

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Leqvio 284 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur inklsirāna nātrija sāli, kas atbilst 284 mg inklsirāna (*inclisiranum*) 1,5 ml šķīdumā.

Katrs ml satur inklsirāna nātrija sāli daudzumā, kas atbilst 189 mg inklsirāna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens un praktiski nesatur daļiņas.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Leqvio ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem ar primāru hiperholesterinēmiju (heterozigotu pārmantotu un nepārmantotu hiperholesterinēmiju) vai jauktu dislipidēmiju kā līdzeklis papildus diētai:

- kombinācijā ar statīnu vai statīnu kopā ar citiem lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem pacientiem, kuri nespēj sasniegt ZBL-H mērķus, lietojot statīnu maksimāli pieļaujamā devā, vai
- atsevišķi vai kombinācijā ar citiem lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem pacientiem, kuri nepanes statīnus vai kuriem statīni ir kontrindicēti.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Ieteicamā deva ir 284 mg inklsirāna vienas subkutānas injekcijas veidā pēc šādas shēmas: 1. deva, atkārtota deva pēc 3 mēnešiem, sekojoši ik pēc 6 mēnešiem.

#### Izlaistas devas

Ja plānotā deva tiek izlaista un pagājuši mazāk nekā 3 mēneši, jāievada inklsirāns, un lietošana jāturpina atbilstoši pacienta sākotnējam grafikam.

Ja plānotā deva ir izlaista un pagājuši vairāk nekā 3 mēneši, inklsirāna lietošana jāsāk ar jaunu ievadīšanas grafiku - 1. deva, tad atkārtota pēc 3 mēnešiem, sekojoši ik pēc 6 mēnešiem.

#### Pāreja no terapijas ar monoklonālo antivielu PCSK9 inhibitoriem

Inklsirānu var ievadīt uzreiz pēc pēdējās monoklonālās antivielas PCSK9 inhibitora devas. Lai uzturētu ZBL-H līmeņa pazemināšanos, inklsirānu ieteicams ievadīt 2 nedēļu laikā pēc pēdējās monoklonālās antivielas PCSK9 inhibitora devas.

### Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)*

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

### *Aknu darbības traucējumi*

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A* klase) vai vidēji smagiem (*Child-Pugh B* klase) aknu darbības traucējumiem. Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh C* klase) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietojot inklisirānu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem ar nieru slimības beigu stadiju devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pieredze par inklisirāna lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežota. Šiem pacientiem inklisirāns jālieto piesardzīgi. Par piesardzības pasākumiem hemodialīzes gadījumā skatīt 4.4. apakšpunktu.

### *Pediatriskā populācija*

Inklsirāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Inklsirāns ir paredzēts subkutānai injekcijai vēderā; alternatīvas injekcijas vietas ir augšdelms vai augšstilbs. Zāles nedrīkst injicēt vietās ar aktīvu ādas slimību vai bojājumu, piemēram, apdegumiem, izsitumiem, iekaisumu vai ādas infekciju.

Katru 284 mg devu ievada ar vienu pilnšļirci. Pilnšļirce ir paredzēta vienreizējai lietošanai.

Inklsirāna ievadīšana jāveic veselības aprūpes speciālistam.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Hemodialīze

Hemodialīzes ietekme uz inklsirāna farmakokinētiku nav pētīta. Ņemot vērā to, ka inklsirāns tiek izvadīts caur nierēm, hemodialīzi nevajadzētu veikt vismaz 72 stundas pēc inklsirāna ievadīšanas.

#### Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Inklsirāns nav ierastākais zāļu transportvielu substrāts, un, lai gan *in vitro* pētījumi netika veikti, nav sagaidāms, ka tas būtu citohroma P450 substrāts. Inklsirāns nav citohroma P450 enzīmu vai vairāk sastopamo zāļu transportvielu inhibitors. Tāpēc nav paredzams, ka inklsirānam varētu būt klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citām zālēm. Pamatojoties uz ierobežotiem pieejamiem datiem, klīniski nozīmīga mijiedarbība ar atorvastatīnu, rosuvastatīnu vai citiem statīniem nav sagaidāma.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Dati par inkļisrāna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no inkļisrāna lietošanas grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai inkļisrāns izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par inkļisrāna izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar inkļisrānu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

##### Fertilitāte

Nav pieejami dati par inkļisrāna ietekmi uz fertilitāti cilvēkam. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrādīja ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Leqvio neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Vienīgās ar inkļisrānu saistītās blakusparādības bija reakcijas injekcijas vietā (8,2%).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās reakcijas ir sadalītas pa orgānu sistēmu klasēm (1. tabula). Biežuma kategorijas norādītas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

##### **1. tabula Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ar inkļisrānu ārstētiem pacientiem**

Orgānu sistēmas klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nevēlamās reakcijas injekcijas vietā <sup>1</sup>	Bieži
<sup>1</sup> Skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"		

##### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Nevēlamās reakcijas injekcijas vietā

Nevēlamās reakcijas injekcijas vietā pivotālajos pētījumos novērotas 8,2% un 1,8% pacientu, kas saņēma attiecīgi inkļisrānu un placebo. Pacientu daļa, kas pārtrauca ārstēšanu reakciju injekcijas vietā dēļ, bija attiecīgi 0,2% un 0,0%. Visas blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas, pārejošas un bez sekām. Biežākās blakusparādības injekcijas vietā pacientiem, kuri ārstēti ar inkļisrānu, bija reakcijas injekcijas vietā (3,1%), sāpes injekcijas vietā (2,2%), eritēma injekcijas vietā (1,6%) un izsitumi injekcijas vietā (0,7%).

## Īpašas pacientu grupas

### Gados vecāki cilvēki

No 1833 pacientiem, kuri saņēma inkļisirānu pivotālajos pētījumos, 981 (54%) bija 65 gadus veci vai vecāki, un 239 (13%) bija 75 gadus veci vai vecāki. Netika novērotas atšķirības drošumā starp šiem pacientiem un jaunākiem pacientiem.

### Imunogenitāte

Pivotālajos pētījumos 1830 pacientiem tika noteiktas antivielas pret inkļisirānu. Pozitīvas antivielas pret zālēm bija 1,8% (33/1830) pacientu pirms inkļisirāna ievadīšanas un 4,9% (90/1830) pacientu 18 mēnešu ārstēšanas laikā ar inkļisirānu. Netika novērotas klīniski nozīmīgas inkļisirāna klīniskās efektivitātes, drošuma vai farmakodinamiskā profila atšķirības pacientiem ar pozitīvām anti-inkļisirāna antivielām.

### Laboratoriskie raksturlielumi

III fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri lietoja inkļisirānu (ALAT: 19,7% un ASAT: 17,2%), aknu transamināžu līmenis serumā paaugstinājās biežāk (starp >1x normas augšējo robežu (NAR) un ≤3x NAR) nekā placebo lietojušiem (ALAT: 13,6% un ASAT: 11,1%). Šie paaugstinājumi neprogresēja, lai pārsniegtu klīniski nozīmīgo 3x NAR sliekšni, bija asimptomātiski un nebija saistīti ar nevēlamām reakcijām vai citiem pierādījumiem par aknu disfunkciju.

### Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma inkļisirānu devās, kas līdz trim reizēm pārsniedza terapeitisko devu, netika novērotas klīniski nozīmīgas reakcijas. Nav pieejama specifiska ārstēšana inkļisirāna pārdozēšanas gadījumā. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāsaņem simptomātiska terapija ar atbalsta pasākumiem pēc nepieciešamības.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: lipīdus modificējoši līdzekļi, citi seruma lipīdus modificējošie līdzekļi, ATĶ kods: C10AX16

### Darbības mehānisms

Inkļisirāns ir holesterīna līmeni pazeminoša, divpavedienu, īsa interferējoša ribonukleīnskābe (*small interfering ribonucleic acid* - siRNS), kas konjugēta uz kodējošā pavediena ar trīsizaru N-acetilgalaktozamīnu (GalNAc), lai atvieglotu tā uzņemšanu hepatocītos. Hepatocītos inkļisirāns izmanto RNS interferences mehānismu un izraisa proolbaltumvielas konvertāzes subtilizīna keksīna 9. tipa mRNS katalītisko sabrukšanu. Tas palielina ZBL-H receptoru līmeni un ekspresiju uz hepatocītu šūnu virsmas, kas palielina ZBL-H uzņemšanu un pazemina ZBL-H līmeni asinsritē.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc vienas subkutānas 284 mg inklisirāna ievadīšanas ZBL-H samazinājumu novēroja 14 dienu laikā pēc devas ievadīšanas. ZBL-H samazinājās vidēji par 49-51% 30-60 dienu laikā pēc devas saņemšanas. 180. dienā ZBL-H līmenis saglabājās samazināts par aptuveni 53%.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

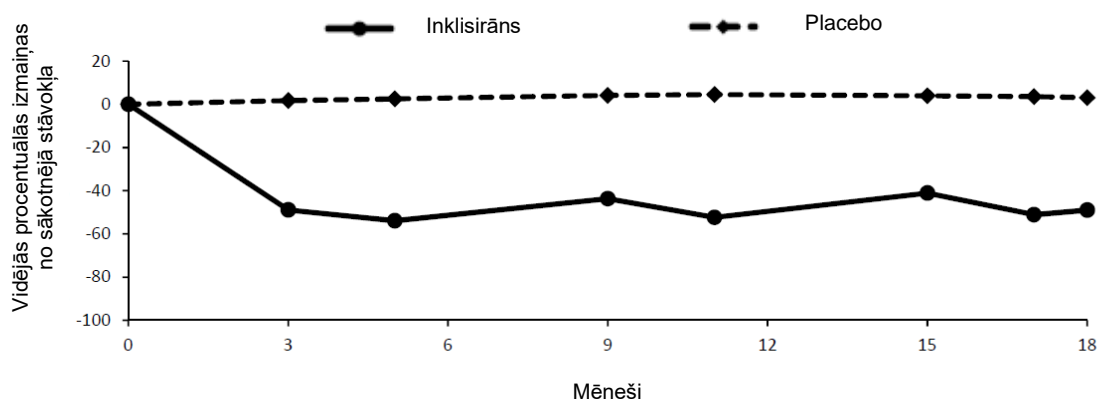
Klīniskajos pētījumos un dažās publikācijās 284 mg inklisirāna deva ir ekvivalenta 300 mg inklisirāna nātrija sāls.

Inklisirāna efektivitāte tika novērtēta trīs III fāzes pētījumos pacientiem ar aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību (ASKVS) (koronāra sirds slimība, cerebrovaskulāra slimība vai perifēro artēriju slimība), ASKVS riska ekvivalentiem (2. tipa cukura diabēts, pārmantota hiperholesterinēmija vai 20% vai lielāks 10 gadu kardiovaskulāra notikuma risks, kas noteikts pēc Framingema riska skalas vai līdzvērtīgas skalas) un/vai pārmantotu hiperholesterinēmiju (*familial hypercholesterolaemia* - FH). Pacienti lietoja maksimālo panesamo statīnu devu ar vai bez citas lipīdu līmeni pazeminošas ārstēšanas, un viņiem bija nepieciešama papildu ZBL-H līmeņa samazināšana (nebija sasniegti ārstēšanas mērķi). Aptuveni 17% pacientu nepanesa statīnu terapiju. Pacientiem tika ievadītas 284 mg inklisirāna vai placebo subkutānas injekcijas 1. dienā, 90. dienā, 270. dienā un 450. dienā. Pacientu novērošana turpinājās līdz 540. dienai.

Inklisirāna ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību vēl nav noteikta.

III fāzes apkopotajā analizē subkutāni ievadītais inklisirāns pazemināja ZBL-H par 50% līdz 55% jau 90. dienā (1. attēls), turklāt šis efekts saglabājās ilgstošas terapijas laikā. Maksimālais ZBL-H līmeņa samazinājums tika sasniegts 150. dienā pēc otrās devas ievadīšanas. Neliela, bet statistiski nozīmīga ievērojamāka ZBL-H līmeņa pazemināšanās līdz 65% bija saistīta ar zemāku sākotnējo ZBL-H līmeni (aptuveni <2 mmol/l [77 mg/dl]), augstāku sākotnējo PCSK9 līmeni, lielākām statīnu devām un statīnu terapijas intensitāti.

### **1. attēls. Vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā ZBL-H līmeņa pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju un jauktu dislipidēmiju, kas saņēmuši inklisirānu, salīdzinājumā ar placebo (apkopotā analīze)**



Pacientu skaits	0	3	6	9	12	15	18	
Placebo	1827	1796	1768	1733	1721	1695	1634	1651
Inklisirāns	1833	1788	1792	1755	1741	1726	1646	1679

### ASKVS un ASKVS riska ekvivalenti

Tika veikti divi pētījumi pacientiem ar ASKVS un ASKVS riska ekvivalentiem (ORION-10 un ORION-11). Pacienti lietoja maksimālo panesamo statīnu devu ar vai bez citas lipīdu līmeni pazeminošas ārstēšanas, kā ezetimībs, un viņiem bija nepieciešama papildu ZBL-H līmeņa samazināšana. Ņemot vērā, ka sagaidāms, ka ZBL-H līmeņa pazemināšana uzlabos kardiovaskulāros rezultātus, katra pētījuma līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji bija ZBL-H līmeņa procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 510. dienai salīdzinājumā ar placebo un laika koriģētās ZBL-H līmeņa procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc 90. dienas un līdz 540. dienai, lai novērtētu integrēto ietekmi uz ZBL-H laika gaitā.

ORION-10 bija daudzcentru, dubultmaskēts, nejaušināts, placebo kontrolēts 18 mēnešu pētījums, kas tika veikts 1561 pacientam ar ASKVS.

Vidējais vecums sākotnēji bija 66 gadi (diapazonā no 35 līdz 90 gadiem), 60% bija  $\geq 65$  gadus veci, 31% bija sievietes, 86% bija baltādainie, 13% bija melnādainie, 1% bija Āzijas izcelsmes un 14% bija spāņu vai latīņamerikāņu etniskās piederības. Vidējais sākotnējais ZBL-H līmenis bija 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Sešdesmit deviņi procenti (69%) pacientu lietoja augstas intensitātes statīnu terapiju, 19% - vidējas intensitātes statīnus, 1% - zemas intensitātes statīnus, un 11% nelietoja statīnus. Visbiežāk lietotie statīni bija atorvastatīns un rosuvastatīns.

Salīdzinājumā ar placebo, inklsirāns nozīmīgi samazināja ZBL-H vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 510. dienai par 52% (95% TI: -56%, -49%;  $p < 0,0001$ ) (2. tabula).

Salīdzinājumā ar placebo, inklsirāns nozīmīgi samazināja laika koriģētās ZBL-H vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc 90. dienas un līdz 540. dienai par 54% (95% TI: -56%, -51%;  $p < 0,0001$ ). Papildu rezultātus skatīt 2. tabulā.

### **2. tabula Lipīdu rādītāju vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa un atšķirība no placebo 510. dienā ORION-10 pētījumā**

Ārstēšanas grupa	ZBL-H	Kopējais holesterīns	Ne-ABL-H	Apo-B	Lp(a)*
Vidējā sākotnējā vērtība mg/dl**	105	181	134	94	122
510. diena (vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa)					
Placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
Inklsirāns (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Atšķirība no placebo (MK vidējais) (95% TI)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
* 540. dienā; mediānas procentuālās Lp(a) izmaiņas					
** Lp(a) vidējā sākotnējā vērtība nmol/l					

510. dienā ZBL-H mērķi  $< 1,8$  mmol/l (70 mg/dl) sasniedza 84% inklsirāna pacientu ar ASKVS, salīdzinot ar 18% pacientu, kas saņēma placebo.

Visās apakšgrupās tika novērots konsekvents un statistiski nozīmīgs ( $p < 0,0001$ ) ZBL-H procentuālais samazinājums no sākotnējā stāvokļa līdz 510. dienai un laika koriģētais ZBL-H procentuālais samazinājums no sākotnējā stāvokļa pēc 90. dienas un līdz 540. dienai neatkarīgi no sākotnējā stāvokļa demogrāfiskiem datiem, sākotnējā stāvokļa slimību raksturlielumiem (ieskaitot dzimumu, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi un statīnu lietošanu sākotnēji), blakusslimībām un ģeogrāfiskā rajona.

ORION-11 bija starptautisks, daudzcentru, dubultmaskēts, nejaušināts, placebo kontrolēts 18 mēnešu pētījums, kas tika veikts 1617 pacientiem ar ASKVS un ASKVS riska ekvivalentiem. Vairāk nekā 75% pacientu saņēma ārstēšanu ar augstas intensitātes statīniem, 87% pacientu bija ASKVS un 13% bija ASKVS riska ekvivalents.

Vidējais vecums sākotnēji bija 65 gadi (diapazonā no 20 līdz 88 gadiem), 55% bija  $\geq 65$  gadus veci, 28% bija sievietes, 98% bija baltādainie, 1% bija melnādainie, 1% bija Āzijas izcelsmes un 1% bija spāņu vai latīņamerikāņu etniskās piederības. Vidējais sākotnējais ZBL-H līmenis bija 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Septiņdesmit astoņi procenti (78%) pacientu lietoja augstas intensitātes statīnu terapiju, 16% - vidējas intensitātes statīnus, 0,4% - zemas intensitātes statīnus, un 5% nelietoja statīnus. Visbiežāk lietotie statīni bija atorvastatīns un rosuvastatīns.

Salīdzinājumā ar placebo, inklsirāns nozīmīgi samazināja ZBL-H vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 510. dienai par 50% (95% TI: -53%, -47%;  $p < 0,0001$ ) (3. tabula).

Salīdzinājumā ar placebo, inklsirāns nozīmīgi samazināja laika koriģētās ZBL-H vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc 90. dienas un līdz 540. dienai par 49% (95% TI: -52%, -47%;  $p < 0,0001$ ). Papildu rezultātus skatīt 3. tabulā.

### 3. tabula Lipīdu rādītāju vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa un atšķirība no placebo 510. dienā ORION-11 pētījumā

Ārstēšanas grupa	ZBL-H	Kopējais holesterīns	Ne-ABL-H	Apo-B	Lp(a)*
Vidējā sākotnējā vērtība mg/dl**	105	185	136	96	107
510. diena (vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa)					
Placebo (n=807)	4	2	2	1	0
Inklsirāns (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Atšķirība no placebo (MK vidējais) (95% TI)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
* 540. dienā; mediānas procentuālās Lp(a) izmaiņas					
** Lp(a) vidējā sākotnējā vērtība nmol/l					

510. dienā ZBL-H mērķi  $< 1,8$  mmol/l (70 mg/dl) sasniedza 82% inklsirāna pacientu ar ASKVS, salīdzinot ar 16% pacientu, kas saņēma placebo. Pacienti ar ASKVS riska ekvivalentu ZBL-H mērķi  $< 2,6$  mmol/l (100 mg/dl) sasniedza 78% inklsirāna pacientu, salīdzinot ar 31% pacientu, kas saņēma placebo.

Visās apakšgrupās tika novērotas konsekventas un statistiski nozīmīgas ( $p < 0,05$ ) ZBL-H procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 510. dienai un laika koriģētas ZBL-H procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc 90. dienas un līdz 540. dienai neatkarīgi no sākotnējā stāvokļa demogrāfiskiem datiem, sākotnējā stāvokļa slimību raksturlielumiem (ieskaitot dzimumu, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi un statīnu lietošanu sākotnēji), blakusslimībām un ģeogrāfiskā rajona.

#### Heterozigota pārmantota hiperholesterinēmija

ORION-9 bija starptautisks, daudzcentru, dubultmaskēts, nejaušināts, placebo kontrolēts 18 mēnešu pētījums, kas tika veikts 482 pacientiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju (heFH). Visi pacienti lietoja maksimālo panesamo statīnu devu ar vai bez citas lipīdu līmeni pazeminošas ārstēšanas, kā ezetimibs, un viņiem bija nepieciešama papildu ZBL-H līmeņa samazināšana. heFH diagnoze tika noteikta pēc gēnu analīzes vai klīniskiem kritērijiem ("pārlicinoša FH" pēc Saimona Bruma vai PVO/Nīderlandes Lipīdu klīniku tīkla kritērijiem).



Primārie mērķa kritēriji bija ZBL-H līmeņa procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 510. dienai salīdzinājumā ar placebo un laika koriģētās ZBL-H līmeņa procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc 90. dienas un līdz 540. dienai, lai novērtētu integrēto ietekmi uz ZBL-H laika gaitā. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija ZBL-H absolūtās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 510. dienai, laika koriģētās ZBL-H absolūtās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc 90. dienas līdz 540. dienai un PCSK9, kopējā holesterīna, Apo-B un ne-ABL-H procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 510. dienai. Papildu sekundārie mērķa kritēriji ietvēra individuālo atbildes reakciju uz inkļisrānu un pacientu daļu, kas sasniedza vispārējos lipīdu mērķus atbilstoši savam ASKVS riska līmenim.

Vidējais vecums sākotnēji bija 55 gadi (diapazonā no 21 līdz 80 gadiem), 22% bija  $\geq 65$  gadus veci, 53% bija sievietes, 94% bija baltādainie, 3% bija melnādainie, 3% bija Āzijas izcelsmes un 3% bija spāņu vai latīņamerikāņu etniskās piederības. Vidējais sākotnējais ZBL-H līmenis bija 4.0 mmol/l (153 mg/dl). Septiņdesmit četri procenti (74%) pacientu lietoja augstas intensitātes statīnu terapiju, 15% - vidējas intensitātes statīnus, un 10% nelietoja statīnus. Piecdesmit divi procenti (52%) pacientu lietoja ezetimibu. Visbiežāk lietotie statīni bija atorvastatīns un rosuvastatīns.

Salīdzinājumā ar placebo, inkļisrāns nozīmīgi samazināja ZBL-H vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 510. dienai par 48% (95% TI: -54%, -42%;  $p < 0,0001$ ) (4. tabula).

Salīdzinājumā ar placebo, inkļisrāns nozīmīgi samazināja laika koriģētās ZBL-H vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc 90. dienas un līdz 540. dienai par 44% (95% TI: -48%, -40%;  $p < 0,0001$ ). Papildu rezultātus skatīt 4. tabulā.

#### 4. tabula Lipīdu rādītāju vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa un atšķirība no placebo 510. dienā ORION-9 pētījumā

Ārstēšanas grupa	ZBL-H	Kopējais holesterīns	Ne-ABL-H	Apo-B	Lp(a)*
Vidējā sākotnējā vērtība mg/dl**	153	231	180	124	121
510. diena (vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa)					
Placebo (n=240)	8	7	7	3	4
Inkļisrāns (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Atšķirība no placebo (MK vidējais) (95% TI)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
* 540. dienā; mediānas procentuālās Lp(a) izmaiņas ** Lp(a) vidējā sākotnējā vērtība nmol/l					

Piecsimt desmitajā dienā 52,5% inkļisrāna pacientu ar ASKVS sasniedza ZBL-H līmeni  $< 1,8$  mmol/l (70 mg/dl), salīdzinot ar 1,4% placebo pacientu ar ASKVS, savukārt ASKVS riska ekvivalentu grupā 66,9% inkļisrāna pacientu sasniedza ZBL-H līmeni  $< 2,6$  mmol/l (100 mg/dl), salīdzinot ar 8,9% placebo pacientu.

Visās apakšgrupās tika novērotas konsekventas un statistiski nozīmīgas ( $p < 0,05$ ) ZBL-H procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 510. dienai un laika koriģētās ZBL-H procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa pēc 90. dienas un līdz 540. dienai neatkarīgi no sākotnējā stāvokļa demogrāfiskiem datiem, sākotnējā stāvokļa slimību raksturlielumiem (ieskaitot dzimumu, vecumu, ķermeņa masas indeksu, rasi un statīnu lietošanu sākotnēji), blakusslimībām un ģeogrāfiskā rajona.

#### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar inkļisrānu vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas subkutānas ievadīšanas inklsirāna sistēmiskā iedarbība palielinājās aptuveni proporcionāli devai diapazonā no 24 mg līdz 756 mg. Sekojot ieteicamajai 284 mg devu ievadīšanas shēmai, plazmas koncentrācija sasniedza maksimumu aptuveni 4 stundas pēc devas ievadīšanas, ar vidējo  $C_{max}$  509 ng/ml. Koncentrācija kļuva nenosakāma 48 stundu laikā pēc devas ievadīšanas. Vidējais laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes, ekstrapolēts no devas ievadīšanas līdz bezgalībai bija 7980 ng\*st./ml. Farmakokinētiskie dati pēc vairākām inklsirāna subkutānas ievadīšanas reizēm bija līdzīgi datiem pēc vienas devas ievadīšanas.

### Izkliede

Pie atbilstošas klīniskas plazmas koncentrācijas inklsirāns par 87% saistās ar olbaltumvielām *in vitro*. Pēc vienreizējas subkutānas 284 mg inklsirāna devas ievadīšanas veseliem pieaugušajiem šķietamais izklijes tilpums ir aptuveni 500 litri. Pamatojoties uz klīniskiem datiem, ir pierādīta inklsirāna selektivitāte attiecībā uz aknām un augsta uzsūkšanās aknās - mērķa orgānā holesterīna līmeņa pazemināšanai.

### Biotransformācija

Inklsirānu metabolizē galvenokārt nukleāzes par īsākiem, neaktīviem dažāda garuma nukleotīdiem. Inklsirāns nav ierastākais zāļu transportvielu substrāts, un, lai gan *in vitro* pētījumi netika veikti, nav sagaidāms, ka tas būtu citohroma P450 substrāts.

### Eliminācija

Inklsirāna terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 9 stundas, un tas neuzkrājas pēc atkārtotas ievadīšanas. Sešpadsmit procenti (16%) inklsirāna tiek izvadīti caur nierēm.

### Linearitāte/nelinearitāte

I fāzes klīniskajā pētījumā pēc subkutānu inklsirāna devu ievadīšanas no 24 mg līdz 756 mg tika novērots aptuveni devas proporcionāls inklsirāna iedarbības pieaugums. Pēc vairākām inklsirāna subkutānām injekcijām netika novērota uzkrāšanās un no laika atkarīgas izmaiņas.

### Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

I fāzes klīniskajā pētījumā tika novērota disociācija starp inklsirāna farmakokinētiskajiem parametriem un ZBL-H farmakodinamiskiem efektiem. Inklsirāna selektīva piegāde hepatocītiem, kur tas tiek iekļauts RNS inducētā noklusējuma kompleksā (RISC - *RNA-induced silencing complex*), nodrošina ilgstošu iedarbību, kas pārsniedz paredzēto pēc 9 stundu plazmas eliminācijas pusperioda. Maksimālā ZBL-H līmeni samazinoša ietekme tika novērota ar 284 mg devu, turklāt lielākas devas nenodrošina lielāku efektu.

## Īpašas pacientu grupas

### Nieru darbības traucējumi

Farmakokinētiskās analīzes dati no īpaša pētījuma pacientiem ar nieru darbības traucējumiem liecina par inklsirāna  $C_{max}$  pieaugumu aptuveni 2,3, 2,0 un 3,3 reizes un inklsirāna AUC palielināšanos aptuveni 1,6, 1,8 un 2,3 reizes attiecīgi pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss [CrCL] 60 ml/min līdz 89 ml/min), vidēji smagiem (CrCL 30 ml/min līdz 59 ml/min) un smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL 15 ml/min līdz 29 ml/min), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Neskatoties uz lielāku īslaicīgu iedarbību plazmā 48 stundu laikā, ZBL-H līmeņa samazinājums bija līdzīgs visās nieru funkcijas grupās. Balstoties uz populācijas farmakodinamisko modelēšanu, pacientiem ar nieru slimības beigu stadiju devas pielāgošana netiek rekomendēta. Balstoties uz farmakokinētikas, farmakodinamikas un drošuma novērtējumiem, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Hemodialīzes ietekme uz inklsirāna farmakokinētiku nav pētīta. Ņemot vērā to, ka inklsirāns tiek izvadīts caur nierēm, hemodialīzi nevajadzētu veikt vismaz 72 stundas pēc Leqvio ievadīšanas.

### Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētiskās analīzes dati no īpaša pētījuma pacientiem ar aknu darbības traucējumiem liecina par inklsirāna  $C_{max}$  pieaugumu aptuveni 1,1 un 2,1 reizes un inklsirāna AUC palielināšanos aptuveni 1,3 un 2,0 reizes attiecīgi pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh* A klase) un vidēji smagiem (*Child-Pugh* B klase) aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu funkciju. Neskatoties uz lielāku īslaicīgu iedarbību plazmā, ZBL-H līmeņa samazinājums bija līdzīgs inklsirānu saņēmušo pacientu grupās ar normālu aknu funkciju un viegliem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem PCSK9 līmenis sākotnējā stāvoklī bija ievērojami zemāks, un ZBL-H līmeņa samazināšanās bija mazāka, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A un B klase) deva nav jāpielāgo. Leqvio nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase).

### Citas īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakodinamiskā analīze veikta, izmantojot datus no 4328 pacientiem. Nav novērots, ka vecums, ķermeņa masa, dzimums, rase un kreatinīna klīrenss būtiska ietekmētu inklsirāna farmakodinamiku. Pacientiem ar šiem demogrāfiskajiem parametriem devas pielāgošana nav nepieciešama.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos ar žurkām un pērtiķiem līmenis bez novērotām nevēlamām blakusparādībām tika noteikts kā lielākās subkutāni ievadītas devas, kas rada iedarbību, kas ievērojami pārsniedz maksimālo iedarbību cilvēkiem. Toksikoloģijas pētījumu mikroskopiskie novērojumi ietvēra vakuolizāciju žurku hepatocītos un pērtiķu limfmezglu makrofāgos un bazofilo granulu klātbūtni pērtiķu hepatocītos un žurku un pērtiķu nierēs. Šie novērojumi nebija saistīti ar klīniski laboratorisko rādītāju izmaiņām un netiek uzskatīti par nelabvēlīgiem.

Inklsirāns nebija kancerogēns *Sprague-Dawley* žurkām vai TgRasH2 pelēm, kurām inklsirāns tika ievadīts devās, kas ievērojami pārsniedza klīniskās devas.

Virknē izmeklējumu, ieskaitot baktēriju mutagenitātes testu, *in vitro* hromosomu aberācijas analīzi cilvēka perifēro asiņu limfocītos un *in vivo* žurku kaulu smadzeņu mikrokodolu testu, inklsirānam netika novērots mutagēns vai klastogēns potenciāls.

Reprodukcijas pētījumos ar žurkām un trušiem netika novērots kaitējums auglim pie lielākajām inklsirāna devām, kuru iedarbība ievērojami pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkam.

Inklisirāns neietekmēja auglību vai reproduktīvo veiktspēju žurku tēviņiem un mātītēm, kuras tika pakļautas inklisirāna iedarbībai pirms gestācijas un gestācijas laikā. Devas bija saistītas ar sistēmisku iedarbību, kas daudzkārt pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot klīniskās devas.

Inklisirāns ir noteikts barojošo žurku pienā, tomēr nav pierādījumu par sistēmisku uzsūkšanos zīdītiem žurku jaundzimušajiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Ūdens injekcijām  
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)  
Koncentrēta fosforskābe (pH pielāgošanai)

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Nesasaldēt.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

#### Pilnšļirce

1,5 ml šķīduma pilnšļircē (I tipa stikls) ar virzuļa tipa aizbāzni (brombutila gumija ar fluroteka pārklājumu) ar adatu un stingru adatas aizsargu.

Iepakojums ar vienu pilnšļirci.

#### Pilnšļirce ar adatas aizsargu

1,5 ml šķīduma pilnšļircē (I klases stikls) ar virzuļa tipa aizbāzni (brombutila gumija ar fluroteka pārklājumu) ar adatu un stingru adatas aizsargu, un ar adatas aizsargierīci.

Iepakojums ar vienu pilnšļirci un adatas aizsargu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Pirms ievadīšanas jāapskata Leqvio pilnšļirce. Šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam un tam jābūt praktiski bez daļiņām. Ja šķīdumā ir redzamas daļiņas, to nedrīkst lietot.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

2020. gada 9. decembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTE PILNŠĪRCEI BEZ ADATAS AIZSARGIERĪCES**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Leqvio 284 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē  
*inclisiranum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra pilnšīrce satur inklisirāna nātrija sāli, kas atbilst 284 mg inklisirāna 1,5 ml šķīdumā.  
Katrs ml satur inklisirāna nātrija sāli, kas atbilst 189 mg inklisirāna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī ūdeni injekcijām, nātrija hidroksīdu un koncentrētu fosforskābi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

1 pilnšīrce

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1494/001 1 pilnšļirce

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIEPAKOJUMS PILNŠĻIRCEI BEZ ADATAS AIZSARGIERĪCES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Leqvio 284 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*inclisiranum*  
Subkutānai lietošanai

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTE PILNŠĪRCEI AR ADATAS AIZSARGIERĪCI**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Leqvio 284 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē  
*inclisiranum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra pilnšīrce satur inklisirāna nātrija sāli, kas atbilst 284 mg inklisirāna 1,5 ml šķīdumā.  
Katrs ml satur inklisirāna nātrija sāli, kas atbilst 189 mg inklisirāna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī ūdeni injekcijām, nātrija hidroksīdu un koncentrētu fosforskābi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

1 pilnšīrce ar adatas aizsargierīci

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Subkutānai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/20/1494/002 1 pilnšļirce ar adatas aizsargierīci

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIEPAKOJUMS PILNŠĪRCEI AR ADATAS AIZSARGIERĪCI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Leqvio 284 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē  
*inclisiranum*  
Subkutānai lietošanai

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Novartis Europharm Limited

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

1 pilnšīrce ar adatas aizsargierīci

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILNŠĻIRCES MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Leqvio 284 mg injekcija  
*inclisiranum*  
s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1,5 ml

**6. CITA**



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Leqvio 284 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē *inclisiranum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms Jums ievada zāles uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Leqvio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas jums jāzina pirms Jums ievada Leqvio
3. Kā ievada Leqvio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Leqvio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Leqvio un kādam nolūkam to lieto**

#### **Kas ir Leqvio un kā tas darbojas**

Leqvio satur aktīvo vielu inklisirānu. Inklisirāns pazemina ZBL-holesterīna ("sliktā" holesterīna) līmeni, kas var izraisīt sirds un asinsrites problēmas, ja tā līmenis paaugstinās.

Inklsirāns darbojas, mijiedarbojoties ar RNS (ģenētisko materiālu šūnās), lai ierobežotu olbaltumvielas, kuru sauc par PCSK9, veidošanos. Šī olbaltumviela var paaugstināt ZBL-holesterīna līmeni un tās veidošanās novēršana palīdz pazemināt Jūsu ZBL-holesterīna līmeni.

#### **Kādam nolūkam lieto Leqvio**

Leqvio lieto papildus holesterīna līmeni pazeminošai diētai, ja esat pieaugušais ar paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs (primāru hiperholesterinēmiju, ieskaitot heterozigotu pārmantotu un nepārmantotu hiperholesterinēmiju, vai jauktu dislipidēmiju).

Leqvio lieto:

- kopā ar statīnu (zāļu, kuras bieži lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni, veidu), dažreiz kombinējot ar citu ārstēšanu, kas pazemina holesterīna līmeni, ja statīna maksimālā deva nedarbojas pietiekoši, vai
- atsevišķi vai kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja statīni nav pietiekami efektīvi vai tos nevar lietot.

### **2. Kas jums jāzina pirms Jums ievada Leqvio**

#### **Jums nedrīkst ievadīt Leqvio šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret inklsirānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Jums ievada Leqvio konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja saņemat dialīzes procedūras,
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi,
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi.

### **Bērni un pusaudži**

Nelietojiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav zāļu lietošanas pieredzes šajā vecuma grupā.

### **Citas zāles un Leqvio**

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Grūtniecības laikā no Leqvio lietošanas jāizvairās.

Pagaidām nav zināms, vai Leqvio izdalās cilvēka mātes pienā. Ārsts palīdzēs jums izlemt, vai turpināt barošanu ar krūti vai sākt ārstēšanu ar Leqvio. Ārsts apsvērs iespējamās ārstēšanas ieguvumus Jums, salīdzinot ar ieguvumu, barojot ar krūti, un risku zīdainim.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav paredzams, ka Leqvio ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **Leqvio satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā ievada Leqvio**

Ieteicamā Leqvio deva ir 284 mg, ko ievada kā injekciju zemādā (subkutāna injekcija). Nākošo devu ievada pēc 3 mēnešiem, un sekojoši nākošās devas ik pēc 6 mēnešiem.

Pirms Leqvio lietošanas uzsākšanas Jums jāievēro holesterīna līmeni pazeminoša diēta un, iespējams, jālieto statīnu grupas zāles. Jums jāievēro holesterīna līmeni pazeminoša diēta un jāturpina statīna lietošana visu Leqvio lietošanas laiku.

Leqvio ir paredzēts injekcijai vēdera zemādā; citas injekcijas vietas ir augšdelms vai augšstilbs.

Leqvio Jums ievadīs ārsts, farmaceits vai medmāsa (veselības aprūpes speciālists).

### **Ja esat saņēmis Leqvio vairāk nekā noteikts**

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts, farmaceits vai medmāsa (veselības aprūpes speciālists). Mazticamā gadījumā, ja Jums tiks ievadīts pārāk daudz Leqvio (zāļu pārdozēšana), ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists pārbaudīs, vai Jums neattīstās blakusparādības.

### **Ja esat izlaidis Leqvio devu**

Ja nokavējat ārsta vizīti Jūsu Leqvio injekcijai, sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, tiklīdz varat, lai ielānotu nākamo injekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums vai izsitumi.

#### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### 5. Kā uzglabāt Leqvio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Nesasaldēt.

Ārsts, farmaceits vai medmāsa pārbaudīs zāles un izmetīs tās gadījumā, ja tās satur daļiņas.

Zāles nedrīkst izmest kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Ārsts, farmaceits vai medmāsa izmetīs zāles, kuras vairs nav lietojamas. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

#### 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

##### Ko Leqvio satur

- Aktīvā viela ir inkliširāns. Katra pilnšļirce satur inkliširāna nātrija sāli, kas atbilst 284 mg inkliširāna 1,5 ml šķīdumā. Katrs ml satur inkliširāna nātrija sāli daudzumā, kas atbilst 189 mg inkliširāna.
- Citas sastāvdaļas ir: ūdens injekcijām, nātrijs hidroksīds (skatīt 2. punktu "Leqvio satur nātriju") un koncentrēta fosforskābe.

##### Leqvio ārējais izskats un iepakojums

Leqvio ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums, kas praktiski nesatur daļiņas.

Katrs iepakojums satur vienu pilnšļirci vienreizējai lietošanai.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH**

Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Īrija**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

### **Leqvio 284 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē** *inclisiranum*

Veselības aprūpes speciālistiem pilnu informāciju par zāļu izrakstīšanu skatīt zāļu aprakstā.

#### **Indikācija (skatīt zāļu apraksta 4.1. apakšpunktu)**

Leqvio ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem ar primāru hiperholesterinēmiju (heterozigotu pārmantotu un ne-nepārmantotu hiperholesterinēmiju) vai jauktu dislipidēmiju kā līdzeklis papildus diētai:

- kombinācijā ar statīnu vai statīnu kopā ar citiem lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem pacientiem, kuri nespēj sasniegt ZBL-H mērķus, lietojot statīnu maksimāli pieļaujamā devā, vai
- atsevišķi vai kombinācijā ar citiem lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem pacientiem, kuri nepanes statīnus vai kuriem statīns ir kontraindicēts.

#### **Devas (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu)**

Ieteicamā deva ir 284 mg inklisirāna vienas subkutānas injekcijas veidā pēc šādas shēmas: 1. deva, atkārtota deva pēc 3 mēnešiem, sekojoši ik pēc 6 mēnešiem.

##### *Izlaistas devas*

Ja plānotā deva tiek izlaista un pagājuši mazāk nekā 3 mēneši, jāievada inklisirāns, un lietošana jāturpina atbilstoši pacienta sākotnējam grafikam.

Ja plānotā deva ir izlaista un pagājuši vairāk nekā 3 mēneši, inklisirāna lietošana jāsāk ar jaunu ievadīšanas grafiku - 1. deva, tad atkārtota pēc 3 mēnešiem, sekojoši ik pēc 6 mēnešiem.

##### *Pāreja no terapijas ar monoklonālo antivielu PCSK9 inhibitoriem*

Inklisirānu var ievadīt uzreiz pēc pēdējās monoklonālās antivielas PCSK9 inhibitora devas. Lai uzturētu ZBL-H līmeņa pazemināšanos, inklisirānu ieteicams ievadīt 2 nedēļu laikā pēc pēdējās monoklonālās antivielas PCSK9 inhibitora devas.

##### *Īpašas pacientu grupas*

###### *Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)*

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

###### *Aknu darbības traucējumi*

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh* A klase) vai vidēji smagiem (*Child-Pugh* B klase) aknu darbības traucējumiem. Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem (*Child-Pugh* C klase) aknu darbības traucējumiem. Lietojot inklisirānu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

###### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem ar nieru slimības beigu stadiju devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredze par inklisirāna lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežota. Šiem pacientiem inklisirāns jālieto piesardzīgi. Par piesardzības pasākumiem hemodialīzes gadījumā skatīt zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu.

###### *Pediatriskā populācija*

Inklisirāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### **Ievadīšanas veids (*skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu*)**

Subkutānai lietošanai.

Inklisirāns ir paredzēts subkutānai injekcijai vēderā; alternatīvas injekcijas vietas ir augšdelms vai augšstilbs. Zāles nedrīkst injicēt vietās ar aktīvu ādas slimību vai bojājumu, piemēram, apdegumiem, izsitumiem, iekaisumu vai ādas infekciju.

Katru 284 mg devu ievada ar vienu pilnšļirci. Pilnšļirce ir paredzēta vienreizējai lietošanai.

Inklisirāna ievadīšana jāveic veselības aprūpes speciālistam.

### **Kontrindikācijas (*skatīt zāļu apraksta 4.3. apakšpunktu*)**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

### **Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā (*skatīt zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu*)**

#### Hemodialīze

Hemodialīzes ietekme uz inklisirāna farmakokinētiku nav pētīta. Ņemot vērā to, ka inklisirāns tiek izvadīts caur nierēm, hemodialīzi nevajadzētu veikt vismaz 72 stundas pēc inklisirāna ievadīšanas.

### **Uzglabāšana (*skatīt zāļu apraksta 6.4. apakšpunktu*)**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Nesasaldēt.



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Leqvio 284 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē

Pilnšīrcē ar adatas aizsargierīci

*inclisiranum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms Jums ievada zāles uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Leqvio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas jums jāzina pirms Jums ievada Leqvio
3. Kā ievada Leqvio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Leqvio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### 1. Kas ir Leqvio un kādam nolūkam to lieto

#### **Kas ir Leqvio un kā tas darbojas**

Leqvio satur aktīvo vielu inkliširānu. Inkliširāns pazemina ZBL-holesterīna ("sliktā" holesterīna) līmeni, kas var izraisīt sirds un asinsrites problēmas, ja tā līmenis paaugstinās.

Inkliširāns darbojas, mijiedarbojoties ar RNS (ģenētisko materiālu šūnās), lai ierobežotu olbaltumvielas, kuru sauc par PCSK9, veidošanos. Šī olbaltumviela var paaugstināt ZBL-holesterīna līmeni un tās veidošanās novēršana palīdz pazemināt Jūsu ZBL-holesterīna līmeni.

#### **Kādam nolūkam lieto Leqvio**

Leqvio lieto papildus holesterīna līmeni pazeminošai diētai, ja esat pieaugušais ar paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs (primāru hiperholesterinēmiju, ieskaitot heterozigotu pārmantotu un nepārmantotu hiperholesterinēmiju, vai jauktu dislipidēmiju).

Leqvio lieto:

- kopā ar statīnu (zāļu, kuras bieži lieto, lai ārstētu augstu holesterīna līmeni, veidu), dažreiz kombinējot ar citu ārstēšanu, kas pazemina holesterīna līmeni, ja statīna maksimālā deva nedarbojas pietiekoši, vai
- atsevišķi vai kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm, ja statīni nav pietiekami efektīvi vai tos nevar lietot.

### 2. Kas jums jāzina pirms Jums ievada Leqvio

**Jums nedrīkst ievadīt Leqvio šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret inkliširānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Jums ievada Leqvio konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja saņemat dialīzes procedūras,
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi,
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi.

### **Bērni un pusaudži**

Nelietojiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav zāļu lietošanas pieredzes šajā vecuma grupā.

### **Citas zāles un Leqvio**

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Grūtniecības laikā no Leqvio lietošanas jāizvairās.

Pagaidām nav zināms, vai Leqvio izdalās cilvēka mātes pienā. Ārsts palīdzēs jums izlemt, vai turpināt barošanu ar krūti vai sākt ārstēšanu ar Leqvio. Ārsts apsvērs iespējamās ārstēšanas ieguvumus Jums, salīdzinot ar ieguvumu, barojot ar krūti, un risku zīdainim.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav paredzams, ka Leqvio ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **Leqvio satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā ievada Leqvio**

Ieteicamā Leqvio deva ir 284 mg, ko ievada kā injekciju zemādā (subkutāna injekcija). Nākošo devu ievada pēc 3 mēnešiem, un sekojoši nākošās devas ik pēc 6 mēnešiem.

Pirms Leqvio lietošanas uzsākšanas Jums jāievēro holesterīna līmeni pazeminoša diēta un, iespējams, jālieto statīnu grupas zāles. Jums jāievēro holesterīna līmeni pazeminoša diēta un jāturpina statīna lietošana visu Leqvio lietošanas laiku.

Leqvio ir paredzēts injekcijai vēdera zemādā; citas injekcijas vietas ir augšdelms vai augšstilbs.

Leqvio Jums ievadīs ārsts, farmaceits vai medmāsa (veselības aprūpes speciālists).

### **Ja esat saņēmis Leqvio vairāk nekā noteikts**

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts, farmaceits vai medmāsa (veselības aprūpes speciālists). Mazticamā gadījumā, ja Jums tiks ievadīts pārāk daudz Leqvio (zāļu pārdozēšana), ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists pārbaudīs, vai Jums neattīstās blakusparādības.

### **Ja esat izlaidis Leqvio devu**

Ja nokavējat ārsta vizīti Jūsu Leqvio injekcijai, sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, tiklīdz varat, lai ielānotu nākamo injekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, apsārtums vai izsitumi.

#### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### 5. Kā uzglabāt Leqvio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Nesasaldēt.

Ārsts, farmaceits vai medmāsa pārbaudīs zāles un izmetīs tās gadījumā, ja tās satur daļiņas.

Zāles nedrīkst izmest kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Ārsts, farmaceits vai medmāsa izmetīs zāles, kuras vairs nav lietojamas. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

#### 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

##### Ko Leqvio satur

- Aktīvā viela ir inkliširāns. Katra pilnšļirce satur inkliširāna nātrija sāli, kas atbilst 284 mg inkliširāna 1,5 ml šķīdumā. Katrs ml satur inkliširāna nātrija sāli daudzumā, kas atbilst 189 mg inkliširāna.
- Citas sastāvdaļas ir: ūdens injekcijām, nātrijs hidroksīds (skatīt 2. punktu "Leqvio satur nātriju") un koncentrēta fosforskābe.

##### Leqvio ārējais izskats un iepakojums

Leqvio ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums, kas praktiski nesatur daļiņas.

Katrs iepakojums satur vienu pilnšļirci ar adatas aizsargierīci vienreizējai lietošanai.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH**

Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austrija

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Īrija**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

**Leqvio 284 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē**  
**Pilnšīrcē ar adatas aizsargierīci**  
*inclisiranum*

Veselības aprūpes speciālistiem pilnu informāciju par zāļu izrakstīšanu skatīt zāļu aprakstā.

**Indikācija (skatīt zāļu apraksta 4.1. apakšpunktu)**

Leqvio ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem ar primāru hiperholesterinēmiju (heterozigotu pārmantotu un ne-nepārmantotu hiperholesterinēmiju) vai jauktu dislipidēmiju kā līdzeklis papildus diētai:

- kombinācijā ar statīnu vai statīnu kopā ar citiem lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem pacientiem, kuri nespēj sasniegt ZBL-H mērķus, lietojot statīnu maksimāli pieļaujamā devā, vai
- atsevišķi vai kombinācijā ar citiem lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem pacientiem, kuri nepanes statīnus vai kuriem statīns ir kontrindicēts.

**Devas (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu)**

Ieteicamā deva ir 284 mg inklisirāna vienas subkutānas injekcijas veidā pēc šādas shēmas: 1. deva, atkārtota deva pēc 3 mēnešiem, sekojoši ik pēc 6 mēnešiem.

*Izlaistas devas*

Ja plānotā deva tiek izlaista un pagājuši mazāk nekā 3 mēneši, jāievada inklisirāns, un lietošana jāturpina atbilstoši pacienta sākotnējam grafikam.

Ja plānotā deva ir izlaista un pagājuši vairāk nekā 3 mēneši, inklisirāna lietošana jāsāk ar jaunu ievadīšanas grafiku - 1. deva, tad atkārtota pēc 3 mēnešiem, sekojoši ik pēc 6 mēnešiem.

*Pāreja no terapijas ar monoklonālo antivielu PCSK9 inhibitoriem*

Inklisirānu var ievadīt uzreiz pēc pēdējās monoklonālās antivielas PCSK9 inhibitora devas. Lai uzturētu ZBL-H līmeņa pazemināšanos, inklisirānu ieteicams ievadīt 2 nedēļu laikā pēc pēdējās monoklonālās antivielas PCSK9 inhibitora devas.

*Īpašas pacientu grupas*

*Gados vecāki cilvēki (65 gadus veci un vecāki)*

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

*Aknu darbības traucējumi*

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh A* klase) vai vidēji smagiem (*Child-Pugh B* klase) aknu darbības traucējumiem. Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem (*Child-Pugh C* klase) aknu darbības traucējumiem. Lietojot inklisirānu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem ar nieru slimības beigu stadiju devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredze par inklisirāna lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežota. Šiem pacientiem inklisirāns jālieto piesardzīgi. Par piesardzības pasākumiem hemodialīzes gadījumā skatīt zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu.

*Pediātriskā populācija*

Inklisirāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

## Ievadīšanas veids (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu)

Subkutānai lietošanai.

Inklisīrāns ir paredzēts subkutānai injekcijai vēderā; alternatīvas injekcijas vietas ir augšdelms vai augšstilbs. Zāles nedrīkst injicēt vietās ar aktīvu ādas slimību vai bojājumu, piemēram, apdegumiem, izsitumiem, iekaisumu vai ādas infekciju.

Katru 284 mg devu ievada ar vienu pilnšļirci. Pilnšļirce ir paredzēta vienreizējai lietošanai.

Inklisīrāna ievadīšana jāveic veselības aprūpes speciālistam.

## Kontrindikācijas (skatīt zāļu apraksta 4.3. apakšpunktu)

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

## Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā (skatīt zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu)

### Hemodialīze

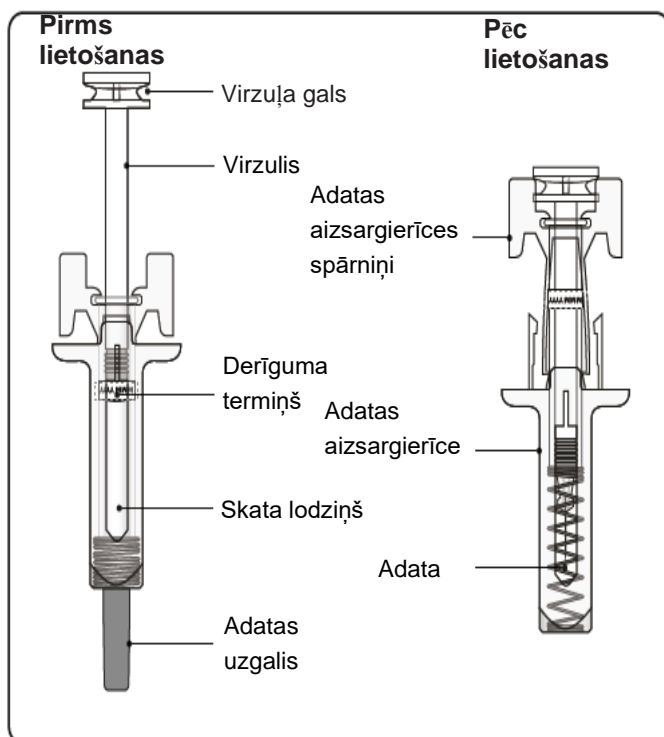
Hemodialīzes ietekme uz inklisīrāna farmakokinētiku nav pētīta. Ņemot vērā to, ka inklisīrāns tiek izvadīts caur nierēm, hemodialīzi nevajadzētu veikt vismaz 72 stundas pēc inklisīrāna ievadīšanas.

### Uzglabāšana (skatīt zāļu apraksta 6.4. apakšpunktu)

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Nesasaldēt.

## Leqvio pilnšļirces ar adatas aizsargierīci lietošanas instrukcija

Šī sadaļa satur informāciju, kā injicēt Leqvio.



## Svarīga informācija, kas jāzina pirms Leqvio injicēšanas

- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja ir bojāts ārējās kastītes vai plastmasas paplātes noslēgs.
- **Nenoņemiet** adatas uzgali pirms esat gatavs injekcijai.
- **Nelietojiet**, ja pilnšļirce ir nokritusi uz cietas virsmas vai tā ir nokritusi pēc adatas uzgaļa noņemšanas.
- **Nemēģiniet** pilnšļirci lietot atkārtoti vai to izjaukt.
- Pilnšļircei ir adatas aizsargierīce, kas aktivizēsies, lai nosegtu adatu pēc injekcijas pabeigšanas. Adatas aizsargierīce palīdzēs izvairīties no ievainojumiem ar adatu ikvienam, kurš pēc injekcijas rīkojas ar pilnšļirci.

### 1. solis Pārbaudiet pilnšļirci

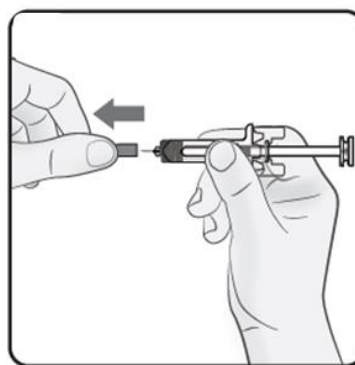
Jūs varat saskatīt gaisa burbulīšus šķidrumā, un tas ir normāli. **Nemēģiniet** izvadīt gaisu.

- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā izskatās bojāta vai ja kāds no injekciju šķīdumiem ir iztecējis no pilnšļirces.

### 2. solis Noņemiet adatas uzgali

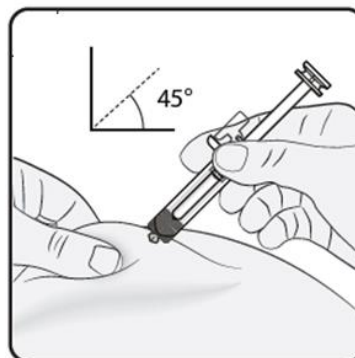
Stingri velciet taisni, lai noņemtu pilnšļirces adatas uzgali. Adatas galā var būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.

**Nelieciet** atpakaļ adatas uzgali. Izmetiet to.



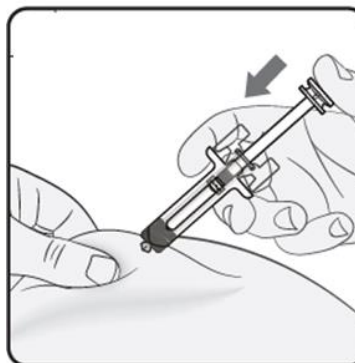
### 3. solis Ieduriet adatu

Injekcijas vietā uzmanīgi satveriet ādu un turiet to visu injekcijas laiku. Ar otru roku ieduriet adatu ādā kā parādīts - aptuveni 45 grādu leņķī.



### 4. solis Sāciet injekciju

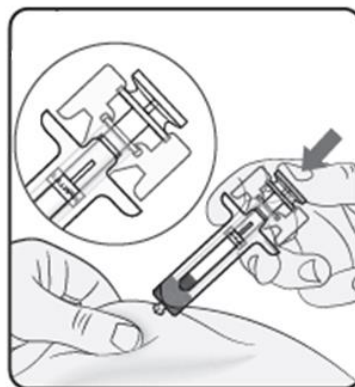
Turpiniet turēt ādu. Lēni nospiediet virzuli līdz galam. Tas nodrošinās, ka saņemat visu zāļu devu.





### 5. solis Pabeidziet injekciju

Pārliecinieties, vai virzuļa gals atrodas starp adatas aizsargierīces spārniņiem, kā parādīts attēlā. Tas nodrošinās, ka adatas aizsargierīce ir aktivizēta, un nosegs adatu pēc injekcijas pabeigšanas.



### 6. solis Atlaidiet virzuli

Turot pilnšļirci injekcijas vietā, lēnām atlaidiet virzuli, līdz adatu nosedz adatas aizsargierīce. Izņemiet pilnšļirci no injekcijas vietas.



### 7. solis Izmetiet pilnšļirci

Izmetiet pilnšļirci saskaņā ar vietējām prasībām.