

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Leqvio 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene inclisiran sodico equivalente a 284 mg di inclisiran in 1,5 mL di soluzione.

Ogni mL contiene inclisiran sodico equivalente a 189 mg di inclisiran.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è chiara, da incolore a giallo paglierino ed essenzialmente senza particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Leqvio è indicato in adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione a una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per l'LDL-C con la dose massima tollerata di una statina, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 284 mg di inclisiran somministrata come una singola iniezione sottocutanea: all'inizio, nuovamente a 3 mesi, e successivamente ogni 6 mesi.

Dosi dimenticate

Se una dose pianificata viene dimenticata da meno di 3 mesi, inclisiran deve essere somministrato e il dosaggio continuato come da schema di trattamento iniziale del paziente.

Se una dose pianificata viene dimenticata da più di 3 mesi, dovrà essere iniziato un nuovo schema di trattamento— inclisiran deve essere somministrato all'inizio, nuovamente a 3 mesi, e successivamente ogni 6 mesi.

Trattamento di transizione da anticorpi monoclonali inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9)

Inclisiran può essere somministrato immediatamente dopo l'ultima dose di un anticorpo monoclonale inibitore della PCSK9. Per mantenere l'abbassamento della lipoproteina a bassa densità di colesterolo (LDL-C) si raccomanda di somministrare inclisiran entro 2 settimane dopo l'ultima dose di un anticorpo monoclonale inibitore della PCSK9.

Popolazioni particolari

Anziani

Non sono necessari adattamenti della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono necessari adattamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 5.2). Inclisiran deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica severa.

Compromissione renale

Non sono necessari adattamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa o pazienti con una malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2). Vi è un'esperienza limitata con inclisiran in pazienti con compromissione renale severa. Inclisiran deve essere usato con cautela in questi pazienti. Vedere paragrafo 4.4 per le precauzioni da prendere in caso di emodialisi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di inclisiran in bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

Inclisiran è somministrato tramite iniezione sottocutanea nell'addome; siti di iniezione alternativi comprendono il braccio o la coscia. Le iniezioni non devono essere praticate in aree della pelle che presentano una malattia cutanea attiva o lesioni quali ustioni solari, eruzioni cutanee, infiammazione o infezioni cutanee.

Ogni dose da 284 mg viene somministrata utilizzando una singola siringa preriempita. Ogni siringa preriempita è solo monouso.

Inclisiran è destinato alla somministrazione da parte di un operatore sanitario.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Emodialisi

L'effetto dell'emodialisi sulla farmacocinetica di inclisiran non è stato studiato. Considerando che inclisiran è eliminato per via renale, l'emodialisi non deve essere praticata per almeno 72 ore dopo la somministrazione di inclisiran.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inclisiran non è un substrato per i comuni trasportatori di medicinali e, anche se non sono stati condotti studi *in vitro*, non si prevede che sia un substrato per il citocromo P450. Inclisiran non è un inibitore o induttore degli enzimi del citocromo P450 o di trasportatori comuni ad altri medicinali. Perciò si prevede che inclisiran non abbia interazioni clinicamente significative con altri medicinali. Sulla base dei limitati dati disponibili, non si prevedono interazioni clinicamente significative con atorvastatina, rosuvastatina o con altre statine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di inclisiran in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di inclisiran durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se inclisiran/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di inclisiran nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Leqvio, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di inclisiran sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Leqvio non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le sole reazioni avverse associate a inclisiran sono state le reazioni in sede di iniezione (8,2%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi (Tabella 1). Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto rara ($< 1/10\,000$) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in pazienti trattati con inclisiran

Classificazione per sistemi ed organi	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni avverse in sede di iniezione ¹	Comune
¹ Vedere paragrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate"		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse in sede di iniezione

Negli studi registrativi si sono verificate reazioni in sede di iniezione nell'8,2% e nell'1,8% dei pazienti trattati rispettivamente con inclisiran e placebo. In ciascun gruppo la proporzione di pazienti che ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse in sede di iniezione è stata rispettivamente dello 0,2% e dello 0,0%. Tutte le reazioni avverse sono state di intensità lieve o moderata, transitorie e si sono risolte senza conseguenze. Le reazioni avverse che si sono manifestate più frequentemente in sede di iniezione in pazienti trattati con inclisiran sono state reazioni in sede di iniezione (3,1%), dolore in sede di iniezione (2,2%), eritema in sede di iniezione (1,6%) ed eruzione cutanea in sede di iniezione (0,7%).

Popolazioni particolari

Anziani

Dei 1 833 pazienti trattati con inclisiran negli studi registrativi, 981 (54%) avevano 65 anni di età o superiore, mentre 239 (13%) avevano 75 anni di età o superiore. Non sono state osservate differenze significative nella sicurezza tra questi pazienti e quelli più giovani.

Immunogenicità

Negli studi registrativi 1 830 pazienti sono stati testati per anticorpi anti-farmaco. Positività confermata è stata rilevata nell'1,8% (33/1 830) dei pazienti prima della somministrazione e nel 4,9% (90/1 830) dei pazienti durante i 18 mesi di trattamento con inclisiran. Nei pazienti che sono risultati positivi per gli anticorpi anti-inclisiran, non sono state rilevate differenze clinicamente significative di efficacia clinica, sicurezza o dei profili farmacodinamici di inclisiran.

Valori di laboratorio

Negli studi clinici di fase III, si sono avuti aumenti più frequenti delle transaminasi sieriche epatiche tra >1x il limite superiore della norma (ULN) e ≤3x ULN nei pazienti trattati con inclisiran (ALT: 19,7% e AST: 17,2%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (ALT: 13,6% e AST: 11,1%). Questi aumenti non sono progrediti fino a superare la soglia clinicamente rilevante di 3x ULN, erano asintomatici e non erano associati a reazioni avverse o altre evidenze di disfunzione epatica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono state osservate reazioni avverse in volontari sani che hanno ricevuto inclisiran a dosi fino a tre volte la dose terapeutica. Nessun trattamento specifico per il sovradosaggio di inclisiran risulta disponibile. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere avviate misure di supporto a seconda delle necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10AX16

Meccanismo d'azione

Inclisiran è un acido ribonucleico ipocolesterolemizzante, a doppio filamento, interferente breve (siRNA), coniugato a un filamento senso con N-acetilgalattosammina triantennaria (GalNAc) per facilitare la captazione da parte degli epatociti. Negli epatociti, inclisiran utilizza il meccanismo di interferenza dell'RNA e dirige la degradazione catalitica dell'mRNA per la proproteina convertasi subtilisina kexina tipo 9. Questo aumenta il riciclo del recettore dell'LDL-C e l'espressione sulla superficie della cellula dell'epatocita, che aumenta la captazione dell'LDL-C e diminuisce i livelli LDL-C in circolo.

Effetti farmacodinamici

A seguito di una somministrazione singola sottocutanea di 284 mg di inclisiran, la riduzione di LDL-C era evidente entro 14 giorni post-dose. Le riduzioni medie di 49-51% per LDL-C sono state osservate tra 30 e 60 giorni post-dose. Al giorno 180, i livelli LDL-C erano ancora ridotti del 53% circa.

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici e in alcune pubblicazioni, la dose di 284 mg di inclisiran è equivalente e indicata come 300 mg di inclisiran sale sodico.

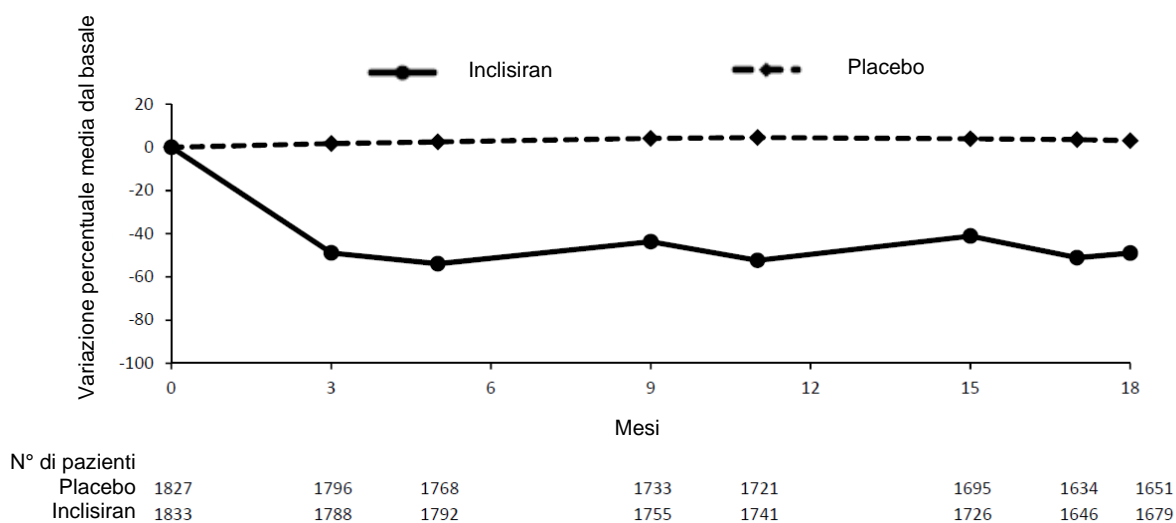
L'efficacia di inclisiran è stata valutata in 3 studi di fase III in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) (malattia coronarica, malattia cerebrovascolare o arteriopatia periferica), con equivalenti di rischio ASCVD (diabete mellito di tipo 2, ipercolesterolemia familiare, o rischio a 10 anni del 20% o maggiore di avere un evento cardiovascolare valutato con il punteggio del rischio di Framingham o equivalente) e/o ipercolesterolemia familiare (FH). I pazienti stavano assumendo la massima dose tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti e richiedevano un'ulteriore riduzione di LDL-C (pazienti non in grado di raggiungere il loro obiettivo di trattamento).

Approssimativamente il 17% dei pazienti era intollerante alle statine. Ai pazienti erano state somministrate iniezioni sottocutanee di 284 mg di inclisiran o di placebo al giorno 1, al giorno 90, al giorno 270 e al giorno 450. I pazienti sono stati seguiti fino al giorno 540.

L'effetto di inclisiran sulla morbilità e mortalità cardiovascolare non è ancora stato stabilito.

Nell'analisi aggregata di fase III, inclisiran somministrato per via sottocutanea ha diminuito il LDL-C tra 50% e 55% già al giorno 90 (Figura 1), e questo si è mantenuto durante la terapia a lungo termine. La riduzione massima di LDL-C è stata raggiunta al giorno 150 dopo una seconda somministrazione. Un piccolo ma statisticamente significativo aumento delle riduzioni dell'LDL-C fino al 65% è stato associato a livelli basali più bassi di LDL-C (approssimativamente <2 mmol/l [77 mg/dl]), a livelli basali più alti della PCSK9 e a dosi o intensità maggiori delle statine.

Figura 1 Variazione percentuale media del LDL-C rispetto al basale in pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista trattati con inclisiran verso placebo (analisi aggregata)



ASCVD e equivalenti di rischio ASCVD

Sono stati condotti due studi su pazienti con ASCVD e con equivalenti di rischio ASCVD (ORION-10 e ORION-11). I pazienti stavano assumendo la massima dose tollerata di statine con o senza altre terapie ipolipemizzanti, come ezetimibe, e richiedevano un'ulteriore riduzione di LDL-C.

Considerando che è atteso che l'abbassamento di LDL-C migliori i risultati cardiovascolari, gli endpoint co-primari in ciascun studio erano la variazione percentuale dell'LDL-C dal basale al giorno 510 rispetto al placebo e la variazione percentuale aggiustata per il tempo di LDL-C dal basale dopo il giorno 90 e fino al giorno 540, per stimare l'effetto integrato sull'LDL-C nel corso del tempo.

ORION-10 era uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo i 18-mesi condotto in 1 561 pazienti con ASCVD.

L'età media al basale era di 66 anni (intervallo: da 35 a 90 anni), il 60% dei pazienti aveva ≥ 65 anni, il 31% erano donne, l'86% bianchi, il 13% neri, l'1% asiatici e il 14% era di etnia ispanica o latina. Il livello medio di LDL-C al basale era di 2,7 mmol/L (105 mg/dl). Il sessantanove per cento (69%) stava assumendo statine ad alta intensità, il 19% statine a media intensità, l'1% statine a bassa intensità e l'11% non era in terapia con statine. Le statine più comunemente somministrate erano atorvastatina e rosuvastatina.

Inclisiran ha ridotto significativamente la variazione percentuale media di LDL-C dal basale al giorno 510 rispetto a placebo del 52% (IC 95%: -56%, -49%; $p < 0,0001$) (Tabella 2).

Inclisiran ha ridotto significativamente anche la variazione percentuale aggiustata per il tempo di LDL-C dal basale dopo il giorno 90 e fino al giorno 540 del 54% rispetto a placebo (IC 95%: -56%, -51%; $p < 0,0001$). Per ulteriori risultati, vedere Tabella 2.

Tabella 2 Variazione percentuale media rispetto al basale e differenza verso placebo dei parametri lipidici al giorno 510 in ORION-10

Gruppo in trattamento	LDL-C	Colesterolo totale	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Valore basale medio in mg/dl**	105	181	134	94	122
Giorno 510 (variazione percentuale media rispetto al basale)					
Placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
Inclisiran (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Differenza verso placebo (media LS) (IC 95%)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*Al giorno 540; variazione media percentuale nei valori Lp(a)					
**Valore basale medio in nmol/L per Lp(a)					

Al giorno 510, il target per LDL-C di <1,8 mmol/L (70 mg/dl) era stato raggiunto dall'84% dei pazienti con ASCVD trattati con inclisiran rispetto al 18% dei pazienti trattati con placebo.

Sono state osservate riduzioni coerenti e statisticamente significative ($p < 0,0001$) nella variazione percentuale di LDL-C dal basale al giorno 510 e nella variazione percentuale aggiustata per il tempo di LDL-C dal basale dopo il giorno 90 e fino al giorno 540 tra tutti i sottogruppi di pazienti, indipendentemente dai dati demografici di base, caratteristiche della patologia di base (inclusi genere, età, indice di massa corporea, etnia e uso di statine al basale), comorbidità e regioni geografiche.

ORION-11 era uno studio internazionale, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo di 18 mesi che ha valutato 1 617 pazienti con ASCVD o con equivalenti di rischio ASCVD. Più del 75% dei pazienti stava già ricevendo un trattamento di base con statine ad alta intensità, l'87% dei pazienti aveva ASCVD e il 13% aveva equivalenti di rischio ASCVD.

L'età media al basale era di 65 anni (intervallo: da 20 a 88 anni), il 55% dei pazienti aveva ≥ 65 anni, il 28% erano donne, il 98% bianchi, l'1% neri, l'1% asiatici e l'1% avevano etnia ispanica o latina. La media di LDL-C al basale era di 2,7 mmol/L (105 mg/dl). Il settantotto per cento (78%) stava assumendo statine ad alta densità, il 16% stava assumendo statine a media densità, lo 0,4% stava assumendo statine a bassa densità e il 5% non assumeva statine. Le statine più comunemente somministrate erano atorvastatina e rosuvastatina.

Inclisiran ha ridotto significativamente la variazione percentuale media di LDL-C dal basale al giorno 510 rispetto al placebo del 50% (IC 95%: -53%, -47%; $p < 0,0001$) (Tabella 3).

Inclisiran ha ridotto significativamente anche la variazione percentuale aggiustata per il tempo di LDL-C dal basale dopo il giorno 90 e fino al giorno 540 del 49% comparata con placebo (IC 95%: -52%, -47%; $p < 0,0001$). Per ulteriori risultati, vedere Tabella 3.

Tabella 3 Variazione percentuale media rispetto al basale e differenza verso placebo dei parametri lipidici al giorno 510 in ORION-11

Gruppo in trattamento	LDL-C	Colesterolo totale	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Valore basale medio in mg/dl**	105	185	136	96	107
Giorno 510 (variazione percentuale media rispetto al basale)					
Placebo (n=807)	4	2	2	1	0
Inclisiran (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Differenza verso placebo (media LS) (IC 95%)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*Al giorno 540; variazione media percentuale nei valori Lp(a)					
**Valore basale medio in nmol/L per Lp(a)					

Al giorno 510, il target per LDL-C di <1,8 mmol/L (70 mg/dl) era stato raggiunto dall'82% dei pazienti con ASCVD trattati con inclisiran rispetto al 16% dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti con equivalenti di rischio ASCVD, l'LDL-C target <2,6 mmol/L (100 mg/dl) era stato raggiunto dal 78% dei pazienti trattati con inclisiran rispetto al 31% dei pazienti trattati con placebo.

È stata osservata una variazione percentuale coerente e statisticamente significativa ($p<0,05$) di LDL-C dal basale al giorno 510 e una variazione percentuale aggiustata per il tempo di LDL-C dal basale dopo il giorno 90 e fino al giorno 540 in tutti i sottogruppi di pazienti, indipendentemente dai dati demografici di base, caratteristiche della patologia di base (inclusi genere, età, indice di massa corporea, etnia e uso di statine al basale), comorbidità e regioni geografiche.

Ipercolesterolemia familiare eterozigote

ORION-9 era uno studio internazionale, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo di 18 mesi con 482 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH). Tutti i pazienti stavano assumendo la massima dose tollerata di statine con o senza altre terapie ipolipemizzanti, come ezetimibe, e richiedevano un'ulteriore riduzione di LDL-C. La diagnosi di HeFH è stata effettuata sia con genotipizzazione sia con criteri clinici ("definite FH" usando sia i criteri Simon Broome o quelli di WHO/Dutch Lipid Network).

Gli endpoint co-primari erano la variazione percentuale in LDL-C dal basale al giorno 510 relativamente a placebo, e la variazione percentuale aggiustata per il tempo di LDL-C dal basale dopo il giorno 90 e fino al giorno 540 per stimare l'effetto integrato su LDL-C nel corso del tempo. Gli endpoint secondari chiave erano la variazione assoluta in LDL-C dal basale al giorno 510, la variazione assoluta in LDL-C aggiustata per il tempo dopo il giorno 90 e fino al giorno 540 e la variazione percentuale dal basale al giorno 510 di PCSK9, colesterolo totale, Apo-B, e non-HDL-C. Endpoint secondari addizionali includevano la responsività individuale a inclisiran e la proporzione di pazienti che avevano raggiunto i target lipidici globali per il loro livello di rischio di ASCVD.

L'età media al basale era di 55 anni (intervallo: da 21 a 80 anni), il 22% dei pazienti aveva età ≥ 65 anni, il 53% erano donne, il 94% erano bianchi, il 3% neri, il 3% asiatici e il 3% erano di etnia ispanica o latina. La media al basale di LDL-C era 4,0 mmol/L (153 mg/dl). Il settantaquattro per cento (74%) stava assumendo statine ad alta intensità, il 15% stava assumendo statine a media intensità e il 10% non assumeva statine. Il cinquantadue per cento (52%) dei pazienti era trattato con ezetimibe. Le statine più comunemente somministrate erano atorvastatina e rosuvastatina.

Inclisiran ha ridotto significativamente la variazione percentuale media di LDL-C dal basale al giorno 510 rispetto a placebo del 48% (IC 95%: -54%, -42%; $p<0,0001$) (Tabella 4).

Inclisiran ha ridotto significativamente anche la variazione percentuale aggiustata per il tempo di LDL-C dal basale dopo il giorno 90 e fino al giorno 540 del 44% rispetto al placebo (IC 95%: -48%, -40%; $p<0,0001$). Per ulteriori risultati, vedere Tabella 4.

Tabella 4 Variazione percentuale media rispetto al basale e differenza verso placebo dei parametri lipidici al giorno 510 in ORION-9

Gruppo di trattamento	LDL-C	Colesterolo totale	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Valore basale medio in mg/dl**	153	231	180	124	121
Giorno 510 (variazione percentuale media rispetto al basale)					
Placebo (n=240)	8	7	7	3	4
Inclisiran (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Differenza verso placebo (media LS) (IC 95%)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
*Al giorno 540; variazione media percentuale nei valori Lp(a)					
**Valore basale medio in nmol/L per Lp(a)					

Al giorno 510, il 52,5% dei pazienti con ASCVD trattati con inclisiran ha raggiunto il target LDL-C di <1,8 mmol/L (70 mg/dl) rispetto all'1,4% dei pazienti con ASCVD trattati con placebo, mentre nel gruppo con equivalenti di rischio ASCVD il 66,9% dei pazienti trattati con inclisiran ha raggiunto il target LDL-C di <2,6 mmol/L (100 mg/dl) rispetto all'8,9% dei pazienti trattati con placebo.

È stata osservata una variazione percentuale coerente e statisticamente significativa ($p < 0,05$) di LDL-C dal basale al giorno 510 e una variazione percentuale aggiustata per il tempo di LDL-C dal basale dopo il giorno 90 e fino al giorno 540 in tutti i sottogruppi di pazienti, indipendentemente dai dati demografici di base, caratteristiche della patologia di base (inclusi genere, età, indice di massa corporea, etnia e uso di statine al basale), comorbidità e regioni geografiche.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con inclisiran in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del colesterolo elevato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a singola somministrazione sottocutanea, l'esposizione sistemica a inclisiran è aumentata approssimativamente in modo dose proporzionale oltre un intervallo da 24 mg a 756 mg. Al regime posologico raccomandato di 284 mg, la concentrazione plasmatica ha raggiunto il picco approssimativamente 4 ore dopo la dose, con una C_{max} media di 509 ng/mL. Le concentrazioni hanno raggiunto livelli non rilevabili entro 48 ore dopo la somministrazione. L'area sotto la curva media di concentrazione-tempo plasmatica dalla dose estrapolata all'infinito è risultata 7 980 ng*h/mL. Evidenze farmacocinetiche a seguito di somministrazioni sottocutanee multiple di inclisiran sono risultate simili a quelle a seguito di una somministrazione singola della dose.

Distribuzione

Inclisiran *in vitro* si lega per l'87% alle proteine a concentrazioni plasmatiche rilevanti. In seguito ad una singola dose sottocutanea di 284 mg di inclisiran in adulti sani, il volume apparente di distribuzione è pari a circa 500 litri. Sulla base di dati non clinici si è osservato che inclisiran ha un alto assorbimento e selettività per il fegato, l'organo bersaglio per l'abbassamento del colesterolo.

Biotrasformazione

Inclisiran è metabolizzato primariamente dalle nucleasi a nucleotidi più corti inattivi di lunghezza variabile. Inclisiran non è un substrato per i trasportatori comuni di medicinali e, sebbene non siano stati condotti studi in vitro, non si prevede che sia un substrato per il citocromo P450.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione terminale di inclisiran è di circa 9 ore e non si verifica alcun accumulo con dosaggio multiplo. Il sedici per cento (16%) di inclisiran viene eliminato attraverso il rene.

Linearità/Non linearità

Nello studio clinico di fase I è stato osservato un aumento approssimativamente dose proporzionale di esposizione a inclisiran dopo la somministrazione di dosi sottocutanee di inclisiran nell'intervallo da 24 mg a 756 mg. Nessun accumulo e nessuna variazione tempo-dipendente sono state osservate dopo dosi sottocutanee multiple di inclisiran.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Nello studio clinico di fase I è stata osservata una dissociazione tra i parametri farmacocinetici di inclisiran e gli effetti farmacodinamici di LDL-C. Il trasporto selettivo di inclisiran agli epatociti, dove è incorporato nel complesso silenziatore indotto da RNA (RISC), risulta in una lunga durata d'azione, oltre alla summenzionata emivita di 9 ore basata sull'eliminazione plasmatica. L'effetto massimo di riduzione dell'LDL-C è stato osservato con una dose da 284 mg, con dosi più alte non si producono effetti maggiori.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

L'analisi farmacocinetica dei dati di uno studio dedicato alla compromissione renale ha riportato un aumento di C_{max} di inclisiran di circa 2,3, 2,0 e 3,3 volte e un aumento dell'area sotto la curva (AUC) di inclisiran di circa 1,6, 1,8 e 2,3 volte, rispettivamente in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CrCL] da 60 mL/min a 89 mL/min), moderata (CrCL da 30 mL/min a 59 mL/min) e severa (CrCL da 15 mL/min a 29 mL/min), rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Nonostante la maggiore esposizione plasmatica transitoria di oltre 48 ore, la riduzione di LDL-C era simile in tutti i gruppi di funzione renale. Sulla base della modellizzazione farmacodinamica della popolazione, non si raccomanda alcun adattamento della dose nei pazienti con malattia renale in fase terminale. Sulla base di valutazioni farmacocinetiche, farmacodinamiche e di sicurezza, non è necessario alcun adattamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. L'effetto dell'emodialisi sulla farmacocinetica di inclisiran non è stato studiato. Considerando che inclisiran è eliminato per via renale, non dovrebbe essere praticata l'emodialisi per almeno 72 ore dopo la somministrazione di Leqvio.

Compromissione epatica

L'analisi farmacocinetica dei dati di uno studio dedicato alla compromissione epatica ha segnalato un aumento di C_{max} di inclisiran di circa 1,1 e 2,1 volte e un aumento dell'AUC di inclisiran di circa 1,3 volte e 2,0, rispettivamente in pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) e moderata (Child-Pugh classe B) rispetto a pazienti con funzione epatica normale. Nonostante la maggiore esposizione plasmatica transitoria di inclisiran, le riduzioni di LDL-C erano simili tra i gruppi di pazienti trattati con inclisiran con funzione epatica normale e compromissione epatica lieve. Nei pazienti con compromissione epatica moderata i livelli di base della PCSK9 erano nettamente inferiori e la riduzione di LDL-C era inferiore a quella osservata nei pazienti con funzione epatica normale. Non è necessario alcun adattamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (Child-Pugh classe A e B). Leqvio non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C).

Altre popolazioni particolari

Un'analisi farmacodinamica di popolazione è stata condotta su dati provenienti da 4 328 pazienti. Età, peso corporeo, sesso, etnia e clearance della creatinina non hanno influenzato significativamente la farmacodinamica di inclisiran. Non sono raccomandati adattamenti della dose per i pazienti con queste caratteristiche demografiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi tossicologici a dose ripetuta condotti su ratti e scimmie, le dosi senza effetto avverso osservabile (NOAEL) identificate sono state quelle più elevate somministrate per via sottocutanea che hanno prodotto esposizioni notevolmente superiori alla massima esposizione umana. Le osservazioni microscopiche provenienti da studi tossicologici includevano vacuolizzazione negli epatociti di ratti e nei macrofagi linfonodali delle scimmie e presenza di granulociti basofili negli epatociti delle scimmie e nei reni di ratti e scimmie. Queste osservazioni non sono state associate a variazioni nei parametri clinici di laboratorio e non sono state considerate avverse.

Inclisiran non è risultato cancerogeno nei ratti Sprague Dawley o nei topi TgRasH2 trattati con inclisiran a dosi sufficientemente superiori alle dosi cliniche.

Nessun potenziale mutageno o clastogeno di inclisiran è stato riscontrato in una serie di test, tra cui un saggio di mutagenicità batterica, un saggio *in vitro* di aberrazione cromosomica nei linfociti del sangue periferico umano e un saggio *in vivo* del micronucleo del midollo osseo nel ratto.

Gli studi di riproduzione effettuati su ratti e conigli non hanno rivelato nessuna evidenza di danno al feto dovuto a inclisiran alle dosi più elevate somministrate, che hanno prodotto un'esposizione notevolmente superiore alla massima esposizione umana.

Inclisiran non ha influenzato la fertilità o le prestazioni riproduttive di ratti maschi e femmine esposti a inclisiran prima della gestazione e durante la gestazione. Le dosi erano associate ad esposizioni sistemiche di molte volte superiori all'esposizione umana a dosi cliniche.

Inclisiran è stato osservato nel latte di ratti in allattamento; tuttavia, non vi è alcuna prova di assorbimento sistemico nei neonati di ratti in allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH) (E524)

Acido fosforico concentrato (per l'aggiustamento del pH) (E338)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita

1,5 mL di soluzione in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica rivestita con fluorotec) con ago e copriago rigido.

Confezione da una siringa preriempita.

Siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago

1,5 mL di soluzione in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica rivestita con fluorotec) con ago e copriago rigido, con dispositivo di protezione dell'ago.

Confezione da una siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Leqvio deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione. La soluzione deve essere chiara, da incolore a giallo paglierino ed essenzialmente senza particelle. Se la soluzione contiene particolato visibile, la soluzione non deve essere usata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 dicembre 2020
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA DISPOSITIVO DI PROTEZIONE DELL'AGO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Leqvio 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
inclisiran

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene inclisiran sodico equivalente a 284 mg di inclisiran in 1,5 mL di soluzione.

Ogni mL contiene inclisiran sodico equivalente a 189 mg di inclisiran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido e acido fosforico concentrato.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1494/001 1 siringa preriempita

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DELLA SIRINGA PRERIEMPITA SENZA DISPOSITIVO DI PROTEZIONE DELL'AGO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Leqvio 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
inclisiran
Uso sottocutaneo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON DISPOSITIVO DI PROTEZIONE DELL'AGO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Leqvio 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
inclisiran

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene inclisiran sodico equivalente a 284 mg di inclisiran in 1,5 mL di soluzione.

Ogni mL contiene inclisiran sodico equivalente a 189 mg di inclisiran.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido e acido fosforico concentrato.
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1494/002 1 siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON DISPOSITIVO DI PROTEZIONE DELL'AGO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Leqvio 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
inclisiran
Uso sottocutaneo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

1 siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leqvio 284 mg preparazione iniettabile
inclisiran
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Leqvio 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita inclisiran

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Leqvio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Leqvio
3. Come viene somministrato Leqvio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Leqvio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Leqvio e a cosa serve

Cos'è Leqvio e come funziona

Leqvio contiene il principio attivo inclisiran. Inclisiran abbassa i livelli di colesterolo LDL (colesterolo "cattivo"), che può causare problemi al cuore e alla circolazione sanguigna quando i livelli sono aumentati.

Inclisiran funziona interferendo con l'RNA (materiale genetico delle cellule del corpo) per limitare la produzione di una proteina chiamata PCSK9. Questa proteina può aumentare i livelli di colesterolo LDL e prevenirne la produzione aiuta ad abbassare i livelli di colesterolo LDL.

A cosa serve Leqvio

Leqvio è usato in aggiunta alla dieta per abbassare il colesterolo se è un adulto con un alto livello di colesterolo nel sangue (ipercolesterolemia primaria, inclusa la familiare eterozigote e non familiare, o dislipidemia mista).

Leqvio è usato:

- insieme a una statina (un tipo di medicinale per il trattamento del colesterolo alto), a volte in associazione con altri trattamenti per abbassare il colesterolo, se la dose massima della statina non funziona in modo adeguato, o
- da solo o insieme ad altri medicinali per abbassare il colesterolo quando le statine non funzionano bene o non possono essere utilizzate.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Leqvio

Non le deve essere somministrato Leqvio

- se è allergico a inclisiran o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato Leqvio:

- se è sottoposto a dialisi
- se ha una grave malattia del fegato
- se ha una grave malattia del rene

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini e nei giovani al di sotto dei 18 anni di età, in quanto non vi è esperienza sull'uso del medicinale in questa fascia di età.

Altri medicinali e Leqvio

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico, o al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato questo medicinale.

L'uso di Leqvio deve essere evitato durante la gravidanza.

Non è ancora noto se Leqvio passi nel latte materno. Il medico la aiuterà a decidere se continuare l'allattamento al seno o iniziare il trattamento con Leqvio. Il medico prenderà in considerazione i potenziali benefici del trattamento per lei e i benefici per la salute e i rischi dell'allattamento al seno per il suo bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che Leqvio influenzi la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Leqvio contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come viene somministrato Leqvio

La dose raccomandata di Leqvio è 284 mg somministrata tramite un'iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). La dose successiva è somministrata dopo 3 mesi ed è seguita da ulteriori dosi ogni 6 mesi.

Prima di iniziare il trattamento con Leqvio, deve seguire una dieta per abbassare il colesterolo ed è probabile che dovrà assumere una statina. Deve seguire questa dieta per abbassare il colesterolo e continuare a prendere la statina per tutto il tempo in cui riceve Leqvio.

Leqvio deve essere iniettato sotto la pelle dell'addome; siti di iniezione alternativi comprendono la parte superiore del braccio o la coscia. Leqvio le sarà somministrato da un medico, un farmacista o un infermiere (operatore sanitario).

Se le viene somministrato più Leqvio del dovuto

Questo medicinale le sarà somministrato dal medico, dal farmacista o dall'infermiere (operatore sanitario). Nell'estremamente improbabile caso in cui le venga somministrata una quantità eccessiva (sovradosaggio), il medico o un altro operatore sanitario controllerà la presenza di effetti indesiderati.

Se salta la dose di Leqvio

Se salta l'appuntamento per l'iniezione di Leqvio, contatti il medico, il farmacista o l'infermiere non appena può, per concordare l'iniezione successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- reazioni al sito di iniezione quali dolore, arrossamento o eruzione cutanea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Leqvio

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Non congelare.

Il medico, il farmacista o l'infermiere controlleranno questo medicinale e lo elimineranno se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medico, il farmacista o l'infermiere elimineranno i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Leqvio

- Il principio attivo è inclisiran. Ogni siringa preriempita contiene inclisiran sodico equivalente a 284 mg di inclisiran in 1,5 mL di soluzione. Ciascun mL contiene inclisiran sodico equivalente a 189 mg di inclisiran.
- Gli altri componenti sono: acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (E524) (vedere paragrafo 2 "Leqvio contiene sodio") e acido fosforico concentrato (E338).

Descrizione dell'aspetto di Leqvio e contenuto della confezione

Leqvio 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita è una soluzione trasparente, da incolore a leggermente gialla, essenzialmente priva di particelle.

Ciascuna confezione contiene 1 siringa preriempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Leqvio 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita inclisiran

I professionisti sanitari devono fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per le informazioni complete sulla prescrizione.

Indicazione (vedere paragrafo 4.1 dell'RCP)

Leqvio è indicato in adulti con ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione a una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per l'LDL-C con la dose massima tollerata di statine, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata.

Posologia (vedere paragrafo 4.2 dell'RCP)

La dose raccomandata di inclisiran è di 284 mg somministrata come una singola iniezione sottocutanea: all'inizio, nuovamente a 3 mesi, e successivamente ogni 6 mesi.

Dosi dimenticate

Se una dose pianificata viene dimenticata da meno di 3 mesi, inclisiran deve essere somministrato e il dosaggio continuato come da schema di trattamento iniziale del paziente.

Se una dose pianificata viene dimenticata da più di 3 mesi, dovrà essere iniziato un nuovo schema di trattamento – inclisiran deve essere somministrato all'inizio, nuovamente a 3 mesi, e successivamente ogni 6 mesi.

Trattamento di transizione da anticorpi monoclonali inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9)

Inclisiran può essere somministrato immediatamente dopo l'ultima dose di un anticorpo monoclonale inibitore della PCSK9. Per mantenere l'abbassamento della lipoproteina a bassa densità di colesterolo (LDL-C), si raccomanda di somministrare inclisiran entro 2 settimane dopo l'ultima dose di un anticorpo monoclonale inibitore della PCSK9.

Popolazioni particolari

Anziani

Non sono necessari adattamenti della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2 dell'RCP).

Compromissione epatica

Non sono necessari adattamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 5.2 dell'RCP). Inclisiran deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica severa.

Compromissione renale

Non sono necessari adattamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa o pazienti con una malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2 dell'RCP). Vi è un'esperienza limitata con inclisiran in pazienti con compromissione renale severa. Inclisiran deve essere usato con cautela in questi pazienti. Vedere paragrafo 4.4 dell'RCP per le precauzioni da prendere in caso di emodialisi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di inclisiran in bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione (vedere paragrafo 4.2 dell'RCP)

Uso sottocutaneo.

Inclisiran è somministrato tramite iniezione sottocutanea nell'addome; siti di iniezione alternativi comprendono il braccio o la coscia. Le iniezioni non devono essere praticate in aree della pelle che presentano una malattia cutanea attiva o lesioni quali ustioni solari, eruzioni cutanee, infiammazione o infezioni cutanee.

Ogni dose da 284 mg viene somministrata utilizzando una singola siringa preriempita. Ogni siringa preriempita è solo monouso.

Inclisiran è destinato alla somministrazione da parte di un operatore sanitario.

Controindicazioni (vedere paragrafo 4.3 dell'RCP)

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego (vedere paragrafo 4.4 dell'RCP)

Emodialisi

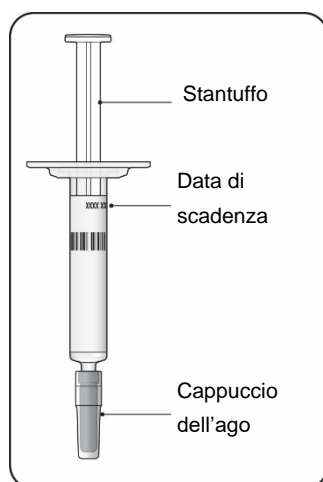
L'effetto dell'emodialisi sulla farmacocinetica di inclisiran non è stato studiato. Considerando che inclisiran è eliminato per via renale, l'emodialisi non deve essere praticata per almeno 72 ore dopo la somministrazione di inclisiran.

Conservazione (vedere paragrafo 6.4 dell'RCP)

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Non congelare.

Istruzioni per l'uso di Leqvio siringa preriempita

Questo paragrafo contiene informazioni su come iniettare Leqvio.



Informazioni importanti che è necessario conoscere prima di iniettare Leqvio

- **Non** usare la siringa preriempita se qualsiasi sigillo sulla scatola esterna o il sigillo del vassoietto di plastica sono danneggiati.
- **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago fino a quando si è pronti ad iniettare.
- **Non** utilizzare se la siringa preriempita è caduta dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago.
- **Non** cercare di riutilizzare o smontare la siringa preriempita.

Step 1. Ispezionare la siringa preriempita

Si potrebbero vedere delle bolle d'aria nel liquido, il che è normale. **Non** cercare di rimuovere l'aria.

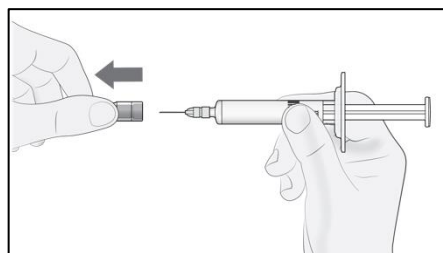
- **Non** utilizzare la siringa preriempita se appare danneggiata o se una parte della soluzione iniettabile è fuoriuscita dalla siringa preriempita.

Step 2. Rimuovere il cappuccio dell'ago

Tirare con decisione per rimuovere il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita. Si potrebbe vedere una goccia di liquido sulla punta dell'ago. Ciò è normale.

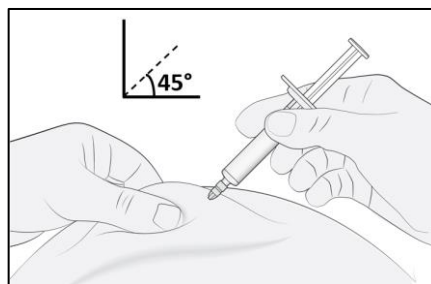
Non rimettere il cappuccio dell'ago. Gettarlo via.

Non rimuovere il cappuccio dell'ago fino a quando si è pronti a iniettare. La rimozione del cappuccio molto prima dell'iniezione può condurre all'essiccamento del medicinale all'interno dell'ago, causando l'otturazione dell'ago.



Step 3. Inserire l'ago

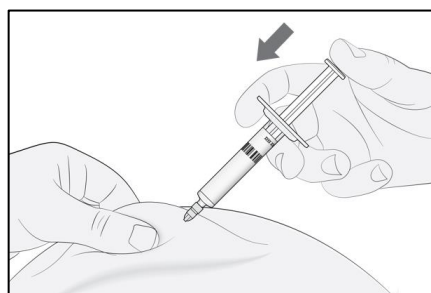
Pizzicare delicatamente la pelle nella sede di iniezione e mantenere il pizzico durante l'iniezione. Con l'altra mano inserire come illustrato l'ago nella pelle con un angolo approssimativo di 45 gradi.



Step 4. Iniettare

Mantenere il pizzico. Premere lentamente lo stantuffo **fino in fondo**. Questo assicurerà che sia iniettata l'intera dose.

Nota: se dopo l'inserimento dell'ago non riesce ad abbassare lo stantuffo, utilizzi una nuova siringa preriempita.



Step 5. Completare l'iniezione e smaltire la siringa preriempita

Rimuovere la siringa preriempita dalla sede di iniezione. **Non** rimettere il cappuccio dell'ago. Smaltire la siringa preriempita in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Leqvio 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago
inclisiran

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Leqvio e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Leqvio
3. Come viene somministrato Leqvio
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Leqvio
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Leqvio e a cosa serve

Cos'è Leqvio e come funziona

Leqvio contiene il principio attivo inclisiran. Inclisiran abbassa i livelli di colesterolo LDL (colesterolo "cattivo"), che può causare problemi al cuore e alla circolazione sanguigna quando i livelli sono aumentati.

Inclisiran funziona interferendo con l'RNA (materiale genetico delle cellule del corpo) per limitare la produzione di una proteina chiamata PCSK9. Questa proteina può aumentare i livelli di colesterolo LDL e prevenirne la produzione aiuta ad abbassare i livelli di colesterolo LDL.

A cosa serve Leqvio

Leqvio è usato in aggiunta alla dieta per abbassare il colesterolo se è un adulto con un alto livello di colesterolo nel sangue (ipercolesterolemia primaria, inclusa la familiare eterozigote e non familiare, o dislipidemia mista).

Leqvio è usato:

- insieme a una statina (un tipo di medicinale per il trattamento del colesterolo alto), a volte in associazione con altri trattamenti per abbassare il colesterolo, se la dose massima della statina non funziona in modo adeguato, o
- da solo o insieme ad altri medicinali per abbassare il colesterolo quando le statine non funzionano bene o non possono essere utilizzate.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Leqvio

Non le deve essere somministrato Leqvio

- se è allergico a inclisiran o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato Leqvio:

- se è sottoposto a dialisi
- se ha una grave malattia del fegato
- se ha una grave malattia del rene

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini e nei giovani al di sotto dei 18 anni di età, in quanto non vi è esperienza sull'uso del medicinale in questa fascia di età.

Altri medicinali e Leqvio

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico, o al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato questo medicinale.

L'uso di Leqvio deve essere evitato durante la gravidanza.

Non è ancora noto se Leqvio passi nel latte materno. Il medico la aiuterà a decidere se continuare l'allattamento al seno o iniziare il trattamento con Leqvio. Il medico prenderà in considerazione i potenziali benefici del trattamento per lei e i benefici per la salute e i rischi dell'allattamento al seno per il suo bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che Leqvio influenzi la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Leqvio contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come viene somministrato Leqvio

La dose raccomandata di Leqvio è 284 mg somministrata tramite un'iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). La dose successiva è somministrata dopo 3 mesi ed è seguita da ulteriori dosi ogni 6 mesi.

Prima di iniziare il trattamento con Leqvio, deve seguire una dieta per abbassare il colesterolo ed è probabile che dovrà assumere una statina. Deve seguire questa dieta per abbassare il colesterolo e continuare a prendere la statina per tutto il tempo in cui riceve Leqvio.

Leqvio deve essere iniettato sotto la pelle dell'addome; siti di iniezione alternativi comprendono la parte superiore del braccio o la coscia. Leqvio le sarà somministrato da un medico, un farmacista o un infermiere (operatore sanitario).

Se le viene somministrato più Leqvio del dovuto

Questo medicinale le sarà somministrato dal medico, dal farmacista o dall'infermiere (operatore sanitario). Nell'estremamente improbabile caso in cui le venga somministrata una quantità eccessiva (sovradosaggio), il medico o un altro operatore sanitario controllerà la presenza di effetti indesiderati.

Se salta la dose di Leqvio

Se salta l'appuntamento per l'iniezione di Leqvio, contatti il medico, il farmacista o l'infermiere non appena può, per concordare l'iniezione successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- reazioni al sito di iniezione quali dolore, arrossamento o eruzione cutanea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Leqvio

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Non congelare.

Il medico, il farmacista o l'infermiere controlleranno questo medicinale e lo elimineranno se contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medico, il farmacista o l'infermiere elimineranno i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Leqvio

- Il principio attivo è inclisiran. Ogni siringa preriempita contiene inclisiran sodico equivalente a 284 mg di inclisiran in 1,5 mL di soluzione. Ciascun mL contiene inclisiran sodico equivalente a 189 mg di inclisiran.
- Gli altri componenti sono: acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (E524) (vedere paragrafo 2 "Leqvio contiene sodio") e acido fosforico concentrato (E338).

Descrizione dell'aspetto di Leqvio e contenuto della confezione

Leqvio 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita è una soluzione trasparente, da incolore a leggermente gialla, essenzialmente priva di particelle.

Ciascuna confezione contiene 1 siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 ehf.
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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

**Leqvio 284 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago
inclisiran**

I professionisti sanitari devono fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per le informazioni complete sulla prescrizione.

Indicazione (vedere paragrafo 4.1 dell'RCP)

Leqvio è indicato in adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione a una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per l'LDL-C con la dose massima tollerata di statine, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata.

Posologia (vedere paragrafo 4.2 dell'RCP)

La dose raccomandata di inclisiran è di 284 mg somministrata come una singola iniezione sottocutanea: all'inizio, ancora a 3 mesi, successivamente ogni 6 mesi.

Dosi dimenticate

Se una dose pianificata viene dimenticata da meno di 3 mesi, inclisiran deve essere somministrato e il dosaggio continuato come da schema di trattamento iniziale del paziente.

Se una dose pianificata viene dimenticata da più di 3 mesi, dovrà essere iniziato un nuovo schema di trattamento – inclisiran deve essere somministrato all'inizio, nuovamente a 3 mesi, e successivamente ogni 6 mesi.

Trattamento di transizione da anticorpi monoclonali inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9)

Inclisiran può essere somministrato immediatamente dopo l'ultima dose di un anticorpo monoclonale inibitore della PCSK9. Per mantenere l'abbassamento della lipoproteina a bassa densità di colesterolo (LDL-C) si raccomanda di somministrare inclisiran entro 2 settimane dopo l'ultima dose di un anticorpo monoclonale inibitore della PCSK9.

Popolazioni particolari

Anziani

Non sono necessari adattamenti della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2 dell'RCP).

Compromissione epatica

Non sono necessari adattamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) o moderata (Child-Pugh classe B). Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 5.2 dell'RCP). Inclisiran deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica severa.

Compromissione renale

Non sono necessari adattamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa o pazienti con una malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2 dell'RCP). Vi è un'esperienza limitata con inclisiran in pazienti con compromissione renale severa. Inclisiran deve essere usato con cautela in questi pazienti. Vedere paragrafo 4.4 dell'RCP per le precauzioni da prendere in caso di emodialisi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di inclisiran in bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione (vedere paragrafo 4.2 dell'RCP)

Uso sottocutaneo.

Inclisiran è somministrato tramite iniezione sottocutanea nell'addome; siti di iniezione alternativi comprendono il braccio o la coscia. Le iniezioni non devono essere praticate in aree della pelle che presentano una malattia cutanea attiva o lesioni quali ustioni solari, eruzioni cutanee, infiammazione o infezioni cutanee.

Ogni dose da 284 mg viene somministrata utilizzando una singola siringa preriempita. Ogni siringa preriempita è solo monouso.

Inclisiran è destinato alla somministrazione da parte di un operatore sanitario.

Controindicazioni (vedere paragrafo 4.3 dell'RCP)

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego (vedere paragrafo 4.4 dell'RCP)

Emodialisi

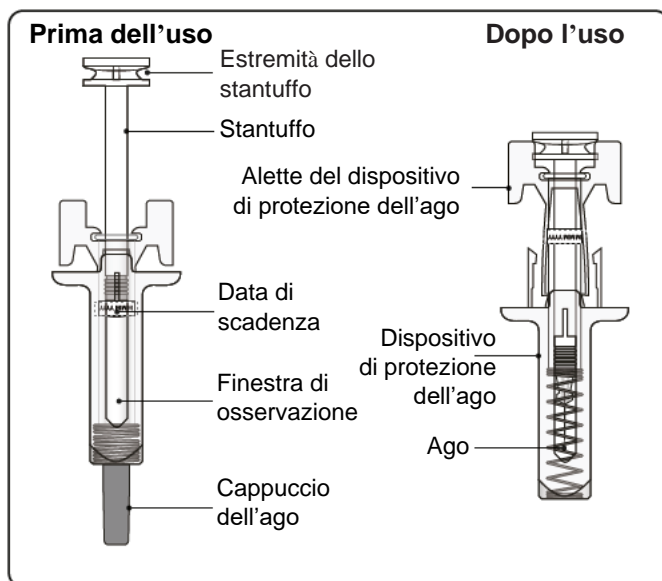
L'effetto dell'emodialisi sulla farmacocinetica di inclisiran non è stato studiato. Considerando che inclisiran è eliminato per via renale, l'emodialisi non deve essere praticata per almeno 72 ore dopo la somministrazione di inclisiran.

Conservazione (vedere paragrafo 6.4 dell'RCP)

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Non congelare.

Istruzioni per l'uso di Leqvio siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago

Questo paragrafo contiene informazioni su come iniettare Leqvio.



Informazioni importanti che è necessario conoscere prima di iniettare Leqvio

- **Non** usare la siringa preriempita se qualsiasi sigillo sulla scatola esterna o il sigillo del vassoietto di plastica sono danneggiati.
- **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago fino a quando si è pronti ad iniettare.
- **Non** utilizzare se la siringa preriempita è caduta su una superficie dura o è caduta dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago.
- **Non** cercare di riutilizzare o smontare la siringa preriempita.
- La siringa preriempita ha un dispositivo di protezione dell'ago che si attiverà per coprire l'ago dopo aver terminato l'iniezione. Il dispositivo di protezione dell'ago aiuterà a prevenire ferite da puntura d'ago a chiunque maneggi la siringa preriempita dopo l'iniezione.

Step 1. Ispezionare la siringa preriempita

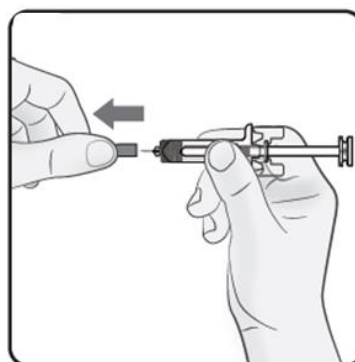
Si potrebbero vedere delle bolle d'aria nel liquido, il che è normale. Non cercare di rimuovere l'aria.

- **Non** utilizzare la siringa preriempita se appare danneggiata o se una parte della soluzione iniettabile è fuoriuscita dalla siringa preriempita.

Step 2. Rimuovere il cappuccio dell'ago

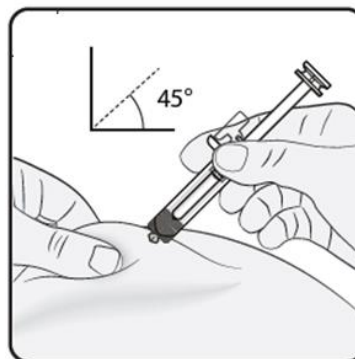
Tirare con decisione per rimuovere il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita. Si potrebbe vedere una goccia di liquido sulla punta dell'ago. Ciò è normale. Non rimettere il cappuccio dell'ago. Gettarlo via.

Non rimuovere il cappuccio dell'ago fino a quando si è pronti a iniettare. La rimozione del cappuccio molto prima dell'iniezione può condurre all'essiccamento del medicinale all'interno dell'ago, causando l'otturazione dell'ago.



Step 3. Inserire l'ago

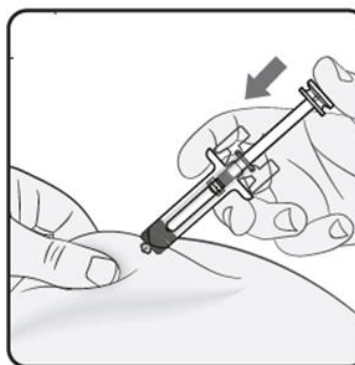
Pizzicare delicatamente la pelle nella sede di iniezione e mantenere il pizzico durante l'iniezione. Con l'altra mano inserire come illustrato l'ago nella pelle con un angolo approssimativo di 45 gradi.



Step 4. Iniziare l'iniezione

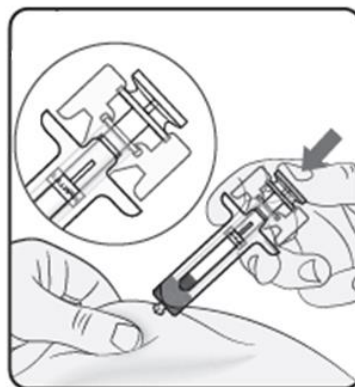
Mantenere il pizzico. Premere lentamente lo stantuffo **fino in fondo**. Questo assicurerà che sia iniettata l'intera dose.

Nota: se dopo l'inserimento dell'ago non riesce ad abbassare lo stantuffo, utilizzi una nuova siringa preriempita.



Step 5. Completare l'iniezione

Accertarsi come illustrato che l'estremità dello stantuffo sia tra le alette del dispositivo di protezione dell'ago. Ciò assicurerà che il dispositivo di protezione dell'ago si è attivato e coprirà l'ago dopo che l'iniezione è terminata.

**Step 6. Rilasciare lo stantuffo**

Mantenendo la siringa preriempita sulla sede di iniezione, rilasciare lentamente lo stantuffo fino a che l'ago sarà coperto dal dispositivo di protezione. Rimuovere la siringa preriempita dalla sede di iniezione.

**Step 7. Smaltire la siringa preriempita**

Smaltire la siringa preriempita in conformità alla normativa locale vigente.