

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Leqvio 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži inklisirannatrij u količini koja odgovara 284 mg inklisirana u 1,5 ml otopine.

Jedan ml sadrži inklisirannatrij u količini koja odgovara 189 mg inklisirana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bistra, bezbojna do blijedožuta i u osnovi ne sadrži vidljive čestice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Leqvio je indiciran u odraslih s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotnom porodičnom i stečenom) ili miješanom dislipidemijom, kao dodatak dijeti:

- u kombinaciji sa statinom ili sa statinom s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL-kolesterola uz najveću podnošljivu dozu statina, ili
- sam ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne podnose statine ili kod kojih je liječenje statinima kontraindicirano.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 284 mg inklisirana primijenjenog u obliku jedne potkožne injekcije: na početku, ponovo nakon 3 mjeseca, a zatim svakih 6 mjeseci.

Propuštene doze

Ako je od propuštanja planirane doze prošlo manje od 3 mjeseca, inklisiran se treba primijeniti i doziranje nastaviti prema bolesnikovom prvobitnom rasporedu.

Ako je od propuštanja planirane doze prošlo više od 3 mjeseca, potrebno je započeti s novim rasporedom doziranja – inklisiran je potrebno primijeniti na njegovom početku, ponovo nakon 3 mjeseca, a zatim svakih 6 mjeseci.

Prijelaz u liječenju s monoklonskih protutijela koja su inhibitori PCSK9

Inklisiran se može primijeniti odmah nakon posljednje doze monoklonskog protutijela koje je inhibitor PCSK9. Da bi se održalo sniženje LDL-kolesterola, preporučuje se da se inklisiran primijeni u roku od 2 tjedna nakon posljednje doze monoklonskog protutijela koje je inhibitor PCSK9.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (u dobi ≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetre. Nema dostupnih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2). Inkisiran se mora koristiti oprezno u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega ili za bolesnike sa završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti dio 5.2). Iskustva s inkisiranom u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega su ograničena. Inkisiran se mora oprezno primjenjivati u ovih bolesnika. Vidjeti dio 4.4 za mjere opreza koje je potrebno poduzeti u slučaju hemodijalize.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost inkisirana u djece u mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Supkutano.

Inkisiran je namijenjen supkutanoj injekciji u abdomen; druga moguća mjesta primjene uključuju nadlakticu ili bedro. Injekcije se ne smiju primjenjivati u područja s aktivnom bolešću kože ili ozljedom kao što su opekotine od sunca, kožni osipi, upale ili kožne infekcije.

Jedna doza od 284 mg daje se primjenom jedne napunjene štrcaljke. Jedna napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Inkisiran primjenjuje zdravstveni radnik.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hemodijaliza

Učinak hemodijalize na farmakokinetiku inkisirana nije bio ispitivan. Budući da se inkisiran eliminira putem bubrega, hemodijaliza se ne smije provoditi najmanje 72 sata nakon doziranja inkisirana.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inkisiran nije supstrat za uobičajene prijenosnike lijekova te se, iako *in vitro* ispitivanja nisu provedena, ne očekuje da je supstrat citokroma P450. Inkisiran nije inhibitor ili induktor enzima citokroma P450 ili uobičajenih prijenosnika lijekova. Stoga se ne očekuje da će inkisiran imati klinički značajne interakcije s drugim lijekovima. Na temelju ograničenih dostupnih podataka ne očekuju se klinički relevantne interakcije s atorvastatinom, rosuvastatinom ili drugim statinima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni inkisirana u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu inkisirana tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se inkisiran u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podatci u životinja pokazuju da se inkisiran izlučuje u majčino mlijeko (za detalje vidjeti 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja inkisiranom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku inkisirana na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Leqvio ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Jedine nuspojave povezane s inkisiranom bile su nuspojave na mjestu primjene injekcije (8,2%).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava (Tablica 1). Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih inkisiranom

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nuspojave na mjestu primjene ¹	Često
¹ Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“		

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave na mjestu primjene

Nuspojave na mjestu primjene pojavile su se u 8,2% bolesnika liječenih inkisiranom i 1,8% bolesnika koji su dobivali placebo u pivotalnim ispitivanjima. Udio bolesnika u svakoj skupini koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava na mjestu primjene bio je 0,2% odnosno 0,0%. Sve te nuspojave bile su blage ili umjerene, prolazne i povukle su se bez posljedica. Najučestalije nuspojave na mjestu primjene u bolesnika liječenih inkisiranom bile su reakcije na mjestu primjene injekcije (3,1%), bol na mjestu primjene (2,2%), eritem na mjestu primjene (1,6%) i osip na mjestu primjene (0,7%).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Od 1833 bolesnika liječena inkulisiranom u pivotalnim ispitivanjima, 981 (54%) imao je 65 ili više godina, dok je 239 (13%) bilo u dobi od 75 ili više godina. Nisu bile uočene nikakve opće razlike između tih bolesnika i mlađih bolesnika.

Imunogenost

U pivotalnim ispitivanjima 1830 bolesnika bilo je testirano na protutijela na lijek. Potvrđan nalaz bio je opažen u 1,8% (33/1830) bolesnika prije doziranja te u 4,9% (90/1830) bolesnika tijekom 18 mjeseci liječenja inkulisiranom. Nisu bile opažene nikakve klinički značajne razlike u kliničkoj djelotvornosti, sigurnosti ili farmakodinamičkim profilima inkulisirana u bolesnika koji su imali pozitivan test na protutijela na inkulisiran.

Laboratorijske vrijednosti

U kliničkim ispitivanjima faze III bilo je učestalijih povišenja jetrenih transaminaza u serumu između $>1\times$ gornja granica normale (GGN) i $\leq 3\times$ GGN u bolesnika na inkulisiranu (ALT: 19,7% i AST: 17,2%) nego u bolesnika na placebo (ALT: 13,6% i AST: 11,1%). Ta povišenja nisu se povećavala do razine koja bi premašila klinički relevantni prag od $3\times$ GGN, bila su asimptomatska i nisu bila povezana s nuspojavama ili drugim dokazima disfunkcije jetre.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu bile opažene nikakve klinički relevantne nuspojave u zdravih dobrovoljaca koji su primali inkulisiran u dozama koje su bile do tri puta veće od terapijske doze. Nema dostupnog specifičnog liječenja za predoziranje inkulisiranom. U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno liječiti simptomatski te uvesti suportivne mjere prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji modificiraju lipide, ostali lijekovi koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10AX16

Mehanizam djelovanja

Inkulisiran je dvolančana mala interferirajuća ribonukleinska kiselina (engl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA) koja snižava kolesterol, konjugirana je na *sense* lancu triantenarnim N-acetilgalaktozaminom (GalNAc) kako bi se olakšao unos u hepatocite. U hepatocitima inkulisiran iskorištava mehanizam RNA interferencije i usmjerava katalitičku razgradnju mRNA za proprotein konvertazu subtilizin/keksin tip 9. To povećava recikliranje i ekspresiju LDL-K receptora na površini stanice hepatocita, što povećava unos LDL-K-a i snižava razinu LDL-K-a u cirkulaciji.

Farmakodinamički učinci

Nakon jednokratne supkutane primjene 284 mg inkisirana, smanjenje LDL-K-a bilo je vidljivo 14 dana nakon doziranja. Srednja smanjenja od 49-51% za LDL-K bila su opažena 30 do 60 dana nakon doziranja. Do 180. dana, razine LDL-K-a još uvijek su bile snižene za otprilike 53%.

Klinička djelotvornost i sigurnost

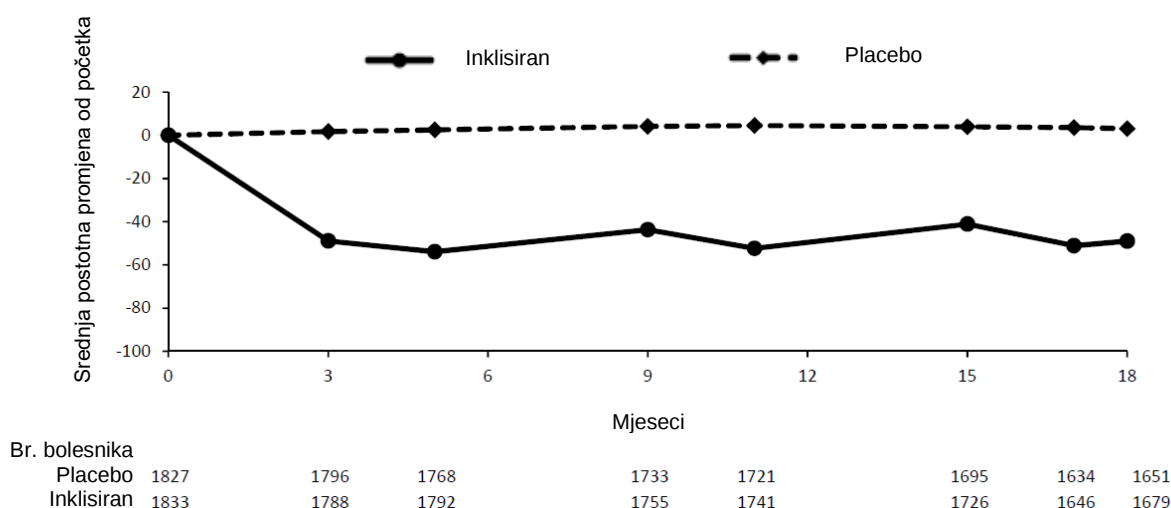
U kliničkim ispitivanjima i nekim publikacijama doza inkisirana od 284 mg jednaka je 300 mg inkisirannatrijeve soli te se tako i navodi.

Djelotvornost inkisirana ocjenjivala se u tri ispitivanja faze III u bolesnika s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću (ASKVB) (koronarna srčana bolest, cerebrovaskularna bolest ili bolest perifernih arterija), ekvivalentima rizika za ASKVB (šećerna bolest tipa 2, porodična hiperkolesterolemija ili 10-godišnjim rizikom od 20% ili više za kardiovaskularni događaj procijenjeno Framinghamovom ocjenom rizika ili ekvivalentom) i/ili porodičnom hiperkolesterolemijom. Bolesnici su uzimali najveću podnošljivu dozu statina sa ili bez druge terapije koja modificira lipide i bilo im je potrebno dodatno snižavanje LDL-K-a (bolesnici koji ne mogu postići svoj cilj liječenja). Otprilike 17% bolesnika nije podnosilo statine. Bolesnicima su primijenjene supkutane injekcije od 284 mg inkisirana ili placebo 1. dana, 90. dana, 270. dana i 450. dana. Bolesnici su bili praćeni do 540. dana.

Učinak inkisirana na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet nije još utvrđen.

U objedinjenoj analizi faze III, supkutano primijenjen inkisiran snizio je LDL-K između 50% i 55% već 90. dana (Slika 1), što se održalo tijekom dugoročne terapije. Najveće sniženje LDL-K-a postignuto je 150. dana nakon druge primjene. Mala, ali statistički značajna povećanja sniženja LDL-K-a do 65% bila su povezana s nižim početnim razinama LDL-K-a (otprilike <2 mmol/l [77 mg/dl]), višim početnim razinama PCSK9 te višim dozama statina i intenzitetom terapije statinima.

Slika 1 Srednja postotna promjena od početnog LDL-K-a u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom i miješanom dislipidemijom liječenih inkisiranom u usporedbi s placebom (objedinjena analiza)



ASKVB i ekvivalenti rizika za ASKVB

Dva su ispitivanja provedena u bolesnika s ASKVB-om i ekvivalentima rizika za ASKVB (ORION-10 i ORION-11). Bolesnici su uzimali najveću podnošljivu dozu statina sa ili bez druge terapije koja modificira lipide, kao što je ezetimib, i bilo im je potrebno dodatno snižavanje LDL-K-a. Budući da se očekuje da će snižavanje LDL-K-a poboljšati kardiovaskularne ishode, mjere koprimarynih ishoda u svakom ispitivanju bile su postotna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti do 510. dana u usporedbi s placebom te vremenski prilagođena postotna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti nakon 90. dana do 540. dana da bi se procijenio integrirani učinak na LDL-K tijekom vremena.

ORION-10 bio je multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano 18-mjesečno ispitivanje provedeno na 1561 bolesniku s ASKVB-om.

Srednja dob na početku bila je 66 godina (raspon: 35 do 90 godina), 60% je imalo ≥ 65 godina, 31% su bile žene, 86% su bili bijelci, 13% crnci, 1% Azijati, a 14% hispankog ili latino podrijetla. Srednji početni LDL-K bio je 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Šezdeset devet posto (69%) uzimalo je terapiju statinima visokog intenziteta, 19% uzimalo je terapiju statinima srednjeg intenziteta, 1% terapiju statinima niskog intenziteta, a 11% nije bilo na statinu. Najčešće primjenjivani statini bili su atorvastatin i rosuvastatin.

Inklisiran je značajno smanjio srednju postotnu promjenu LDL-K-a od početne vrijednosti do 510. dana u usporedbi s placebom za 52% (95% CI: -56%, -49%; $p < 0,0001$) (Tablica 2).

Inklisiran je ujedno značajno smanjio vremenski prilagođenu postotnu promjenu LDL-K-a od početne vrijednosti nakon 90. dana do 540. dana za 54% u usporedbi s placebom (95% CI: -56%, -51%; $p < 0,0001$). Za dodatne rezultate, vidjeti Tablicu 2.

Tablica 2 Srednja postotna promjena od početne vrijednosti i razlika u odnosu na placebo u lipidnim parametrima 510. dana u ispitivanju ORION-10

Terapijska skupina	LDL-K	Ukupni kolesterol	Ne-HDL-K	Apo-B	Lp(a)*
Srednja početna vrijednost u mg/dl**	105	181	134	94	122
510. dan (srednja postotna promjena u odnosu na početnu vrijednost)					
Placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
Inklisiran (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Razlika u odnosu na placebo (LS srednja vrijednost) (95% CI)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*540. dan; medijan postotne promjene u vrijednostima Lp(a)					
**Srednja početna vrijednost u nmol/l za Lp(a)					

Na 510. dan ciljanu vrijednost LDL-K-a od $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) postiglo je 84% bolesnika na inklisiranu s ASKVB-om u usporedbi s 18% bolesnika na placebo.

Dosljedna i statistički značajna ($p < 0,0001$) smanjenja postotne promjene LDL-K-a od početne vrijednosti do 510. dana i vremenski prilagođena postotna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti nakon 90. dana do 540. dana bila su opažena u svim podskupinama bez obzira na početne demografske značajke, početna obilježja bolesti (uključujući spol, dob, indeks tjelesne mase, rasu i primjenu statina na početku), komorbiditete i geografske regije.

ORION-11 bio je međunarodno, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano 18-mjesečno ispitivanje u kojem se ocjenjivalo 1617 bolesnika s ASKVB-om ili ekvivalentima rizika za ASKVB. Više od 75% bolesnika primalo je osnovnu terapiju statinima visokog intenziteta, 87% bolesnika imalo je ASKVB, a 13% imalo je ekvivalent rizika za ASKVB.

Srednja dob na početku bila je 65 godina (raspon: 20 do 88 godina), 55% imalo je ≥ 65 godina, 28% bile su žene, 98% bili su bijelci, 1% crnci, 1% Azijati, a 1% hispanskog ili latino podrijetla. Srednji početni LDL-K bio je 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Sedamdeset osam posto (78%) uzimalo je terapiju statinima visokog intenziteta, 16% je uzimalo terapiju statinima srednjeg intenziteta, 0,4% uzimalo je terapiju statinima niskog intenziteta, a 5% nije bilo na statinu. Najčešće primjenjivani statini bili su atorvastatin i rosuvastatin.

Inklisiran je značajno smanjio srednju postotnu promjenu LDL-K-a od početka do 510. dana u usporedbi s placebom za 50% (95% CI: -53%, -47%; $p < 0,0001$) (Tablica 3).

Inklisiran je ujedno značajno smanjio vremenski prilagođenu postotnu promjenu LDL-K-a od početne vrijednosti nakon 90. dana do 540. dana za 49% u usporedbi s placebom (95% CI: -52%, -47%; $p < 0,0001$). Za dodatne rezultate, vidjeti Tablicu 3.

Tablica 3 Srednja postotna promjena od početne vrijednosti i razlika u odnosu na placebo u lipidnim parametrima 510. dana u ispitivanju ORION-11

Terapijska skupina	LDL-K	Ukupni kolesterol	Ne-HDL-K	Apo-B	Lp(a)*
Srednja početna vrijednost u mg/dl**	105	185	136	96	107
510. dan (srednja postotna promjena od početne vrijednosti)					
Placebo (n=807)	4	2	2	1	0
Inklisiran (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Razlika u odnosu na placebo (LS srednja vrijednost) (95% CI)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*540. dan; medijan postotne promjene u vrijednostima Lp(a)					
**Srednja početna vrijednost u nmol/l za Lp(a)					

Na 510. dan ciljanu vrijednost LDL-K-a od $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) postiglo je 82% bolesnika na inklisiranu s ASKVB-om u usporedbi sa 16% bolesnika na placebo. U bolesnika s ekvivalentom rizika za ASKVB, ciljanu vrijednost LDL-K-a od $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) postiglo je 78% bolesnika na inklisiranu u usporedbi s 31% bolesnika na placebo.

Dosljedna i statistički značajna ($p < 0,05$) postotna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti do 510. dana i vremenski prilagođena postotna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti nakon 90. dana i do 540. dana bila je opažena u svim podskupinama bez obzira na početne demografske značajke, početna obilježja bolesti (uključujući spol, dob, indeks tjelesne mase, rasu i primjenu statina na početku), komorbiditete i geografske regije.

Heterozigotna porodična hiperkolesterolemija

ORION-9 bilo je međunarodno, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano 18-mjesečno ispitivanje u 482 bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperkolesterolemijom (engl. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH). Svi bolesnici uzimali su najveće podnošljive doze statina sa ili bez drugih terapija koje modificiraju lipide, kao što je ezetimib te im je bilo potrebno dodatno sniženje LDL-K-a. Dijagnoza HeFH-a utvrđena je ili genotipizacijom ili prema kliničkim kriterijima („definitivni FH“ koristeći ili kriterije Simon Broome ili kriterije SZO-a/Nizozemske mreže za lipide).

Mjere koprimarnih ishoda bile su postotna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti do 510. dana u odnosu na placebo te vremenski prilagođena postotna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti nakon 90. dana i do 540. dana da bi se procijenio integrirani učinak na LDL-K tijekom vremena. Ključne mjere sekundarnih ishoda bile su apsolutna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti do 510. dana, vremenski prilagođena apsolutna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti nakon 90. dana i do 540. dana te postotna promjena od početne vrijednosti do 510. dana u PCSK9, ukupnom kolesterolu, Apo-B i ne-HDL-K-u. Dodatne mjere sekundarnih ishoda uključivale su individualnu razinu odgovora na inkisiran i udio bolesnika koji su postigli opće ciljeve za lipide za svoju razinu rizika od ASKVB-a.

Srednja dob na početku bila je 55 godina (raspon: 21 do 80 godina), 22% imalo je ≥ 65 godina, 53% bile su žene, 94% bili su bijelci, 3% crnci, 3% Azijati, a 3% hispanskog ili latino podrijetla. Srednji početni LDL-K bio je 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Sedamdeset četiri posto (74%) uzimalo je terapiju statinima visokog intenziteta, 15% uzimalo je terapiju statinima srednjeg intenziteta, a 10% nije bilo na statinu. Pedeset dva posto (52%) bolesnika bilo je liječeno ezetimibom. Najčešće primjenjivani statini bili su atorvastatin i rosuvastatin.

Inklisiran je značajno smanjio srednju postotnu promjenu LDL-K-a od početne vrijednosti do 510. dana u usporedbi s placebom za 48% (95% CI: -54%, -42%; $p < 0,0001$) (Tablica 4).

Inklisiran je ujedno značajno smanjio vremenski prilagođenu postotnu promjenu LDL-K-a od početne vrijednosti nakon 90. dana i do 540. dana za 44% u usporedbi s placebom (95% CI: -48%, -40%; $p < 0,0001$). Za dodatne rezultate, vidjeti Tablicu 4.

Tablica 4 Srednja postotna promjena od početne vrijednosti i razlika u odnosu na placebo u lipidnim parametrima 510. dana u ispitivanju ORION-9

Terapijska skupina	LDL-C	Ukupni kolesterol	Ne-HDL-K	Apo-B	Lp(a)*
Srednja početna vrijednost u mg/dl**	153	231	180	124	121
510. dan (srednja postotna promjena od početne vrijednosti)					
Placebo (n=240)	8	7	7	3	4
Inklisiran (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Razlika u odnosu na placebo (LS srednja vrijednost) (95% CI)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
*540. dan; medijan postotne promjene vrijednosti Lp(a)					
**Srednja početna vrijednost u nmol/l za Lp(a)					

Na 510. dan, 52,5% bolesnika na inklisiranu s ASKVB-om postiglo je svoju ciljanu vrijednost LDL-K-a od $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) u usporedbi s 1,4% bolesnika na placebo s ASKVB-om, dok je u skupini s ekvivalentima rizika za ASKVB 66,9% bolesnika na inklisiranu postiglo svoju ciljanu vrijednost LDL-K-a od $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) u usporedbi s 8,9% bolesnika na placebo.

Dosljedna i statistički značajna ($p < 0,05$) postotna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti do 510. dana i vremenski prilagođena postotna promjena LDL-K-a od početne vrijednosti nakon 90. dana i do 540. dana bile su opažene u svim podskupinama bez obzira na početne demografske značajke, početna obilježja bolesti (uključujući spol, dob, indeks tjelesne mase, rasu i primjenu statina na početku), komorbiditete i geografske regije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja inkisiranu u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju povišenog kolesterola (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratne supkutane primjene, sistemska izloženost inkisiranu povećala se otprilike proporcionalno dozi u rasponu od 24 mg do 756 mg. Pri preporučenom režimu doziranja od 284 mg, koncentracije u plazmi postigle su vršnu vrijednost u otprilike 4 sata nakon doze, uz srednju vrijednost C_{max} od 509 ng/ml. Koncentracije su dosegle nemjerljive razine unutar 48 sati nakon doziranja. Srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme od doziranja do ekstrapolacije u beskonačnost bila je 7980 ng*h/ml. Farmakokinetički nalazi nakon višestrukih supkutanih primjena inkisirana bili su slični jednokratnoj primjeni doze.

Distribucija

Inkisiran se 87% veže za proteine *in vitro* u relevantnim kliničkim koncentracijama u plazmi. Nakon jednokratne supkutane doze 284 mg inkisirana zdravim odraslim osobama, prividni volumen distribucije približno je 500 litara. Na temelju nekliničkih podataka pokazalo se da inkisiran ima visok unos u i selektivnost za jetru, ciljani organ za snižavanje kolesterola.

Biotransformacija

Inkisiran se prvenstveno metabolizira nukleazama na kraće inaktivne nukleotide različitih duljina. Inkisiran nije supstrat za uobičajene prijenosnike lijekova te se, iako *in vitro* ispitivanja nisu provedena, ne očekuje da je supstrat za citokrom P450.

Eliminacija

Terminalni poluvijek eliminacije inkisirana otprilike je 9 sati i ne dolazi do akumulacije uz višestruko doziranje. Šesnaest posto (16%) inkisirana eliminira se kroz bubrege.

Linearnost/nelinearnost

U kliničkom ispitivanju faze I, otprilike dozi proporcionalno povećanje u izloženosti inkisiranu bilo je opaženo nakon primjene supkutanih doza inkisirana u rasponu od 24 mg do 756 mg. Nisu bile opažene akumulacija i promjene ovisne o vremenu nakon višestrukih supkutanih doza inkisirana.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U kliničkom ispitivanju faze I, opažena je disocijacija između farmakokinetičkih parametara inkisirana i farmakodinamičkih učinaka LDL-K-a. Selektivna isporuka inkisirana u hepatocyte, gdje se inkorporira u kompleks za utišavanje gena induciran molekulom RNA (engl. *RNA induced silencing complex*, RISC), rezultira dugim trajanjem djelovanja, dužim od predviđenog na temelju poluvremena eliminacije iz plazme od 9 sati. Maksimalni učinci smanjenja LDL-K-a bili su opaženi uz dozu od 284 mg, pri čemu veće doze nisu proizvele veće učinke.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetička analiza podataka iz posebnog ispitivanja oštećenja bubrega zabilježila je povećanje C_{max} inkulisirana za otprilike 2,3, 2,0 odnosno 3,3 puta te povećanje AUC-a inkulisirana za otprilike 1,6, 1,8 odnosno 2,3 puta kod redom blagog (klirens kreatinina [CrCL] od 60 ml/min do 89 ml/min), umjerenog (CrCL od 30 ml/min do 59 ml/min) i teškog (CrCL od 15 ml/min do 29 ml/min) oštećenja bubrega, u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Usprkos višim prolaznim izloženostima u plazmi tijekom 48 sati, smanjenje LDL-K-a bilo je slično u svim skupinama prema bubrežnoj funkciji. Na temelju populacijskog farmakodinamičkog modeliranja, ne preporučuje se nikakva prilagodba doze u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega. Na temelju farmakokinetičkih, farmakodinamičkih i sigurnosnih procjena, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega. Učinak hemodijalize na farmakokinetiku inkulisirana nije bio ispitivan. S obzirom na to da se inkulisiran eliminira putem bubrega, hemodijaliza se ne smije provoditi najmanje 72 sata nakon doze lijeka Leqvio.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetička analiza podataka iz posebnog ispitivanja oštećenja jetre zabilježila je povećanje C_{max} inkulisirana za otprilike 1,1 odnosno 2,1 puta te povećanje AUC-a inkulisirana za otprilike 1,3 odnosno 2,0 puta u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) i umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem u odnosu na bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom. Usprkos visokim prolaznim izloženostima inkulisiranu u plazmi, smanjenja LDL-K-a kod primjene inkulisirana bila su slična između skupina bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom i blagim oštećenjem jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre, početne razine PCSK9 bile su izraženo niže, a sniženja LDL-K-a manja od onih opaženih u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B). Leqvio nije bio ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

Druge posebne populacije

Populacijska farmakodinamička analiza bila je provedena na podacima 4328 bolesnika. Nije otkriveno da dob, tjelesna težina, spol, rasa i klirens kreatinina značajno utječu na farmakodinamiku inkulisirana. Ne preporučuju se nikakve prilagodbe doze za bolesnike s tim demografskim značajkama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenim na štakorima i majmunima, razine bez opaženih štetnih učinaka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) utvrđene su kao najviše doze primijenjene supkutano koje su dovele do izloženosti znatno veće od maksimalne izloženosti u ljudi. Mikroskopska opažanja iz toksikoloških ispitivanja uključivala su vakuolaciju u hepatocitima štakora i makrofagima limfnih čvorova majmuna, te prisutnost bazofilnih granula u hepatocitima majmuna i bubrezima štakora i majmuna. Ta opažanja nisu bila povezana s promjenama u kliničkim laboratorijskim parametrima i ne smatraju se štetnima.

Inkulisiran nije bio kancerogen u Sprague-Dawley štakora ili u TgRasH2 miševa kojima je bio primijenjen inkulisiran u dozama dostatno većim od kliničkih doza.

Nije pronađen nikakav mutageni ili klastogeni potencijal inkulisirana u bateriji testova, uključujući test bakterijske mutagenosti, *in vitro* test kromosomske aberacije u limfocitima ljudske periferne krvi i *in vivo* mikronukleus test na koštanoj srži štakora.

Reproduktivna ispitivanja provedena na štakorima i kunićima nisu otkrila nikakav dokaz štetnih učinaka na fetus uzrokovanih inkulisiranom pri najvećim primijenjenim dozama, koje su proizvele izloženost znatno veću od maksimalne izloženosti u ljudi.

Inklisiran nije utjecao na plodnost ili reproduktivne sposobnosti mužjaka štakora izloženih inklisiranu prije gestacije i tijekom gestacije. Doze su bile povezane sa sistemskim izloženostima koje su bile puno puta veće od ljudske izloženosti pri kliničkim dozama.

Inklisiran je bio opažen u mlijeku štakora u laktaciji; međutim, nema dokaza sistemske apsorpcije u novorođenih štakora koji sisaju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

voda za injekcije
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
koncentrirana fosfatna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka

1,5 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma obložena fluorotekom) s iglom i čvrstim poklopcem igle.

Veličina pakiranja: jedna napunjena štrcaljka.

Napunjena štrcaljka sa štitnikom igle

1,5 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma obložena fluorotekom) s iglom i čvrstim poklopcem igle te štitnikom igle.

Veličina pakiranja: jedna napunjena štrcaljka sa štitnikom igle.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Leqvio je potrebno vizualno pregledati prije primjene. Otopina treba biti bistra, bezbojna do blijedožuta i bez vidljivih čestica. Ako otopina sadrži vidljive čestice, otopina se ne smije koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

09. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU BEZ ŠTITNIKA IGLE****1. NAZIV LIJEKA**

Leqvio 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
inklisiran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži inklsirannatrij u količini koja odgovara 284 mg inklsirana u 1,5 ml otopine.
Jedan ml sadrži inklsirannatrij u količini koja odgovara 189 mg inklsirana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: vodu za injekcije, natrijev hidroksid i koncentriranu fosfatnu kiselinu. Vidjeti uputu za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1494/001 1 napunjena štrcaljka

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP BLISTER FOLIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU BEZ ŠTITNIKA IGLE

1. NAZIV LIJEKA

Leqvio 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
inklisiran
Supkutano

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU SA ŠTITNIKOM IGLE****1. NAZIV LIJEKA**

Leqvio 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
inklisiran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži inklisirannatrij u količini koja odgovara 284 mg inklisirana u 1,5 ml otopine.
Jedan ml sadrži inklisirannatrij u količini koja odgovara 189 mg inklisirana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: vodu za injekcije, natrijev hidroksid i koncentriranu fosfatnu kiselinu. Vidjeti uputu za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka sa štitnikom igle

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutano.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1494/002 1 napunjena štrcaljka sa štitnikom igle

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER FOLIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU SA ŠTITNIKOM IGLE

1. NAZIV LIJEKA

Leqvio 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
inklisiran
Supkutano

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1 napunjena štrcaljka sa štitnikom igle

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Leqvio 284 mg injekcija
inklisiran
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Leqvio 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki inklisiran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego dobijete ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Leqvio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego dobijete Leqvio
3. Kako se Leqvio daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Leqvio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Leqvio i za što se koristi

Što je Leqvio i za što se koristi

Leqvio sadrži djelatnu tvar inklisiran. Inklisiran snižava razine LDL-kolesterola („lošeg“ kolesterola), koji može uzrokovati probleme sa srcem i krvotokom kad su razine povišene.

Inklisiran djeluje tako što ometa RNA (genetski materijal u stanicama tijela) da bi ograničio proizvodnju proteina koji se naziva PCSK9. Taj protein može povećati razine LDL-kolesterola pa sprječavanje njegove proizvodnje pomaže sniziti Vaše razine LDL-kolesterola.

Za što se Leqvio koristi

Leqvio se koristi uz dijetu za snižavanje kolesterola ako ste odrasla osoba s visokim razinama kolesterola u krvi (primarna hiperkolesterolemija, uključujući heterozigotnu porodičnu i stečenu, ili miješanu dislipidemiju).

Leqvio se daje:

- zajedno sa statinom (vrstom lijeka koji liječi visoki kolesterol), ponekad u kombinaciji s drugim lijekom za snižavanje kolesterola, ako najviša doza statina ne djeluje dovoljno dobro, ili
- sam ili zajedno s drugim lijekovima za snižavanje kolesterola kad statini ne funkcioniraju dobro ili se ne mogu koristiti.

2. Što morate znati prije nego dobijete Leqvio

Ne smije Vam se dati Leqvio

- ako ste alergični na inklisiran ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego dobijete Leqvio:

- ako primate dijalizu
- ako imate tešku bolest jetre
- ako imate tešku bolest bubrega

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina, zato što nema iskustva s primjenom lijeka u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Leqvio

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Potrebno je izbjegavati primjenu lijeka Leqvio tijekom trudnoće.

Nije još poznato prelazi li Leqvio u majčino mlijeko. Liječnik će Vam pomoći odlučiti hoćete li nastaviti dojit ili započeti terapiju lijekom Leqvio. Liječnik će razmotriti moguće koristi liječenja za Vas, u usporedbi s koristima i rizicima dojenja za Vaše dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Leqvio utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Leqvio sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Leqvio daje

Preporučena doza lijeka Leqvio je 284 mg koji se daju injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Sljedeća se doza daje nakon 3 mjeseca, a daljnje doze nakon toga svakih 6 mjeseci.

Prije nego što počnete dobivati Leqvio morate biti na dijeti za snižavanje kolesterola, a vjerojatno je da ćete uzimati i statin. Trebate ostati na toj dijeti za snižavanje kolesterola i nastaviti uzimati statin cijelo vrijeme dok primate Leqvio.

Leqvio je namijenjen za injekciju pod kožu na trbuhu; druga moguća mjesta primjene uključuju nadlakticu ili bedro. Leqvio će Vam dati liječnik ili medicinska sestra (zdravstveni radnik).

Ako primite više lijeka Leqvio nego što ste trebali

Ovaj će Vam lijek dati Vaš liječnik ili medicinska sestra (zdravstveni radnik). U vrlo malo vjerojatnom slučaju da Vam se da previše lijeka (predoziranje), liječnik ili drugi zdravstveni radnik provjerit će imate li nuspojave.

Ako propustite svoju dozu lijeka Leqvio

Ako propustite svoj termin za injekciju lijeka Leqvio, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri čim prije kako biste mogli dogovoriti svoju sljedeću injekciju.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Reakcije na mjestu primjene injekcije, kao što su bol, crvenilo ili osip.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Leqvio

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Ne zamrzavati.

Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra provjerit će ovaj lijek i baciti ga ako sadrži vidljive čestice.

Lijekovi se ne smiju baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra bacit će lijekove koji se više ne koristi. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Leqvio sadrži

- Djelatna tvar je inklisiran. Jedna napunjena štrcaljka sadrži inklisirannatrij u količini koja odgovara 284 mg inklisirana u 1,5 ml otopine. Jedan ml sadrži inklisirannatrij u količini koja odgovara 189 mg inklisirana.
- Drugi sastojci su voda za injekcije, natrijev hidroksid (vidjeti dio 2 „Leqvio sadrži natrij“) i koncentrirana fosfatna kiselina.

Kako Leqvio izgleda i sadržaj pakiranja

Leqvio je bistra, bezbojna do blijedožuta otopina koja ne sadrži vidljive čestice.

Jedno pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Leqvio 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki inklisiran

Zdravstveni radnici trebaju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za cjelovite informacije o propisivanju lijeka.

Indikacija (vidjeti dio 4.1 sažetka opisa svojstava lijeka)

Leqvio je indiciran u odraslih s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotnom porodičnom i stečenom) ili miješanom dislipidemijom, kao dodatak dijeti:

- u kombinaciji sa statinom ili sa statinom s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL kolesterola uz najveću podnošljivu dozu statina, ili
- sam ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne podnose statine ili kod kojih je liječenje statinima kontraindicirano.

Doziranje (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka).

Preporučena doza je 284 mg inkulisirana primijenjeno u obliku jedne potkožne injekcije: na početku, ponovo nakon 3 mjeseca, a zatim svakih 6 mjeseci.

Propuštene doze

Ako je od propuštanja planirane doze prošlo manje od 3 mjeseca, inkulisiran se treba primijeniti i doziranje nastaviti prema bolesnikovom prvobitnom rasporedu.

Ako je od propuštanja planirane doze prošlo više od 3 mjeseca, potrebno je započeti s novim rasporedom doziranja – inkulisiran je potrebno primijeniti na njegovom početku, ponovo nakon 3 mjeseca, a zatim svakih 6 mjeseci.

Prijelaz u liječenju s monoklonskih protutijela koja su inhibitori PCSK9

Inkulisiran se može primijeniti odmah nakon posljednje doze monoklonskog protutijela koje je inhibitor PCSK9. Da bi se održalo sniženje LDL-kolesterola, preporučuje se da se inkulisiran primijeni u roku od 2 tjedna nakon posljednje doze monoklonskog protutijela koje je inhibitor PCSK9.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (u dobi ≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetre. Nema dostupnih podataka u bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetre. Inkulisiran se mora koristiti oprezno u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega ili za bolesnike sa završnim stadijem bolesti bubrega. Iskustva s inkulisiranom u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega su ograničena. Inkulisiran se mora oprezno primjenjivati u ovih bolesnika. Vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka za mjere opreza koje je potrebno poduzeti u slučaju hemodijalize.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost inkulisirana u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka)

Supkutano.

Inklisiran je namijenjen supkutanoj injekciji u abdomen; druga moguća mjesta primjene su nadlaktica i bedro. Injekcije se ne smiju primjenjivati u područja s aktivnom bolešću kože ili ozljedom kao što su opekotine od sunca, kožni osipi, upale ili kožne infekcije.

Jedna doza od 284 mg daje se primjenom jedne napunjene štrcaljke. Jedna napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Inklisiran primjenjuje zdravstveni radnik.

Kontraindikacije (vidjeti dio 4.3 sažetka opisa svojstava lijeka)

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka)

Hemodijaliza

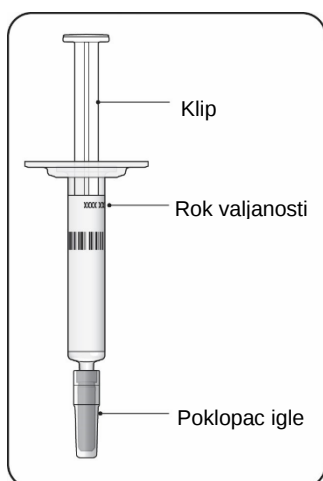
Učinak hemodijalize na farmakokinetiku inklisirana nije bio ispitivan. Budući da se inklisiran eliminira putem bubrega, hemodijaliza se ne smije provoditi najmanje 72 sata nakon doziranja inklisirana.

Čuvanje lijeka (vidjeti dio 6.4 sažetka opisa svojstava lijeka)

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Ne zamrzavati.

Upute za uporabu Leqvio napunjene štrcaljke

Ovaj dio sadrži informacije kako ubrizgati Leqvio.



Važne informacije koje morate znati prije ubrizgavanja lijeka Leqvio

- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako je oštećeno vanjsko pakiranje ili plastični podložak.
- **Nemojte** skidati poklopac igle dok niste spremni za ubrizgavanje.
- **Nemojte** koristiti ako je napunjena štrcaljka pala nakon uklanjanja poklopca igle.
- **Nemojte** ponovno upotrijebiti ili rastavljati napunjenu štrcaljku.

Korak 1. Pregledajte napunjenu štrcaljku

Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u tekućini što je normalno. **Ne** pokušavajte ukloniti zrak.

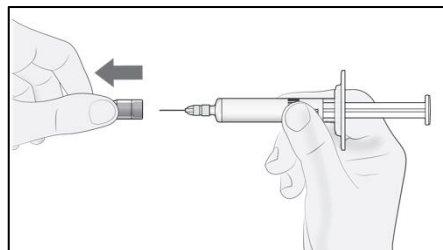
- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako izgleda oštećeno ili ako je iz napunjene štrcaljke iscurila otopina za injekciju.

Korak 2. Skinite poklopac igle

Čvrsto ravno povucite kako biste uklonili poklopac igle s napunjene štrcaljke. Možda ćete vidjeti kap tekućine na kraju igle. To je normalno.

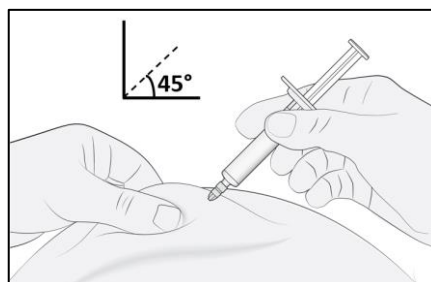
Nemojte ponovno stavljati poklopac igle. Bacite ga.

Napomena: **Nemojte** skidati poklopac igle dok niste spremni za ubrizgavanje. Prijevremeno uklanjanje poklopca igle prije ubrizgavanja može dovesti do isušivanja lijeka unutar igle, što može dovesti do začepljenja.



Korak 3. Ubodite iglu

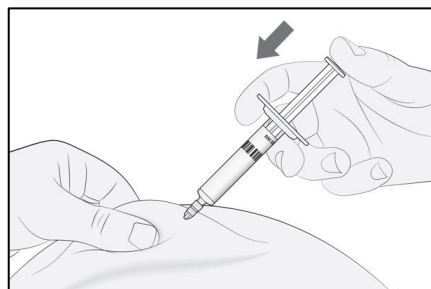
Nježno palcem i kažiprstom jedne ruke uhvatite u nabor kožu na mjestu primjene injekcije i trebat ćete je držati tako tijekom ubrizgavanja. Drugom rukom ubodite iglu u kožu pod kutom od približno 45 stupnjeva kako je prikazano.



Korak 4. Ubrizgavanje

Nastavite držati nabor kože. Polako pritisnite klip **do kraja**. To će osigurati da se ubrizga cijela doza.

Napomena: Ako ne možete pritisnuti klip nakon umetanja igle, upotrijebite novu napunjenu štrcaljku.



Korak 5. Završetak ubrizgavanja i zbrinite napunjenu štrcaljku

Uklonite napunjenu štrcaljku s mjesta ubrizgavanja. Nemojte ponovno stavljati poklopac igle. Zbrinite napunjenu štrcaljku sukladno nacionalnim propisima

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Leqvio 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki napunjena štrcaljka sa štitnikom igle inklisiran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego dobijete ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Leqvio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego dobijete Leqvio
3. Kako se Leqvio daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Leqvio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Leqvio i za što se koristi

Što je Leqvio i za što se koristi

Leqvio sadrži djelatnu tvar inklisiran. Inklisiran snižava razine LDL-kolesterola („lošeg“ kolesterola), koji može uzrokovati probleme sa srcem i krvotokom kad su razine povišene.

Inklisiran djeluje tako što ometa RNA (genetski materijal u stanicama tijela) da bi ograničio proizvodnju proteina koji se naziva PCSK9. Taj protein može povećati razine LDL-kolesterola pa sprječavanje njegove proizvodnje pomaže sniziti Vaše razine LDL-kolesterola.

Za što se Leqvio koristi

Leqvio se koristi uz dijetu za snižavanje kolesterola ako ste odrasla osoba s visokim razinama kolesterola u krvi (primarna hiperkolesterolemija, uključujući heterozigotnu porodičnu i stečenu, ili miješanu dislipidemiju).

Leqvio se daje:

- zajedno sa statinom (vrstom lijeka koji liječi visoki kolesterol), ponekad u kombinaciji s drugim lijekom za snižavanje kolesterola, ako najviša doza statina ne djeluje dovoljno dobro, ili
- sam ili zajedno s drugim lijekovima za snižavanje kolesterola kad statini ne funkcioniraju dobro ili se ne mogu koristiti.

2. Što morate znati prije nego dobijete Leqvio

Ne smije Vam se dati Leqvio

- ako ste alergični na inklisiran ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego dobijete Leqvio:

- ako primate dijalizu
- ako imate tešku bolest jetre
- ako imate tešku bolest bubrega

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina, zato što nema iskustva s primjenom lijeka u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Leqvio

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Potrebno je izbjegavati primjenu lijeka Leqvio tijekom trudnoće.

Nije još poznato prelazi li Leqvio u majčino mlijeko. Liječnik će Vam pomoći odlučiti hoćete li nastaviti dojit ili započeti terapiju lijekom Leqvio. Liječnik će razmotriti moguće koristi liječenja za Vas, u usporedbi s koristima i rizicima dojenja za Vaše dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Leqvio utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Leqvio sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Leqvio daje

Preporučena doza lijeka Leqvio je 284 mg koji se daju injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom). Sljedeća se doza daje nakon 3 mjeseca, a daljnje doze nakon toga svakih 6 mjeseci.

Prije nego što počnete dobivati Leqvio morate biti na dijeti za snižavanje kolesterola, a vjerojatno je da ćete uzimati i statin. Trebate ostati na toj dijeti za snižavanje kolesterola i nastaviti uzimati statin cijelo vrijeme dok primate Leqvio.

Leqvio je namijenjen za injekciju pod kožu na trbuhu; druga moguća mjesta primjene uključuju nadlakticu ili bedro. Leqvio će Vam dati liječnik ili medicinska sestra (zdravstveni radnik).

Ako primite više lijeka Leqvio nego što ste trebali

Ovaj će Vam lijek dati Vaš liječnik ili medicinska sestra (zdravstveni radnik). U vrlo malo vjerojatnom slučaju da Vam se da previše lijeka (predoziranje), liječnik ili drugi zdravstveni radnik provjerit će imate li nuspojave.

Ako propustite svoju dozu lijeka Leqvio

Ako propustite svoj termin za injekciju lijeka Leqvio, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri čim prije kako biste mogli dogovoriti svoju sljedeću injekciju.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Reakcije na mjestu primjene injekcije, kao što su bol, crvenilo ili osip.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Leqvio

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Ne zamrzavati.

Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra provjerit će ovaj lijek i baciti ga ako sadrži vidljive čestice.

Lijekovi se ne smiju baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra bacit će lijekove koji se više ne koristi. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Leqvio sadrži

- Djelatna tvar je inklisiran. Jedna napunjena štrcaljka sadrži inklisirannatrij u količini koja odgovara 284 mg inklisirana u 1,5 ml otopine. Jedan ml sadrži inklisirannatrij u količini koja odgovara 189 mg inklisirana.
- Drugi sastojci su voda za injekcije, natrijev hidroksid (vidjeti dio 2 „Leqvio sadrži natrij“) i koncentrirana fosfatna kiselina.

Kako Leqvio izgleda i sadržaj pakiranja

Leqvio je bistra, bezbojna do blijedožuta otopina koja ne sadrži vidljive čestice.

Jedno pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku sa štitnikom igle, namijenjenu za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austrija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Leqvio 284 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
napunjena štrcaljka sa štitnikom igle
inklisiran**

Zdravstveni radnici trebaju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za cjelovite informacije o propisivanju lijeka.

Indikacija (vidjeti dio 4.1 sažetka opisa svojstava lijeka)

Leqvio je indiciran u odraslih s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotnom porodičnom i stečenom) ili miješanom dislipidemijom, kao dodatak dijeti:

- u kombinaciji sa statinom ili sa statinom s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL kolesterola uz najveću podnošljivu dozu statina, ili
- sam ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida u bolesnika koji ne podnose statine ili kod kojih je liječenje statinima kontraindicirano.

Doziranje (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka).

Preporučena doza je 284 mg inklisirana primijenjeno u obliku jedne potkožne injekcije: na početku, ponovo nakon 3 mjeseca, a zatim svakih 6 mjeseci.

Propuštene doze

Ako je od propuštanja planirane doze prošlo manje od 3 mjeseca, inklisiran se treba primijeniti i doziranje nastaviti prema bolesnikovom prvobitnom rasporedu.

Ako je od propuštanja planirane doze prošlo više od 3 mjeseca, potrebno je započeti s novim rasporedom doziranja – inklisiran je potrebno primijeniti na njegovom početku, ponovo nakon 3 mjeseca, a zatim svakih 6 mjeseci.

Prijelaz u liječenje s monoklonskih protutijela koja su inhibitori PCSK9

Inklisiran se može primijeniti odmah nakon posljednje doze monoklonskog protutijela koje je inhibitor PCSK9. Da bi se održalo sniženje LDL-kolesterola, preporučuje se da se inklisiran primijeni u roku od 2 tjedna nakon posljednje doze monoklonskog protutijela koje je inhibitor PCSK9.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (u dobi ≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetre. Nema dostupnih podataka u bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetre. Inklisiran se mora koristiti oprezno u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu potrebne prilagodbe doze za bolesnike s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega ili za bolesnike sa završnim stadijem bolesti bubrega. Iskustva s inklisiranom u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega su ograničena. Inklisiran se mora oprezno primjenjivati u ovih bolesnika. Vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka za mjere opreza koje je potrebno poduzeti u slučaju hemodijalize.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost inklisirana u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka)

Supkutano.

Inklisiran je namijenjen supkutanoj injekciji u abdomen; druga moguća mjesta primjene su nadlaktica i bedro. Injekcije se ne smiju primjenjivati u područja s aktivnom bolešću kože ili ozljedom kao što su opekotine od sunca, kožni osipi, upale ili kožne infekcije.

Jedna doza od 284 mg daje se primjenom jedne napunjene štrcaljke. Jedna napunjena štrcaljka namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Inklisiran primjenjuje zdravstveni radnik.

Kontraindikacije (vidjeti dio 4.3 sažetka opisa svojstava lijeka)

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka)

Hemodijaliza

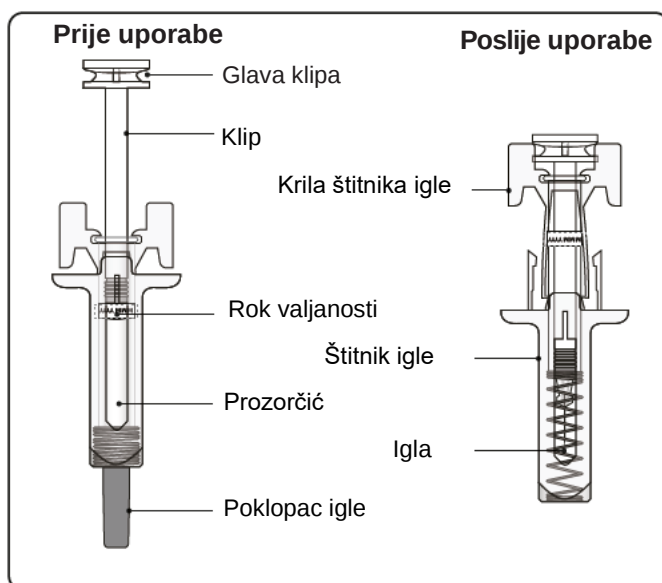
Učinak hemodijalize na farmakokinetiku inklisirana nije bio ispitivan. Budući da se inklisiran eliminira putem bubrega, hemodijaliza se ne smije provoditi najmanje 72 sata nakon doziranja inklisirana.

Čuvanje lijeka (vidjeti dio 6.4 sažetka opisa svojstava lijeka)

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Ne zamrzavati.

Upute za uporabu Leqvio napunjene štrcaljke sa štitnikom igle

Ovaj dio sadrži informacije kako ubrizgati Leqvio.



Važne informacije koje morate znati prije ubrizgavanja lijeka Leqvio

- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako je oštećeno vanjsko pakiranje ili plastični podložak.
- **Nemojte** skidati poklopac igle dok niste spremni za ubrizgavanje.
- **Nemojte** koristiti ako je napunjena štrcaljka pala na tvrdu površinu ili pala nakon uklanjanja poklopca igle.
- **Nemojte** ponovno upotrijebiti ili rastavljati napunjenu štrcaljku.
- Napunjena štrcaljka ima štitnik igle koji će se aktivirati kako bi prekrrio iglu nakon završetka ubrizgavanja. Štitnik igle pomoći će spriječiti ozljede iglom svima koji rukuju štrcaljkom nakon ubrizgavanja.

Korak 1. Pregledajte napunjenu štrcaljku

Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka u tekućini što je normalno. **Ne** pokušavajte ukloniti zrak.

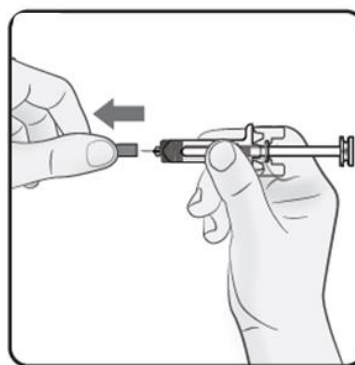
- **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako izgleda oštećeno ili ako je iz napunjene štrcaljke iscurila otopina za injekciju.

Korak 2. Skinite poklopac igle

Čvrsto ravno povucite kako biste uklonili poklopac igle s napunjene štrcaljke. Možda ćete vidjeti kap tekućine na kraju igle. To je normalno.

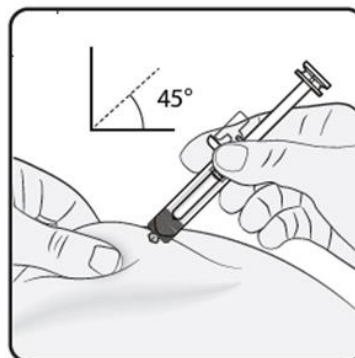
Nemojte ponovno stavljati poklopac igle. Bacite ga.

Napomena: **Nemojte** skidati poklopac igle dok niste spremni za ubrizgavanje. Prijevremeno uklanjanje poklopca igle prije ubrizgavanja može dovesti do isušivanja lijeka unutar igle, što može dovesti do začepljenja.



Korak 3. Ubodite iglu

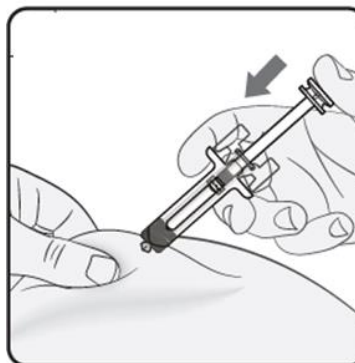
Nježno palcem i kažiprstom jedne ruke uhvatite u nabor kožu na mjestu primjene injekcije i trebat ćete je držati tako tijekom ubrizgavanja. Drugom rukom ubodite iglu u kožu pod kutom od približno 45 stupnjeva kako je prikazano.



Korak 4. Početak ubrizgavanja

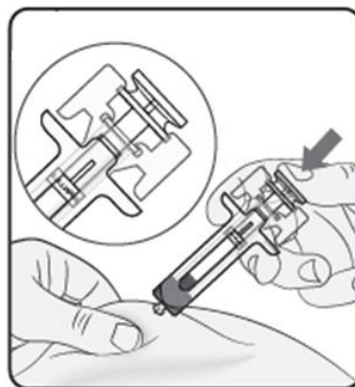
Nastavite držati nabor kože. Polako pritisnite klip **do kraja**. To će osigurati da se ubrizga cijela doza.

Napomena: Ako ne možete pritisnuti klip nakon umetanja igle, upotrijebite novu napunjenu štrcaljku.



Korak 5. Završetak ubrizgavanja

Potvrdite da je glava klipa između krila štitnika igle kako je prikazano. To će osigurati da je štitnik igle aktiviran i da će pokriti iglu nakon završetka ubrizgavanja.

**Korak 6. Otpustite klip**

Držeći napunjenu štrcaljku na mjestu ubrizgavanja polako otpustite klip dok igla ne bude pokrivena štitnikom igle. Uklonite napunjenu štrcaljku s mjesta ubrizgavanja.

**Korak 7. Zbrinite napunjenu štrcaljku**

Zbrinite napunjenu štrcaljku sukladno nacionalnim propisima.