nie należy oczekiwać, by inklisiran był substratem dla enzymów cytochromu P450. Inklisiran nie jest inhibitorem lub induktorem enzymów cytochromu P450 lub transporterów często stosowanych leków. Z tego względu nie należy oczekiwać, by inklisiran wchodził w klinicznie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi. Ograniczone dane, które są dostępne wskazują, że nie należy oczekiwać klinicznie znaczących interakcji z atorwastatyną, rozuwastatyną lub innymi statynami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania inklisiranu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania inklisiranu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy inklisiran przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie inklisiranu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie inklisiranu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Dane dotyczące wpływu inklisiranu na płodność ludzi nie są dostępne. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leqvio nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Jedynymi działaniami niepożądanymi związanymi z inklisiranem były działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (8,2%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów (Tabela 1). Kategorie częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych inklisiranem

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Kategoria częstości |
|---|---|---------------------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia leku ¹ | Często |
| ¹ Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych” | | |

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia leku

W badaniach rejestracyjnych działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia leku wystąpiły odpowiednio u 8,2% i 1,8% pacjentów otrzymujących inklisiran i placebo. Odsetek pacjentów w każdej grupie, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia leku wyniósł odpowiednio 0,2% i 0,0%. Wszystkie te działania niepożądane miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, były przemijające i ustąpiły bez następstw. Najczęstszymi działaniami niepożdanymi w miejscu wstrzyknięcia leku u pacjentów leczonych inklisiranem były: reakcja w miejscu wstrzyknięcia (3,1%), ból w miejscu wstrzyknięcia (2,2%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (1,6%) i wysypka w miejscu wstrzyknięcia (0,7%).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 1 833 pacjentów leczonych inklisiranem w badaniach rejestracyjnych 981 (54%) stanowiły osoby w wieku 65 lat i starsze, natomiast 239 (13%) stanowiły osoby w wieku 75 lat i starsze. Nie obserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi.

Immunogenność

W badaniach rejestracyjnych u 1 830 pacjentów przeprowadzono testy na obecność przeciwciał przeciwekowych. Potwierdzony wynik dodatni stwierdzono u 1,8% (33/1 830) pacjentów przed podaniem leku oraz u 4,9% (90/1 830) pacjentów podczas 18-miesięcznego okresu leczenia inklisiranem. Nie obserwowano klinicznie znamienych różnic w profilach skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania lub właściwości farmakodynamicznych inklisiranu u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko inklisiranowi.

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych III fazy obserwowano częstsze zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy mieszczące się w przedziale od >1x górna granica normy (GGN) do ≤3x GGN u pacjentów leczonych inklisiranem (AlAT: 19,7% i AspAT: 17,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (AlAT: 13,6% i AspAT: 11,1%). Te zwiększenia nie postępowały do wartości przekraczających klinicznie znaczącą wartość progową wynoszącą 3x GGN, były bezobjawowe i nie wiązały się z występowaniem działań niepożądanych lub innych dowodów świadczących o zaburzeniach czynności wątroby.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano klinicznie znaczących działań niepożądanych u zdrowych ochotników, którzy otrzymali inklisiran w dawkach stanowiących maksymalnie trzykrotność dawki terapeutycznej. Specyficzne leczenie przedawkowania inklisiranu nie jest dostępne. W przypadku przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zastosować środki podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX16

Mechanizm działania

Inklisiran jest dwuniciowym, małym interferującym kwasem rybonukleinowym (ang. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA) zmniejszającym stężenie cholesterolu, sprzężonym na nici kodującej z trójantenową N-acetylogalaktozaminą (ang. *N-acetylgalactosamine*, GalNAc), co ma ułatwić jego wychwyty przez hepatocyty. W hepatocytach inklisiran wykorzystuje mechanizm interferencji RNA i ukierunkowuje katalityczny rozkład mRNA na konwertazę proproteinową subtylizyny/keksyny typu 9. Takie działanie zwiększa recykling i ekspresję receptorów LDL-C na powierzchni hepatocytów, co nasila wychwyty LDL-C i zmniejsza stężenia LDL-C w krążeniu.

Działanie farmakodynamiczne

Po pojedynczym podaniu podskórnym 284 mg inklisiranu zmniejszenie stężenia LDL-C było widoczne w ciągu 14 dni od podania dawki. Średnie zmniejszenie stężenia LDL-C o 49-51% było obserwowane po 30 do 60 dniach od podania dawki. W 180. dniu leczenia stężenie LDL-C było nadal zmniejszone o około 53%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

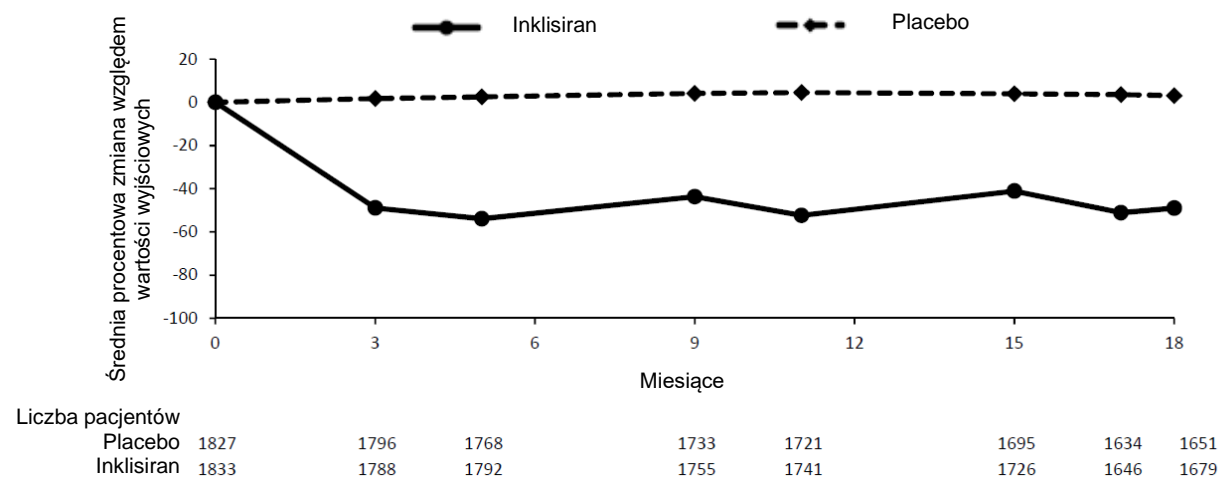
W badaniach klinicznych i niektórych publikacjach dawka 284 mg inklisiranu jest równoważna dawce 300 mg soli sodowej inklisiranu i ta nazwa jest w nich używana.

Skuteczność inklisiranu oceniano w trzech badaniach III fazy u pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) (chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń mózgowych lub chorobą tętnic obwodowych), ekwiwalentami ryzyka ASCVD (cukrzycą typu 2, hipercholesterolemią rodzinną lub 10-letnim ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w skali Framinghama lub skali równoważnej wynoszącym 20% lub więcej) i (lub) hipercholesterolemią rodzinną (ang. *familial hypercholesterolaemia*, FH). Pacjenci przyjmowali maksymalną tolerowaną dawkę statyny z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów lub bez takich leków, i wymagali dodatkowego zmniejszenia stężenia LDL-C (pacjenci niemogący osiągnąć ustalonych dla nich celów leczenia). Około 17% pacjentów nie tolerowało leczenia statynami. Pacjentom podawano podskórne wstrzyknięcia dawki 284 mg inklisiranu lub placebo w dniu 1., w dniu 90., w dniu 270. i w dniu 450. Pacjentów objęto obserwacją do dnia 540.

Wpływ inklisiranu na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie został jeszcze określony.

W zbiorczej analizie badań III fazy inklisiran podawany podskórnie zmniejszał stężenie LDL-C o 50% do 55% już w dniu 90. (Rycina 1), a stan ten utrzymywał się podczas długotrwałego leczenia. Maksymalne zmniejszenie stężenia LDL-C uzyskiwano w dniu 150. po drugim podaniu leku. Niewielkie, ale statystycznie znamienne zwiększenie redukcji LDL-C do 65% wiązało się z mniejszym wyjściowym stężeniem LDL-C (w przybliżeniu <2 mmol/l [77 mg/dl]), większymi wyjściowymi stężeniami PCSK9 oraz większymi dawkami i większą intensywnością leczenia statyną.

Rycina 1 Średnia procentowa zmiana względem wyjściowego stężenia LDL-C u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią leczonych inklisiranem w porównaniu z placebo (analiza zbiorcza)



ASCVD i ekwiwalenty ryzyka ASCVD

Przeprowadzono dwa badania z udziałem pacjentów z ASCVD i ekwiwalentami ryzyka ASCVD (badania ORION-10 i ORION-11). Pacjenci przyjmowali maksymalną tolerowaną dawkę statyny z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów lub bez takich leków, na przykład z ezetymibem i wymagali dodatkowego zmniejszenia stężenia LDL-C. Ponieważ należy spodziewać się, że zmniejszenie stężenia LDL-C spowoduje poprawę wyników leczenia w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych, równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w każdym badaniu były: procentowa zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510. w porównaniu z placebo oraz procentowa zmiana stężenia LDL-C skorygowana z uwzględnieniem czasu od wartości wyjściowej po dniu 90 i do dnia 540. w celu oszacowania łącznego wpływu na stężenie LDL-C w czasie.

Badanie ORION-10 było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, 18-miesięcznym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 1 561 pacjentów z ASCVD.

Średni wiek pacjentów w chwili przystąpienia do badania wynosił 66 lat (zakres: 35 do 90 lat), 60% stanowiły osoby w wieku ≥ 65 lat, 31% stanowiły kobiety, 86% pacjentów było rasy białej, 13% pacjentów było rasy czarnej, 1% pacjentów stanowiły osoby rasy żółtej, 14% pacjentów było pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego. Średnie wyjściowe stężenie LDL C wyniosło 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Sześćdziesiąt dziewięć procent (69%) pacjentów przyjmowało statyny w leczeniu o dużej intensywności, 19% pacjentów przyjmowało statyny w ramach leczenia o średniej intensywności, 1% pacjentów przyjmował statyny z małą intensywnością leczenia, a 11% pacjentów nie przyjmowało statyn. Najczęściej podawanymi statynami była atorwastatyna i rozuwastatyna.

Inklisiran powodował znamiennej redukcję o 52% w odniesieniu do średniej procentowej zmiany stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510. w porównaniu z placebo (95% CI: -56%, -49%; $p < 0,0001$) (Tabela 2).

Inklisiran również powodował znaczącą redukcję o 54% w odniesieniu do procentowej zmiany stężenia LDL-C skorygowanej o czas, od wartości wyjściowych po dniu 90. i do dnia 540. w porównaniu z placebo (95% CI: -56%, -51%; $p < 0,0001$). Więcej wyników, patrz Tabela 2.

Tabela 2 Średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych i różnica względem placebo w parametrach lipidowych w dniu 510. w badaniu ORION-10

| Grupa terapeutyczna | LDL-C | Cholesterol całkowity | Cholesterol nie-HDL-C | Apo-B | Lp(a)* |
|--|----------------|-----------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| Średnia wartość wyjściowa w mg/dl** | 105 | 181 | 134 | 94 | 122 |
| Dzień 510. (średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych) | | | | | |
| Placebo (n=780) | 1 | 0 | 0 | -2 | 4 |
| Inklisiran (n=781) | -51 | -34 | -47 | -45 | -22 |
| Różnica względem placebo (średnia LS) (95% CI) | -52 (-56, -49) | -33 (-35, -31) | -47 (-50, -44) | -43 (-46, -41) | -26 (-29, -22) |
| *W dniu 540.; mediana procentowej zmiany wartości Lp(a) | | | | | |
| **Średnia wartość wyjściowa w nmol/l w przypadku Lp(a) | | | | | |

W dniu 510. docelową wartość LDL-C wynoszącą $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) osiągnięto u 84% pacjentów z ASCVD leczonych inklisiranem w porównaniu z 18% pacjentów otrzymujących placebo.

Konsekwentne i statystycznie znaczne ($p < 0,0001$) redukcje w odniesieniu do procentowej zmiany stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510. oraz skorygowanej o czas procentowej zmiany stężenia LDL-C od wartości wyjściowej po dniu 90. i do dnia 540. były obserwowane we wszystkich podgrupach niezależnie od wyjściowych danych demograficznych, wyjściowej charakterystyki choroby (w tym płci, wieku, wskaźnika masy ciała, rasy i wyjściowego stosowania statyn), chorób współistniejących i regionu geograficznego.

Badanie ORION-11 było międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, 18-miesięcznym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym ocenie poddano 1 617 pacjentów z ASCVD lub ekwiwalentami ryzyka ASCVD. Ponad 75% pacjentów otrzymywało statyny w ramach podstawowego leczenia o dużej intensywności, 87% pacjentów miało ASCVD, a u 13% występował ekwiwalent ryzyka ASCVD.

Średni wiek pacjentów w chwili przystąpienia do badania wynosił 65 lat (zakres: 20 do 88 lat), 55% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, 28% pacjentów stanowiły kobiety, 98% pacjentów było rasy białej, 1% pacjentów stanowiły osoby rasy czarnej, 1% pacjentów stanowiły osoby rasy żółtej i 1% pacjentów to osoby pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego. Średnie wyjściowe stężenie LDL-C wyniosło 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Siedemdziesiąt osiem procent (78%) pacjentów przyjmowało statyny w leczeniu o dużej intensywności, 16% przyjmowało statyny w leczeniu o średniej intensywności, 0,4% przyjmowało statyny w leczeniu o małej intensywności, a 5% pacjentów nie było leczonych statynami. Najczęściej podawanymi statynami była atorwastatyna i rozuwastatyna.

Inklisiran powodował znaczącą redukcję o 50% w odniesieniu do średniej procentowej zmiany stężenia LDL-C od wartości wyjściowych do dnia 510. w porównaniu z placebo (95% CI: -53%, -47%; $p < 0,0001$) (Tabela 3).

Inklisiran również powodował znaczącą redukcję o 49% w odniesieniu do procentowej zmiany stężenia LDL-C skorygowanej o czas od wartości wyjściowych po dniu 90. i do dnia 540. w porównaniu z placebo (95% CI: -52%, -47%; $p < 0,0001$). Więcej wyników, patrz Tabela 3.

Tabela 3 Średnia procentowa zmiana od wartości wyjściowych i różnica względem placebo w parametrach lipidowych w dniu 510. w badaniu ORION-11

| Grupa terapeutyczna | LDL-C | Cholesterol całkowity | Cholesterol nie-HDL-C | Apo-B | Lp(a)* |
|--|----------------|-----------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| Średnia wartość wyjściowa w mg/dl** | 105 | 185 | 136 | 96 | 107 |
| Dzień 510. (średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych) | | | | | |
| Placebo (n=807) | 4 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Inklisiran (n=810) | -46 | -28 | -41 | -38 | -19 |
| Różnica względem placebo (średnia LS) (95% CI) | -50 (-53, -47) | -30 (-32, -28) | -43 (-46, -41) | -39 (-41, -37) | -19 (-21, -16) |
| *W dniu 540.; mediana procentowej zmiany wartości Lp(a) | | | | | |
| **Średnia wartość wyjściowa w nmol/l w przypadku Lp(a) | | | | | |

W dniu 510. docelową wartość LDL-C wynoszącą <1,8 mmol/l (70 mg/dl) osiągnięto u 82% pacjentów z ASCVD leczonych inklisiranem w porównaniu z 16% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów z ekwiwalentem ryzyka ASCVD docelową wartość LDL-C wynoszącą <2,6 mmol/l (100 mg/dl) osiągnięto u 78% pacjentów leczonych inklisiranem w porównaniu z 31% pacjentów otrzymujących placebo.

Konsekwentną i statystycznie znamiennej ($p < 0,05$) procentową zmianę stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510. oraz skorygowaną o czas procentową zmianę stężenia LDL-C od wartości wyjściowej po dniu 90. i do dnia 540. obserwowano we wszystkich podgrupach niezależnie od wyjściowych danych demograficznych, wyjściowej charakterystyki choroby (w tym płci, wieku, wskaźnika masy ciała, rasy i wyjściowego stosowania statyn), chorób współistniejących i regionu geograficznego.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Badanie ORION-9 było międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, 18-miesięcznym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 482 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH). Wszyscy pacjenci przyjmowali maksymalne tolerowane dawki statyn z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów lub bez takich leków, na przykład z ezetymibem, i wymagali dodatkowego zmniejszenia stężenia LDL-C. Rozpoznanie HeFH ustalono na podstawie genotypowania lub w oparciu o kryteria kliniczne („pewne rozpoznanie FH” według kryteriów Simon Broome lub kryteriów WHO/Dutch Lipid Network).

Równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: procentowa zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowych do dnia 510. w porównaniu z placebo i procentowa zmiana stężenia LDL-C skorygowana o czas, od wartości wyjściowych po dniu 90. i do dnia 540. w celu oszacowania łącznego wpływu na LDL-C w czasie. Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych należały: bezwzględna zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowych do dnia 510., bezwzględna zmiana stężenia LDL-C skorygowana o czas od wartości wyjściowych po dniu 90. i do dnia 540. oraz procentowa zmiana od wartości wyjściowych do dnia 510. w stężeniu PCSK9, cholesterolu całkowitego, Apo-B i cholesterolu nie-HDL-C. Do dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych należały: indywidualna odpowiedź na leczenie inklisiranem oraz odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowite docelowe wartości lipidów określone dla ich poziomu ryzyka ASCVD.

Średni wiek pacjentów w chwili przystąpienia do badania wynosił 55 lat (zakres: 21 do 80 lat), 22% stanowiły osoby w wieku ≥ 65 lat, 53% stanowiły kobiety, 94% pacjentów było rasy białej, 3% pacjentów było rasy czarnej, 3% pacjentów stanowiły osoby rasy żółtej, a 3% pacjentów było pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego. Średnie wyjściowe stężenie LDL-C wyniosło 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Siedemdziesiąt cztery procent (74%) pacjentów przyjmowało statyny w leczeniu o dużej intensywności, 15% pacjentów przyjmowało statyny w ramach leczenia o średniej intensywności, a 10% pacjentów nie przyjmowało statyn. Pięćdziesiąt dwa procent (52%) pacjentów było leczonych ezetymibem. Najczęściej podawanymi statynami była atorwastatyna i rozuwastatyna.

Inklisiran powodował znaczącą redukcję o 48% w odniesieniu do średniej procentowej zmiany stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510. w porównaniu z placebo (95% CI: -54%, -42%; $p < 0,0001$) (Tabela 4).

Inklisiran również powodował znaczącą redukcję o 44% w odniesieniu do procentowej zmiany stężenia LDL-C skorygowanej o czas, od wartości wyjściowych po dniu 90. i do dnia 540. w porównaniu z placebo (95% CI: -48%, -40%; $p < 0,0001$). Więcej wyników, patrz Tabela 4.

Tabela 4 Średnia procentowa zmiana od wartości wyjściowych i różnica względem placebo dotycząca parametrów lipidowych w dniu 510. w badaniu ORION-9

| Grupa terapeutyczna | LDL-C | Cholesterol całkowity | Cholesterol nie-HDL-C | Apo-B | Lp(a)* |
|--|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Średnia wartość wyjściowa w mg/dl** | 153 | 231 | 180 | 124 | 121 |
| Dzień 510. (średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych) | | | | | |
| Placebo (n=240) | 8 | 7 | 7 | 3 | 4 |
| Inklisiran (n=242) | -40 | -25 | -35 | -33 | -13 |
| Różnica względem placebo (średnia LS) (95% CI) | -48 (-54, -42) | -32 (-36, -28) | -42 (-47, -37) | -36 (-40, -32) | -17 (-22, -12) |
| *W dniu 540.; mediana procentowej zmiany wartości Lp(a) | | | | | |
| **Średnia wartość wyjściowa w nmol/l w przypadku Lp(a) | | | | | |

W dniu 510. docelową wartość LDL-C wynoszącą $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) osiągnięto u 52,5% pacjentów z ASCVD leczonych inklisiranem w porównaniu z 1,4% pacjentów z ASCVD otrzymujących placebo, natomiast w grupie pacjentów z ekwiwalentem ryzyka ASCVD docelową wartość LDL-C wynoszącą $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) osiągnięto u 66,9% pacjentów leczonych inklisiranem w porównaniu z 8,9% pacjentów otrzymujących placebo.

Konsekwentną i statystycznie znaczącą ($p < 0,05$) procentową zmianę stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510. oraz skorygowaną o czas procentową zmianę stężenia LDL-C od wartości wyjściowej po dniu 90. i do dnia 540. obserwowano we wszystkich podgrupach niezależnie od wyjściowych danych demograficznych, wyjściowej charakterystyki choroby (w tym płci, wieku, wskaźnika masy ciała, rasy i wyjściowego stosowania statyn), chorób współistniejących i regionu geograficznego.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań inklisiranu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po pojedynczym podaniu podskórnym AUC inklisiranu zwiększało się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 24 mg do 756 mg. Podczas zaleconego schematu podawania dawki 284 mg stężenie w osoczu osiągnęło wartość maksymalną po około 4 godzinach od podania dawki, przy średniej wartości C_{max} wynoszącej 509 ng/ml. Stężenia osiągały niewykrywalne wartości w ciągu 48 godzin od podania dawki. Średnia wielkość pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu na podstawie dawkowania ekstrapolowanego do nieskończoności wyniosła 7980 ng*h/ml. Parametry farmakokinetyczne po wielokrotnym podskórnym podaniu inklisiranu były podobne jak po podaniu pojedynczej dawki.

Dystrybucja

Inklisiran wiąże się z białkami w 87% w warunkach *in vitro*, przy stężeniach leku w osoczu osiąganych w warunkach klinicznych. Po pojedynczym podskórnym podaniu dawki 284 mg inklisiranu zdrowym osobom dorosłym pozorna objętość dystrybucji wynosi około 500 litrów. Na podstawie danych nieklinicznych wykazano, że inklisiran podlega dużemu wychytowi do wątroby i charakteryzuje się dużą selektywnością dla wątroby, będącej narządem docelowym dla zmniejszenia stężenia cholesterolu.

Metabolizm

Inklisiran jest metabolizowany głównie przez nukleazy do krótszych nieaktywnych nukleotydów o różnej długości. Inklisiran nie jest substratem dla transporterów często stosowanych leków i chociaż nie przeprowadzono badań w warunkach *in vitro*, nie należy oczekiwać, by inklisiran był substratem dla enzymów cytochromu P450.

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji inklisiranu wynosi około 9 godzin i nie dochodzi do kumulacji leku po wielokrotnym podaniu. Szesnaście procent (16%) inklisiranu jest usuwane przez nerki.

Liniowość lub nielineowość

W badaniu klinicznym I fazy zwiększenie ekspozycji na inklisiran będące w przybliżeniu proporcjonalne do dawki obserwowano po podaniu podskórnych dawek inklisiranu z przedziału od 24 mg do 756 mg. Nie obserwowano kumulacji ani zmian zależnych od czasu po wielokrotnym podskórnym podaniu dawek inklisiranu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym I fazy obserwowano rozbieżność pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi inklisiranu a działaniami farmakodynamicznymi na LDL-C. Selektywne dostarczenie inklisiranu do hepatocytów, gdzie następuje jego włączenie w indukowany RNA kompleks wyciszający (ang. *RNA-induced silencing complex*, RISC), powoduje długotrwałe działanie, wykraczające poza działanie przewidywane w oparciu o okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynoszący 9 godzin. Maksymalny wpływ na zmniejszenie stężenia LDL-C obserwowano po podaniu dawki 284 mg, przy czym większe dawki nie zwiększały działania leku.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Analiza danych farmakokinetycznych pochodzących z badania poświęconego zaburzeniom czynności nerek wykazała około 2,3-, 2,0 i 3,3-krotne zwiększenie C_{max} inklisiranu oraz około 1,6, 1,8 i 2,3-krotne zwiększenie AUC inklisiranu u pacjentów odpowiednio z łagodnymi (klirens kreatyniny [CrCL] od 60 ml/min do 89 ml/min), umiarkowanymi (CrCL od 30 ml/min do 59 ml/min) i ciężkimi (CrCL od 15 ml/min do 29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Pomimo większej przejściowej ekspozycji w osoczu występującej w ciągu 48 godzin zmniejszenie stężenia LDL-C było podobne we wszystkich grupach o różnej czynności nerek. Na podstawie modelowania farmakodynamiki populacyjnej stwierdzono brak zaleceń dostosowania dawki u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Ocena właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych i bezpieczeństwa stosowania wskazuje na brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano wpływu hemodializy na farmakokinetykę inklisiranu. Zważywszy, że inklisiran jest wydalany przez nerki, hemodializy nie należy wykonywać w ciągu co najmniej 72 godzin po podaniu dawki produktu leczniczego Leqvio.

Zaburzenia czynności wątroby

Analiza danych farmakokinetycznych pochodzących z badania poświęconego zaburzeniom czynności wątroby wykazała około 1,1- i 2,1-krotne zwiększenie C_{max} inklisiranu oraz około 1,3- i 2,0-krotne zwiększenie AUC inklisiranu odpowiednio u pacjentów z łagodnymi (klasy A w skali Child-Pugh) i umiarkowanymi (klasy B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Pomimo większej przejściowej ekspozycji na inklisiran w osoczu zmniejszenie stężenia LDL-C było podobne w grupach pacjentów otrzymujących inklisiran z prawidłową czynnością wątroby i z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wyjściowe stężenia PCSK9 były znacznie mniejsze, a zmniejszenie stężenia LDL-C było mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasy A i B według Child-Pugh). Produkt leczniczy Leqvio nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C według Child-Pugh).

Inne szczególne populacje pacjentów

Przeprowadzono analizę farmakodynamiki populacyjnej obejmującą dane pochodzące od 4 328 pacjentów. Nie stwierdzono by wiek, masa ciała, płeć, rasa i klirens kreatyniny miały istotny wpływ na farmakodynamikę inklisiranu. Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z powodu tych parametrów demograficznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych na szczurach i małpach największe stężenie bez obserwowanych działań niepożądanych (ang. *no observed adverse effect levels*, NOAEL) zostało określone na poziomie największej dawki podawanej podskórną, która skutkowałą ekspozycją znacznie przekraczającą maksymalną ekspozycję u ludzi. Obserwacje mikroskopowe prowadzone w ramach badań toksykologicznych obejmowały wakuolizację w hepatocytach szczurów i makrofagach węzłów chłonnych małp oraz obecność ziarnistości granulocytów zasadochłonnych w hepatocytach małp oraz w nerkach szczurów i małp. Te obserwacje nie były związane ze zmianami w klinicznych parametrach laboratoryjnych i nie uważa się ich za działania niepożądane.

Inklsiran nie miał działania rakotwórczego u szczurów Sprague-Dawley lub u myszy TgRasH2, którym inklsiran podawano w dawkach wyraźnie większych niż dawki kliniczne.

Nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego ani klastogennego inklsiranu w szeregu testów obejmujących bakteryjny test mutagenności, badanie aberracji chromosomalnych *in vitro* w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz w teście mikrojądrowym szpiku kostnego szczurów *in vivo*.

Badania wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach i królikach nie ujawniły dowodów na szkodliwe działanie na płód spowodowane inklisiraniem podawanym w największych dawkach, skutkujących ekspozycją znacznie przewyższającą maksymalną ekspozycję u ludzi.

Inklisiran nie miał wpływu na płodność lub zdolność reprodukcyjną samców szczura oraz samic szczura, którym podawano inklisiran w okresie poprzedzającym ciążę i podczas ciąży. Podane dawki wiązały się z AUC wielokrotnie przewyższającą ekspozycję u ludzi po podaniu dawek klinicznych.

Inklisiran był wykrywany w mleku karmiących szczurów; brak jednak dowodów na występowanie ogólnoustrojowego wchłaniania leku u nowonarodzonego potomstwa szczurów karmionego piersią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Stężony kwas fosforowy (w celu dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka

1,5 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) wyposażonej w tłok z zatyczką (z gumy bromobutylowej pokrytej warstwą fluorotec), igłę i sztywną osłonę igły.

Opakowanie zawiera jedną ampułko-strzykawkę.

Ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

1,5 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) wyposażonej w tłok z zatyczką (z gumy bromobutylowej pokrytej warstwą fluorotec), igłę i sztywną osłonę igły, z osłoną zabezpieczającą igłę.

Opakowanie zawiera jedną ampułko-strzykawkę z osłoną zabezpieczającą igłę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy Leqvio należy dokładnie obejrzeć przed podaniem. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego i nie powinien zawierać cząstek. Jeśli roztwór zawiera widoczne cząstki nie powinien być użyty.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

9 grudnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norymberga
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ OSŁONY ZABEZPIECZAJĄCEJ IGLĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
inklisiran

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera inklisiran sodu w ilości odpowiadającej 284 mg inklisiranu w 1,5 ml roztworu.
Każdy ml zawiera inklisiran sodu w ilości odpowiadającej 189 mg inklisiranu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: wodę do wstrzykiwań, wodorotlenek sodu i stężony kwas fosforowy. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1494/001 1 ampułko-strzykawka

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FOLIA BLISTRA AMPUŁKO-STRZYKAWKI BEZ OSŁONY ZABEZPIECZAJĄCEJ IGŁĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
inklisiran
Podanie podskórne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ Z OSŁONĄ ZABEZPIECZAJĄCĄ IGLĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
inklisiran

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera inklisiran sodu w ilości odpowiadającej 284 mg inklisiranu w 1,5 ml roztworu.
Każdy ml zawiera inklisiran sodu w ilości odpowiadającej 189 mg inklisiranu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: wodę do wstrzykiwań, wodorotlenek sodu i stężony kwas fosforowy. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1494/002 1 ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FOLIA BLISTRA AMPUŁKO-STRZYKAWKI Z OSŁONĄ ZABEZPIECZAJĄCĄ IGLĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
inklisiran
Podanie podskórne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

1 ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Leqvio 284 mg płyn do wstrzykiwań
inklisiran
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce inklisiran

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem tego leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Leqvio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Leqvio
3. Jak lek Leqvio jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Leqvio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Leqvio i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Leqvio i jak działa

Leqvio zawiera substancję czynną o nazwie inkalisiran. Inkalisiran zmniejsza stężenie cholesterolu LDL („złego” cholesterolu), który może powodować problemy dotyczące serca i krążenia krwi, gdy jego stężenie jest zwiększone.

Działanie inkalisiranu polega na ingerowaniu w RNA (materiał genetyczny znajdujący się w komórkach ciała) w celu ograniczenia wytwarzania białka o nazwie PCSK9. Białko to może zwiększać stężenie cholesterolu LDL, a zapobieganie wytwarzania tego białka pomaga obniżyć stężenie cholesterolu u pacjenta.

W jakim celu stosuje się lek Leqvio

Lek Leqvio jest stosowany dodatkowo do diety obniżającej stężenie cholesterolu u osób dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi (pierwotną hipercholesterolemią, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową lub dyslipidemią mieszaną).

Lek Leqvio jest podawany:

- razem ze statyną (rodzajem leku stosowanego w leczeniu dużego stężenia cholesterolu), niekiedy w skojarzeniu z innym leczeniem obniżającym stężenie cholesterolu, jeśli maksymalna dawka statyny nie jest wystarczająco skuteczna lub
- jako jedyny lek lub jednocześnie z innymi lekami obniżającymi stężenie cholesterolu, gdy działanie statyn nie jest skuteczne lub gdy statyny nie mogą być stosowane.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Leqvio

Leku Leqvio nie wolno podawać:

- jeśli pacjent ma uczulenie na inkalisiran lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Leqvio należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent jest dializowany
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma doświadczenia ze stosowaniem tego leku w tej grupie wiekowej.

Leqvio a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed otrzymaniem tego leku.

Należy unikać stosowania leku Leqvio podczas ciąży.

Nie wiadomo jeszcze, czy Leqvio przenika do mleka ludzkiego. Lekarz prowadzący pomoże pacjentce podjąć decyzję, czy kontynuować karmienie piersią, czy rozpocząć leczenie lekiem Leqvio. Lekarz uwzględni potencjalne korzyści z leczenia dla pacjentki w porównaniu z korzyściami zdrowotnymi i zagrożeniami związanymi z karmieniem piersią dla dziecka pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Leqvio na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Leqvio zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak lek Leqvio jest podawany

Zalecana dawka leku Leqvio to 284 mg podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne). Następną dawkę podaje się po 3 miesiącach, a kolejne dawki są podawane co 6 miesięcy.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Leqvio pacjent powinien być na diecie obniżającej stężenie cholesterolu i prawdopodobne jest także, że będzie przyjmował statynę. Należy pozostawać na diecie obniżającej stężenie cholesterolu i przyjmować statynę przez cały czas leczenia lekiem Leqvio.

Lek Leqvio jest przeznaczony do wstrzykiwania pod skórę brzucha; alternatywne miejsca podania to górną część ramienia lub udo. Lek Leqvio będzie podawany przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę (osobę z fachowego personelu medycznego).

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Leqvio

Ten lek będzie podawany przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę (osobę z fachowego personelu medycznego). Jest bardzo mało prawdopodobne, by pacjentowi podano zbyt dużą dawkę leku (przedawkowanie), jednak gdyby tak się stało, lekarz lub inna osoba z fachowego personelu medycznego będzie kontrolować stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych.

Pominięcie dawki leku Leqvio

Jeśli pacjent nie zgłosi się na wizytę, na której miał otrzymać wstrzyknięcie leku Leqvio, powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, aby umówić się na kolejne wstrzyknięcie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak ból, zaczerwienienie lub wysypka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Leqvio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku. Nie zamrażać.

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka obejrzą lek i wyrzucą go, jeśli będzie zawierał cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka wyrzucą leki, które nie są już używane. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Leqvio

- Substancją czynną leku jest inkisiran. Każda ampułko-strzykawka zawiera inkisiran sodu w ilości odpowiadającej 284 mg inkisiranu w 1,5 ml roztworu. Każdy ml zawiera inkisiran sodu w ilości odpowiadającej 189 mg inkisiranu.
- Pozostałe składniki to: woda do wstrzykiwań, wodorotlenek sodu (patrz punkt 2 „Leqvio zawiera sól”) i stężony kwas fosforowy.

Jak wygląda lek Leqvio i co zawiera opakowanie

Leqvio to przezroczysty roztwór w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego, zasadniczo niezawierający cząstek.

Każde opakowanie zawiera jedną ampułko-strzykawkę przeznaczoną do jednorazowego użycia.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norymberga
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce inklisiran

Osoby z fachowego personelu medycznego powinny zapoznać się z pełną informacją o leku podaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wskazanie (patrz punkt 4.1 ChPL)

Produkt leczniczy Leqvio jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub
- samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Dawkowanie (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zalecana dawka to 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawana: po raz pierwszy, następnie po 3 miesiącach, a potem co 6 miesięcy.

Dawki pominięte

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inklisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem leczenia pacjenta.

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie dłuższym niż 3 miesiące, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania – inklisiran należy podać po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

Zmiana leczenia z przeciwciał monoklonalnych przeciwko PCSK9

Inklisiran może być podany bezpośrednio po przyjęciu ostatniej dawki przeciwciała monoklonalnego przeciwko PCSK9. Aby utrzymać obniżone wartości LDL-C, zaleca się podanie inklisiranu w ciągu 2 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki przeciwciała monoklonalnego przeciwko PCSK9.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (wiek ≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasy A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasy B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh). Inklisiran należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bądź u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Doświadczenie ze stosowaniem inklisiranu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. U tych pacjentów inklisiran należy stosować ostrożnie. Środki ostrożności, jakie należy zachować w przypadku hemodializy, patrz punkt 4.4 ChPL.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności inklisiranu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania (patrz punkt 4.2 ChPL)

Podanie podskórne.

Inklisiran jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch; alternatywne miejsca wstrzyknięcia to górna część ramienia lub udo. Wstrzyknięć nie należy podawać w miejsca objęte czynną chorobą skóry lub urazami, takimi jak oparzenia słoneczne, wysypki skórne, zapalenie lub zakażenia skóry.

Każdą dawkę 284 mg podaje się przy użyciu jednorazowej ampułko-strzykawkę. Każda ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Inklisiran jest przeznaczony do podawania przez osobę z fachowego personelu medycznego.

Przeciwwskazania (patrz punkt 4.3 ChPL)

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności (patrz punkt 4.4 ChPL)

Hemodializa

Nie badano wpływu hemodializy na farmakokinetykę inklisiranu. Ponieważ inklisiran jest wydalany przez nerki, nie należy wykonywać hemodializy przez co najmniej 72 godziny po podaniu dawki inklisiranu.

Przechowywanie (patrz punkt 6.4 ChPL)

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie zamrażać.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Ampulko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę
inklisiran

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem tego leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Leqvio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Leqvio
3. Jak lek Leqvio jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Leqvio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Leqvio i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Leqvio i jak działa

Leqvio zawiera substancję czynną o nazwie inkalisiran. Inkalisiran zmniejsza stężenie cholesterolu LDL („złego” cholesterolu), który może powodować problemy dotyczące serca i krążenia krwi, gdy jego stężenie jest zwiększone.

Działanie inkalisiranu polega na ingerowaniu w RNA (materiał genetyczny znajdujący się w komórkach ciała) w celu ograniczenia wytwarzania białka o nazwie PCSK9. Białko to może zwiększać stężenie cholesterolu LDL, a zapobieganie wytwarzania tego białka pomaga obniżyć stężenie cholesterolu u pacjenta.

W jakim celu stosuje się lek Leqvio

Lek Leqvio jest stosowany dodatkowo do diety obniżającej stężenie cholesterolu u osób dorosłych z dużym stężeniem cholesterolu we krwi (pierwotną hipercholesterolemią, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową lub dyslipidemią mieszaną).

Lek Leqvio jest podawany:

- razem ze statyną (rodzajem leku stosowanego w leczeniu dużego stężenia cholesterolu), niekiedy w skojarzeniu z innym leczeniem obniżającym stężenie cholesterolu, jeśli maksymalna dawka statyny nie jest wystarczająco skuteczna lub
- jako jedyny lek lub jednocześnie z innymi lekami obniżającymi stężenie cholesterolu, gdy działanie statyn nie jest skuteczne lub gdy statyny nie mogą być stosowane.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Leqvio

Leku Leqvio nie wolno podawać:

- jeśli pacjent ma uczulenie na inkalisiran lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Leqvio należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent jest dializowany
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma doświadczenia ze stosowaniem tego leku w tej grupie wiekowej.

Leqvio a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed otrzymaniem tego leku.

Należy unikać stosowania leku Leqvio podczas ciąży.

Nie wiadomo jeszcze, czy Leqvio przenika do mleka ludzkiego. Lekarz prowadzący pomoże pacjentce podjąć decyzję, czy kontynuować karmienie piersią, czy rozpocząć leczenie lekiem Leqvio. Lekarz uwzględni potencjalne korzyści z leczenia dla pacjentki w porównaniu z korzyściami zdrowotnymi i zagrożeniami związanymi z karmieniem piersią dla dziecka pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Leqvio na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Leqvio zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak lek Leqvio jest podawany

Zalecana dawka leku Leqvio to 284 mg podawana we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne). Następną dawkę podaje się po 3 miesiącach, a kolejne dawki są podawane co 6 miesięcy.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Leqvio pacjent powinien być na diecie obniżającej stężenie cholesterolu i prawdopodobne jest także, że będzie przyjmował statynę. Należy pozostawać na diecie obniżającej stężenie cholesterolu i przyjmować statynę przez cały czas leczenia lekiem Leqvio.

Lek Leqvio jest przeznaczony do wstrzykiwania pod skórę brzucha; alternatywne miejsca podania to górną część ramienia lub udo. Lek Leqvio będzie podawany przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę (osobę z fachowego personelu medycznego).

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Leqvio

Ten lek będzie podawany przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę (osobę z fachowego personelu medycznego). Jest bardzo mało prawdopodobne, by pacjentowi podano zbyt dużą dawkę leku (przedawkowanie), jednak gdyby tak się stało, lekarz lub inna osoba z fachowego personelu medycznego będzie kontrolować stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych.

Pominięcie dawki leku Leqvio

Jeśli pacjent nie zgłosi się na wizytę, na której miał otrzymać wstrzyknięcie leku Leqvio, powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, aby umówić się na kolejne wstrzyknięcie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak ból, zaczerwienienie lub wysypka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Leqvio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku. Nie zamrażać.

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka obejrzą lek i wyrzucą go, jeśli będzie zawierał cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka wyrzucą leki, które nie są już używane. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Leqvio

- Substancją czynną leku jest inkisiran. Każda ampułko-strzykawka zawiera inkisiran sodu w ilości odpowiadającej 284 mg inkisiranu w 1,5 ml roztworu. Każdy ml zawiera inkisiran sodu w ilości odpowiadającej 189 mg inkisiranu.
- Pozostałe składniki to: woda do wstrzykiwań, wodorotlenek sodu (patrz punkt 2 „Leqvio zawiera sól”) i stężony kwas fosforowy.

Jak wygląda lek Leqvio i co zawiera opakowanie

Leqvio to przezroczysty roztwór w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego, zasadniczo niezawierający cząstek.

Każde opakowanie zawiera jedną ampułko-strzykawkę przeznaczoną do jednorazowego użycia z osłoną zabezpieczającą igłę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norymberga
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Ampulko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę
inklisiran

Osoby z fachowego personelu medycznego powinny zapoznać się z pełną informacją o leku podaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Wskazanie (patrz punkt 4.1 ChPL)

Produkt leczniczy Leqvio jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub
- samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Dawkowanie (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zalecana dawka to 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawana: po raz pierwszy, następnie po 3 miesiącach, a potem co 6 miesięcy.

Dawki pominięte

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inklisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem leczenia pacjenta.

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie dłuższym niż 3 miesiące, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania – inklisiran należy podać po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

Zmiana leczenia z przeciwciał monoklonalnych przeciwko PCSK9

Inklisiran może być podany bezpośrednio po przyjęciu ostatniej dawki przeciwciała monoklonalnego przeciwko PCSK9. Aby utrzymać obniżone wartości LDL-C, zaleca się podanie inklisiranu w ciągu 2 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki przeciwciała monoklonalnego przeciwko PCSK9.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (wiek ≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasy A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasy B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh). Inklisiran należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bądź u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Doświadczenie ze stosowaniem inklisiranu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. U tych pacjentów inklisiran należy stosować ostrożnie. Środki ostrożności, jakie należy zachować w przypadku hemodializy, patrz punkt 4.4 ChPL.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności inklisiranu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania (patrz punkt 4.2 ChPL)

Podanie podskórne.

Inklisiran jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch; alternatywne miejsca wstrzyknięcia to górna część ramienia lub udo. Wstrzyknięć nie należy podawać w miejsca objęte czynną chorobą skóry lub urazami, takimi jak oparzenia słoneczne, wysypki skórne, zapalenie lub zakażenia skóry.

Każdą dawkę 284 mg podaje się przy użyciu jednorazowej ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Inklisiran jest przeznaczony do podawania przez osobę z fachowego personelu medycznego.

Przeciwwskazania (patrz punkt 4.3 ChPL)

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności (patrz punkt 4.4 ChPL)

Hemodializa

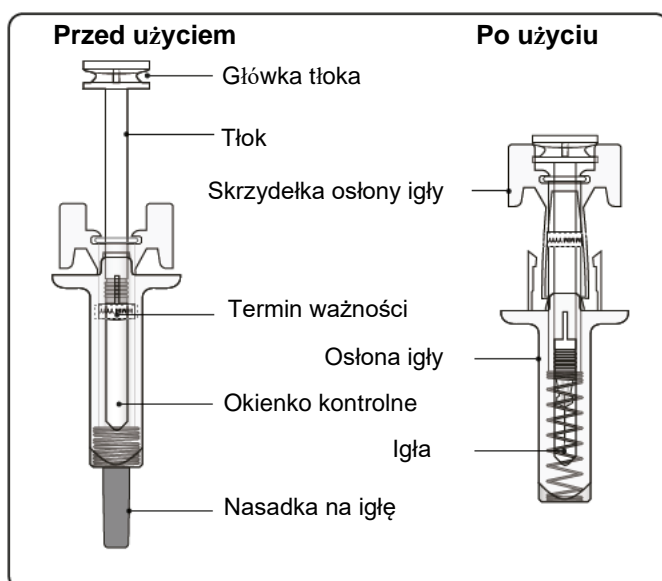
Nie badano wpływu hemodializy na farmakokinetykę inklisiranu. Ponieważ inklisiran jest wydalany przez nerki, nie należy wykonywać hemodializy przez co najmniej 72 godziny po podaniu dawki inklisiranu.

Przechowywanie (patrz punkt 6.4 ChPL)

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie zamrażać.

Instrukcja użycia ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę, zawierającej produkt leczniczy Leqvio

W tym punkcie podano informacje, jak wykonać wstrzyknięcie produktu leczniczego Leqvio.



Ważne informacje, z którymi należy się zapoznać przed wykonaniem wstrzyknięcia produktu leczniczego Leqvio

- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli którekolwiek z zabezpieczeń zewnętrznego pudełka tekturowego lub zabezpieczenie plastikowej tacki jest zerwane.
- **Nie** zdejmować nasadki z igły do chwili wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** używać, jeśli doszło do upuszczenia ampułko-strzykawki na twardą powierzchnię lub po zdjęciu nasadki z igły.
- **Nie** podejmować prób ponownego użycia lub rozebrania na części ampułko-strzykawki.
- Ampułko-strzykawka posiada osłonę zabezpieczającą igłę, która zostanie aktywowana w celu pokrycia igły po zakończeniu wstrzyknięcia. Osłona zabezpieczająca igłę pomoże zapobiec ukłuciu osób mających kontakt z ampułko-strzykawką po wykonaniu wstrzyknięcia.

Krok 1. Dokładnie obejrzeć ampułko-strzykawkę

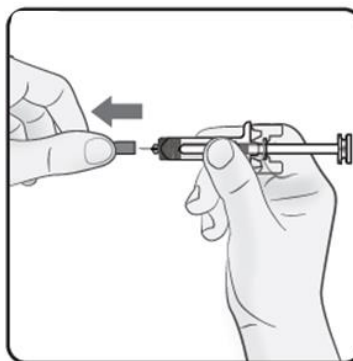
W płynie mogą być widoczne pęcherzyki powietrza, co jest zjawiskiem normalnym. **Nie** należy starać się usunąć powietrza z ampułko-strzykawki.

- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli wygląda na uszkodzoną lub jeśli doszło do wycieku jakiegokolwiek ilości roztworu z ampułko-strzykawki.

Krok 2. Zdjąć nasadkę z igły

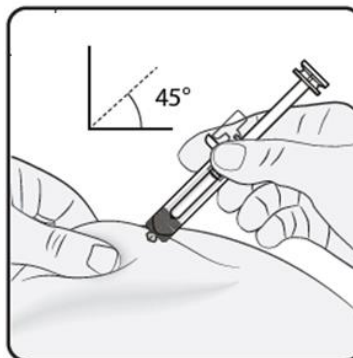
Mocno pociągnąć nasadkę, aby zdjąć ją z ampułko-strzykawki. Na końcówce igły może być widoczna kropla płynu. Jest to zjawisko normalne.

Nie nakładać ponownie nasadki na igłę. Nasadkę należy wyrzucić.



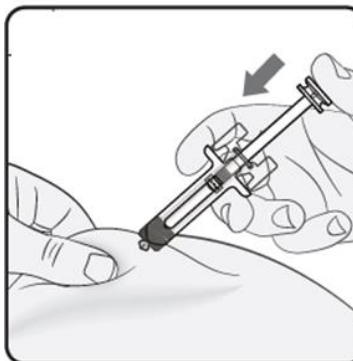
Krok 3. Wprowadzić igłę

Delikatnie ująć fałd skóry w miejscu wstrzyknięcia i utrzymywać go między palcami przez cały czas wykonywania wstrzyknięcia. Drugą ręką wprowadzić igłę w skórę pod kątem około 45 stopni, jak pokazano na rysunku.



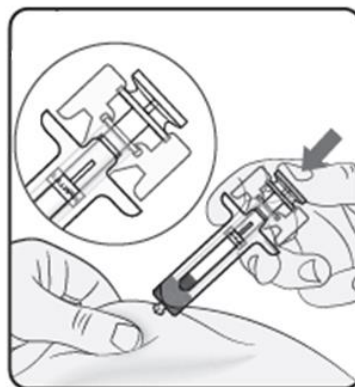
Krok 4. Rozpocząć wstrzyknięcie

Nadal trzymać fałd skóry między palcami. Powoli naciskać tłok **aż do samego końca**. Dzięki temu zostanie wstrzyknięta pełna dawka leku.



Krok 5. Zakończyć wstrzyknięcie

Upewnić się, że główka tłoka znajduje się pomiędzy skrzydełkami osłony igły, jak pokazano na rysunku. Ma to zapewnić aktywację osłony igły, która zakryje igłę po zakończeniu wstrzyknięcia.



Krok 6. Zwolnić tłok

Utrzymując ampulko-strzykawkę w miejscu wstrzyknięcia powoli zwolnić tłok do czasu przykrycia igły przez osłonę. Wyjąć ampulko-strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia.



Krok 7. Wyrzucić ampulko-strzykawkę

Wyrzucić ampulko-strzykawkę zgodnie z lokalnie obowiązującymi przepisami.