

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Leqvio 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje natrijev inklisiranat v količini, ki ustreza 284 mg inklisirana v 1,5 ml raztopine.

En mililiter vsebuje natrijev inklisiranat v količini, ki ustreza 189 mg inklisirana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra, brezbarvna do blede rumena in praktično brez delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Leqvio je indicirano za odrasle s primarno hiperholesterolemijo (heterozigotno družinsko in nedružinsko) ali mešano dislipidemijo kot dodatno zdravljenje ob dieti:

- v kombinaciji s statinom ali s statinom skupaj z drugimi zdravili za zniževanje ravni lipidov pri bolnikih, ki ne morejo doseči ciljne vrednosti holesterola LDL ob uporabi najvišjega odmerka statina, ki ga prenašajo, ali
- samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje ravni lipidov pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov ali pri katerih so statini kontraindicirani.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek inklisirana je 284 mg z eno subkutano injekcijo. Začetnemu odmerku sledi ponovni odmerek čez 3 mesece in nato odmerek vsakih 6 mesecev.

Zamujeni odmerki

Če je načrtovani odmerek zamujen za manj kot 3 mesece, je treba z odmerjanjem inklisirana nadaljevati po bolnikovem prvotnem razporedu.

Če je načrtovani odmerek zamujen za več kot 3 mesece, je treba začeti z novim razporedom odmerjanja od začetka: inklisiran je treba spet prejeti z začetnim odmerkom, ponovno čez 3 mesece in nato vsakih 6 mesecev.

Prehod z zdravljenja z monoklonskim protitelesom, ki zavira proproteinsko konvertazo subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9)

Inklisiran je mogoče prejeti takoj po zadnjem odmerku monoklonskega protitelesa, ki zavira PCSK9. Za ohranjanje zmanjšane vrednosti holesterola LDL je priporočeno začeti odmerjanje inklisirana v roku 2 tednov po prejemu zadnjega odmerka monoklonskega protitelesa, ki zavira PCSK9.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (stari 65 let in več)

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni na voljo nobenih podatkov (glejte poglavje 5.2). Pri uporabi inklisirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic in pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Na voljo je le malo izkušenj pri uporabi inklisirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Pri uporabi inklisirana pri teh bolnikih je potrebna previdnost. Za previdnostne ukrepe v primeru hemodialize glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost inklisirana pri otrocih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Subkutana uporaba.

Inklisiran je namenjen subkutanemu injiciranju v predel trebuha, drugi možni mesti injiciranja pa sta nadlaket in stegno. Injekcij se ne sme dajati v predele z aktivno prizadetostjo kože, kot so sončne opekline, kožni izpuščaji, vnetje ali okužbe kože.

Posamezen odmerek 284 mg je treba aplicirati z eno napolnjeno injekcijsko brizgo. Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Inklisiran sme dati samo zdravstveni delavec.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hemodializa

Vpliva hemodialize na farmakokinetiko inklisirana niso proučevali. Glede na to, da se inklisiran izloča skozi ledvice, se hemodialize pri bolniku ne sme izvajati najmanj 72 ur po odmerjanju inklisirana.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Inklisiran ni substrat običajnih prenašalcev zdravil in čeprav študije *in vitro* niso bile izvedene, ni pričakovati, da je substrat citokroma P450. Inklisiran ni niti zaviralec niti induktor encimov citokroma P450 ali običajnih prenašalcev zdravil. Zato pri inklisiranu ni pričakovati klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili. Glede na razpoložljive podatke ni pričakovati klinično pomembnih interakcij z atorvastatinom, rosuvastatinom ali z drugimi statini.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi inklisirana pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi inklisirana bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se inklisiran izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje inklisirana v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z inklisiranom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu inklisirana na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih ne kažejo vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Leqvio nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Edini neželeni učinki, povezani z uporabo inklisirana, so bili neželeni učinki na mestu injiciranja (8,2 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih (preglednica 1). Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli inklisiran

Organski sistem	Neželeni učinek	Kategorija pogostnosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	neželeni učinki na mestu injiciranja ¹	pogosti
¹ glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov"		

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki na mestu injiciranja

V ključnih študijah je do neželenih učinkov na mestu injiciranja prišlo pri 8,2 % bolnikov, ki so prejeli inklsiran in pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V skupini bolnikov z inklsiranom je bil delež bolnikov, ki so prekinili zdravljenje zaradi neželenih učinkov, 0,2 %, v skupini s placebom pa 0,0 %. Vsi ti neželeni učinki so bili blago ali zmerno izraženi in prehodni ter so izzveneli brez posledic. Pri bolnikih, ki so prejeli inklsiran, so bili najpogostejši neželeni učinki na mestu injiciranja: reakcija na mestu injiciranja (3,1 %), bolečina na mestu injiciranja (2,2 %), eritem na mestu injiciranja (1,6 %) in izpuščaj na mestu injiciranja (0,7 %).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Izmed 1.833 bolnikov, ki so jih zdravili z inklsiranom v ključnih študijah, je bilo 981 (54 %) bolnikov starih 65 let ali več, 239 (13 %) bolnikov pa je bilo starih 75 let ali več. Med temi bolniki in mlajšimi na splošno niso opazili razlik glede varnosti zdravila.

Imunogenost

V ključnih študijah so 1.830 bolnikov testirali na prisotnost protiteles proti zdravilu. Pred odmerjanjem je imelo potrjen pozitiven rezultat 1,8 % (33/1.830) bolnikov, v času 18-mesečnega zdravljenja z inklsiranom pa 4,9 % (90/1.830) bolnikov. Pri bolnikih s pozitivnim rezultatom testiranja na protitelesa proti inklsiranu niso opazili klinično pomembnih razlik glede klinične učinkovitosti, varnosti ali farmakodinamičnega profila inklsirana.

Laboratorijske vrednosti

V kliničnih študijah faze III je pri bolnikih, ki so prejeli inklsiran, pogosteje prišlo do zvišanja ravni jetrnih aminotransferaz v serumu nad zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN), in sicer od več kot 1-kratne vrednosti do 3-kratne vrednosti ZMN (ALT: 19,7 % in AST: 17,2 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (ALT: 13,6 % in AST: 11,1 %). Navedena zvišanja niso napredovala do vrednosti, ki bi presegala klinično pomembno prazno vrednost 3-kratnika ZMN, bila so asimptomatska in niso bila povezana z neželenimi učinki ali drugimi znaki jetrne disfunkcije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli inklsiran v odmerkih, ki so bili do trikrat večji od terapevtskega odmerka, niso opazili klinično pomembnih neželenih reakcij. Za preveliko odmerjanje inklsirana ni na voljo specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podpirne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, druga zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10AX16

Mehanizem delovanja

Inklisiran je učinkovina za zniževanje vrednosti holesterola. Je dvojnoverižna majhna interferenčna ribonukleinska kislina (siRNA-small interfering RNA), na kodirajoči verigi konjugirana s triantenarnim N-acetil galaktozaminom (GalNAc), ki olajša privzem v hepatocite. Inklisiran s pomočjo mehanizma RNA interference v hepatocitih uravnava katalitično razgradnjo mRNA za proproteinsko konvertazo subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9). To poveča obseg recikliranja receptorjev za holesterol LDL in njihovega izražanja na površini hepatocitov, kar poveča privzem holesterola LDL in zniža njegovo koncentracijo v krvnem obtoku.

Farmakodinamični učinki

Po enkratnem subkutanem odmerjanju 284 mg inklisirana je do opaznega znižanja vrednosti holesterola LDL prišlo v 14 dneh od odmerka. Povprečno znižanje vrednosti holesterola LDL za 49-51 % so opazali od 30 do 60 dni po odmerjanju. Na 180. dan so bile vrednosti holesterola LDL še vedno znižane za približno 53 %.

Klinična učinkovitost in varnost

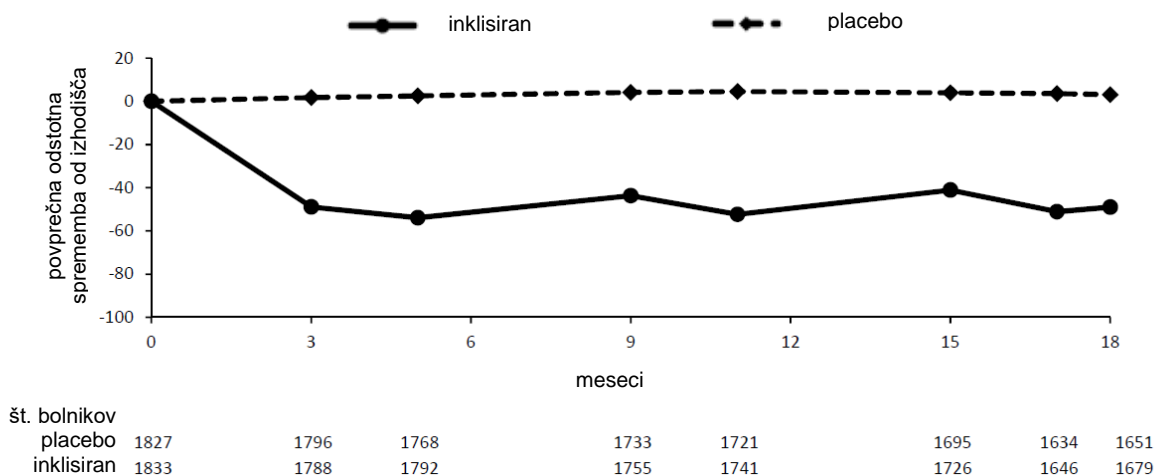
V kliničnih študijah in nekaterih publikacijah je odmerek 284 mg inklisirana enakovreden in naveden kot 300 mg natrijevega inklisiranata (soli).

Učinkovitost inklisirana so ocenjevali v treh študijah faze III pri bolnikih, ki so imeli aterosklerotično srčno-žilno bolezen (ASCVD-atherosclerotic cardiovascular disease) (koronarna-srčna bolezen, cerebrovaskularna bolezen in periferna arterijska bolezen), bolezen z enakovrednim tveganjem kot pri ASCVD, kar pomeni sladkorno bolezen tipa 2, družinsko hiperholesterolemijo ali najmanj 20-odstotno tveganje za razvoj srčno-žilnega dogodka v naslednjih 10-ih letih, ocenjeno s pomočjo točkovnika ogroženosti Framingham (Framingham Risk Score) ali enakovrednega točkovnika in/ali družinsko hiperholesterolemijo. Bolniki so jemali statin v najvišjem odmerku, ki so ga prenašali, skupaj z drugimi zdravili za spreminjanje ravni lipidov ali brez njih, pri tem pa so še potrebovali nižje vrednosti holesterola LDL (šlo je za bolnike, ki niso uspeli doseči cilja zdravljenja). Približno 17 % bolnikov statinov ni prenašalo. Bolniki so prejeli subkutane injekcije z 284 mg inklisirana ali placebo na 1. dan, 90. dan, 270. dan in 450. dan. Bolnike so spremljali do 540. dne.

Vpliv inklisirana na srčno-žilno obolevnost in umrljivost še ni ovrednoten.

Po analizi združenih podatkov študij faze III je subkutano odmerjanje inklisirana že pri meritvi na 90. dan doseglo od 50-odstotno do 55-odstotno znižanje vrednosti holesterola LDL (slika 1). To se je ohranilo v času dolgotrajnega zdravljenja. Do največjega znižanja vrednosti holesterola LDL je prišlo po drugem odmerjanju zdravila, na 150. dan. Majhno, a statistično značilno znižanje vrednosti holesterola LDL (do 65-odstotno) je bilo povezano z nižjo izhodiščno vrednostjo holesterola LDL (približno <2 mmol/l [77 mg/dl]), višjo izhodiščno vrednostjo PCSK9 ter višjimi odmerki statinov in večjo intenzivnostjo zdravljenja s statini.

Slika 1 Povprečna odstotna sprememba vrednosti holesterola LDL od izhodišča pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo, ki so prejeli inkliširan v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (analiza združenih podatkov)



Aterosklerotična srčno-žilna bolezen (ASCVD) in bolezen z enakovrednim tveganjem kot pri ASCVD
 Pri bolnikih z ASCVD ali z boleznijo z enakovrednim tveganjem kot pri ASCVD so izvedli dve študiji (raziskavi ORION-10 in ORION-11). Bolniki so jemali statine v najvišjem odmerku, ki so ga prenašali, skupaj z drugimi zdravili za spreminjanje ravni lipidov (kot je ezetimib) ali brez njih, in so potrebovali nižje vrednosti holesterola LDL. Ker je pričakovano, da znižanje vrednosti holesterola LDL izboljšuje srčno-žilne izide, sta bila enakovredna primarna cilja študije v obeh študijah odstotna sprememba vrednosti holesterola LDL od izhodišča do 510. dne v primerjavi s prejetjem placeba, in na časovni interval prilagojena odstotna sprememba vrednosti holesterola LDL od izhodišča po 90. dnevu in do 540. dne za oceno celotnega učinka na vrednost holesterola LDL tekom študije.

ORION-10 je bila multicentrična, dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana 18-mesečna študija, ki so jo izvajali na 1.561 bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno boleznijo.

Povprečna starost bolnikov ob izhodišču je bila 66 let (od 35 do 90 let), 60 % bolnikov je bilo starih najmanj 65 let, 31 % je bilo žensk, 86 % je bilo belcev, 13 % pripadnikov črne rase, 1 % pripadnikov azijske rase in 14 % hispanske ali latinskoameriške etnične pripadnosti. Povprečna izhodiščna raven holesterola LDL je bila 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Devetinšestdeset odstotkov (69 %) bolnikov je prejelo visoko-intenzivno zdravljenje s statini, 19 % jih je prejelo zmerno-intenzivno zdravljenje s statini, 1 % nizko-intenzivno zdravljenje s statini in 11 % jih ni prejelo statinov. Izmed statinov so bolniki najpogosteje prejeli atorvastatin in rosuvastatin.

Inkliširan je v primerjavi s placebom statistično značilno znižal vrednost povprečne odstotne spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča do 510. dne za 52 % (95-odstotni IZ: -56 %, -49 %; $p < 0,0001$) (preglednica 2).

Poleg tega je inkliširan v primerjavi s placebom statistično značilno znižal na časovni interval prilagojeno vrednost odstotne spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča po 90. dnevu in do 540. dne za 54 % (95-odstotni IZ: -56 %, -51 %; $p < 0,0001$). Za več rezultatov glejte preglednico 2.

Preglednica 2 Povprečna odstotna sprememba od izhodišča in razlika lipidnih parametrov v primerjavi s placebom na 510. dan v študiji ORION-10

raziskovalna skupina	holesterol LDL	celokupni holesterol	holesterol ne-HDL	apolipoprotein B	lipoprotein(a)*
povprečna izhodiščna vrednost v mg/dl**	105	181	134	94	122
510. dan (povprečna odstotna sprememba od izhodišča)					
placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
inklisiran (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
razlika v primerjavi s placebom (povprečje najmanjših kvadratov) (95-odstotni IZ)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*na 540. dan; srednje vrednosti odstotne spremembe ravni lipoproteina(a)					
**povprečna izhodiščna vrednost v mmol/l za lipoprotein(a)					

Na 510. dan je ciljno vrednost holesterola LDL <1,8 mmol/l (70 mg/dl) doseglo 84 % bolnikov z ASCVD, ki so prejeli inklisiran, v primerjavi z 18 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Dosledno in statistično značilno ($p < 0,0001$) znižanje vrednosti odstotne spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča do 510. dne in na časovni interval prilagojeno vrednost odstotne spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča po 90. dnevu in do 540. dne so opazili v vseh podskupinah ne glede na izhodiščne demografske lastnosti, izhodiščne lastnosti bolezni (vključujoč spol, starost, indeks telesne mase, rasno pripadnost in uporabo statinov ob izhodišču), pridružene bolezni in geografske regije.

ORION-11 je bila mednarodna, multicentrična, dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana 18-mesečna študija, ki so jo izvajali pri 1.617 bolnikih z ASCVD ali z boleznijo z enakovrednim tveganjem kot pri ASCVD. Več kot 75 % bolnikov je prejelo osnovno visoko-intenzivno zdravljenje s statini, 87 % bolnikov je imelo ASCVD, 13 % pa bolezen z enakovrednim tveganjem kot pri ASCVD.

Povprečna starost bolnikov ob izhodišču je bila 65 let (od 20 do 88 let), 55 % bolnikov je bilo starih najmanj 65 let, 28 % je bilo žensk, 98 % je bilo belcev, 1 % pripadnikov črne rase, 1 % pripadnikov azijske rase in 1 % hispanske oziroma latinskoameriške etnične pripadnosti. Povprečna izhodiščna raven holesterola LDL je bila 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Osemindemdeset odstotkov (78 %) bolnikov je prejelo visoko-intenzivno zdravljenje s statini, 16 % jih je prejelo zmerno-intenzivno zdravljenje s statini, 0,4 % nizko-intenzivno zdravljenje s statini in 5 % jih ni prejelo statinov. Izmed statinov so bolniki najpogosteje prejeli atorvastatin in rosuvastatin.

Inklisiran je v primerjavi s placebom statistično značilno znižal vrednost povprečne odstotne spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča do 510. dne za 50 % (95-odstotni IZ: -53 %, -47 %; $p < 0,0001$) (preglednica 3).

Poleg tega je inklisiran v primerjavi s placebom statistično značilno znižal na časovni interval prilagojeno vrednost odstotne spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča po 90. dnevu in do 540. dne za 49 % (95-odstotni IZ: -52 %, -47 %; $p < 0,0001$). Za več rezultatov glejte preglednico 3.

Preglednica 3 Povprečna odstotna sprememba od izhodišča in razlika lipidnih parametrov v primerjavi s placebom na 510. dan v študiji ORION-11

raziskovalna skupina	holesterol LDL	celokupni holesterol	holesterol ne-HDL	apolipoprotein B	lipo-protein(a)*
povprečna izhodiščna vrednost v mg/dl**	105	185	136	96	107
510. dan (povprečna odstotna sprememba od izhodišča)					
placebo (n=807)	4	2	2	1	0
inklisiran (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
razlika v primerjavi s placebom (povprečje najmanjših kvadratov) (95-odstotni IZ)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*na 540. dan; srednje vrednosti odstotne spremembe ravni lipoproteina(a)					
**povprečna izhodiščna vrednost v nmol/l za lipoprotein(a)					

Na 510. dan je ciljno vrednost holesterola LDL <1,8 mmol/l (70 mg/dl) doseglo 82 % bolnikov z ASCVD, ki so prejeli inklisiran, v primerjavi s 16 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Med bolniki z boleznijo z enakovrednim tveganjem kot pri ASCVD je ciljno vrednost holesterola LDL <2,6 mmol/l (100 mg/dl) doseglo 78 % bolnikov z inklisiranjem v primerjavi z 31 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Enotne in statistično značilne ($p < 0,05$) odstotne spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča do 510. dne in na časovni interval prilagojene odstotne spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča po 90. dnevu in do 540. dne so opažali v vseh podskupinah ne glede na izhodiščne demografske lastnosti, izhodiščne lastnosti bolezni (vključujoč spol, starost, indeks telesne mase, rasno pripadnost in uporabo statinov ob izhodišču), pridružene bolezni in geografske regije.

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

ORION-9 je bila mednarodna, multicentrična, dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana 18-mesečno preskušanje, ki so ga izvajali pri 482 bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Vsi bolniki so jemali statine v najvišjem odmerku, ki so ga prenašali, skupaj z drugimi zdravili za spreminjanje ravni lipidov (kot je ezetimib), ali brez njih, in so potrebovali nižje vrednosti holesterola LDL. Diagnozo heterozigotne družinske hiperholesterolemije so jim postavili z genotipiziranjem ali po kliničnih kriterijih ("zanesljiva diagnoza družinske hiperholesterolemije" postavljena po bodisi kriterijih Simon Broome ali kriterijih WHO/Dutch Lipid Network).

Enakovredna primarna cilja preskušanja sta bila odstotna sprememba vrednosti holesterola LDL od izhodišča do 510. dne v primerjavi s placebom in na časovni interval prilagojena odstotna sprememba vrednosti holesterola LDL od izhodišča po 90. dnevu in do 540. dne za oceno celotnega učinka na vrednost holesterola LDL tekom preskušanja. Ključni sekundarni cilji preskušanja so bili absolutna sprememba vrednosti holesterola LDL od izhodišča do 510. dne, na časovni interval prilagojena absolutna sprememba vrednosti holesterola LDL od izhodišča po 90. dnevu in do 540. dne in odstotne spremembe ravni PCSK9, celokupnega holesterola, apolipoproteina B in holesterola, ki ni HDL, od izhodišča do 510. dne. Dodatni sekundarni cilji preskušanja so bili individualna odzivnost na inklisiran in delež bolnikov, ki doseže globalne ciljne ravni lipidov za stopnjo tveganja aterosklerotične srčno-žilne bolezni pri posameznem bolniku.

Povprečna starost bolnikov ob izhodišču je bila 55 let (od 21 do 80 let), 22 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 53 % je bilo žensk, 94 % je bilo belcev, 3 % pripadnikov črne rase, 3 % pripadnikov azijske rase in 3 % hispanske ali latinskoameriške etnične pripadnosti. Povprečna izhodiščna vrednost holesterola LDL je bila 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Štiriinšestdeset odstotkov (74 %) bolnikov je prejelo visoko-intenzivno zdravljenje s statini, 15 % jih je prejelo zmerno-intenzivno zdravljenje s statini in 10 % jih ni prejelo statinov. Dvainpetdeset odstotkov (52 %) bolnikov je prejelo ezetimib. Izmed statinov so bolniki najpogosteje prejeli atorvastatin in rosuvastatin.

Inklisiran je v primerjavi s placebom statistično značilno znižal vrednost povprečne odstotne spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča do 510. dne za 48 % (95-odstotni IZ: -54 %, -42 %; $p < 0,0001$) (preglednica 4).

Poleg tega je inklisiran v primerjavi s placebom statistično značilno znižal na časovni interval prilagojeno vrednost odstotne spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča po 90. dnevu in do 540. dne za 44 % (95-odstotni IZ: -48 %, -40 %; $p < 0,0001$). Za več rezultatov glejte preglednico 4.

Preglednica 4 Povprečna odstotna sprememba od izhodišča in razlika lipidnih parametrov v primerjavi s placebom na 510. dan v preskušanju ORION-9

raziskovalna skupina	holesterol LDL	celokupni holesterol	holesterol ne-HDL	apolipoprotein B	lipoprotein(a)*
povprečna izhodiščna vrednost v mg/dl**	153	231	180	124	121
510. dan (povprečna odstotna sprememba od izhodišča)					
placebo (n=240)	8	7	7	3	4
inklisiran (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
razlika v primerjavi s placebom (povprečne najmanjših kvadratov) (95-odstotni IZ)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
*na 540. dan; srednje vrednosti odstotne spremembe ravni lipoproteina(a)					
**povprečna izhodiščna vrednost v nmol/l za lipoprotein(a)					

Na 510. dan je ciljno vrednost holesterola LDL $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) doseglo 52,5 % bolnikov z ASCVD, ki so prejeli inklisiran, v primerjavi z 1,4 % bolnikov z ASCVD, ki so prejeli placebo. Med bolniki z boleznijo z enakovrednim tveganjem kot pri ASCVD je ciljno vrednost holesterola LDL $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) doseglo 66,9 % bolnikov, ki so prejeli inklisiran, v primerjavi z 8,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Enotne in statistično značilne ($p < 0,05$) odstotne spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča do 510. dne in na časovni interval prilagojene odstotne spremembe vrednosti holesterola LDL od izhodišča po 90. dnevu in do 540. dne so opažali v vseh podskupinah ne glede na izhodiščne demografske lastnosti, izhodiščne lastnosti bolezni (vključujoč spol, starost, indeks telesne mase, rasno pripadnost in uporabo statinov ob izhodišču), pridružene bolezni in geografske regije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z inklisiranom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju zvišane vrednosti holesterola (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po prejemu enega subkutanega odmerka se je sistemska izpostavljenost inklisiranu povečevala približno sorazmerno z višino odmerka v okviru od 24 mg do 756 mg. Pri priporočenem režimu odmerjanja 284 mg, je koncentracija v plazmi dosegla najvišjo vrednost v približno 4 urah po prejemu odmerka, pri čemer je bila povprečna vrednost C_{max} 509 ng/ml. V 48 urah po prejemu odmerka so se koncentracije znižale do nemerljivih vrednosti. Povprečna površina pod krivuljo časovnega poteka koncentracije z začetkom ob prejemu odmerka in ekstrapolacijo proti neskončnosti je bila 7980 ng*h/ml. Farmakokinetični rezultati po večkratnem subkutanem odmerjanju inklisirana so bili podobni kot po prejemu enkratnega odmerka.

Porazdelitev

In vitro je inklisiran v koncentracijah, ki ustrezajo kliničnim koncentracijam v plazmi, v 87 % vezan na proteine. Po odmerjanju enkratnega subkutanega odmerka 284 mg inklisirana zdravim odraslim je bil navidezni volumen porazdelitve približno 500 litrov. Na osnovi predkliničnih podatkov se je pokazalo, da inklisiran obsežno in selektivno vstopa v jetra, ki so tarčni organ za zniževanje vrednosti holesterola.

Biotransformacija

Inklisiran se primarno presnavlja z nukleazami v krajše neaktivne nukleotide različnih dolžin. Inklisiran ni substrat običajnih prenašalcev zdravil in čeprav raziskave *in vitro* niso bile izvedene, ni pričakovati, da je substrat citokroma P450.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja inklisirana je približno 9 ur, pri večkratnem odmerjanju pa ne prihaja do kopičenja. Skozi ledvice se izloči šestnajst odstotkov (16 %) inklisirana.

Linearnost/nelinearnost

V klinični študiji faze I so po apliciranju subkutanega odmerka inklisirana v okviru od 24 mg do 756 mg opazili povečanje izpostavljenosti inklisiranu, ki je bilo približno sorazmerno višini odmerka. Po večkratnem subkutanem odmerjanju inklisirana niso opazili kopičenja ali časovno odvisnih sprememb.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V klinični študiji faze I so opazili razkorak med farmakokinetičnimi parametri inklisirana in farmakodinamičnimi učinki na vrednost holesterola LDL. Selektiven vnos inklisirana v hepatocite, kjer se vgradi v z RNA inducirani kompleks za utišanje genov (RISC-RNA-Induced Silencing Complex), omogoča inklisiranu, da učinkuje dalj časa, ko bi pričakovali na osnovi razpolovnega časa izločanja iz plazme, ki znaša 9 ur. Največji učinek zniževanja vrednosti holesterola LDL so opazili pri odmerku 284 mg, pri čemer z višjimi odmerki tega učinka niso presegli.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

V farmakokinetični analizi podatkov iz usmerjene študije okvare ledvic so pri bolnikih z blago (z očištkom kreatinina od 60 ml/min do 89 ml/min), zmerno (z očištkom kreatinina od 30 ml/min do 59 ml/min) in hudo okvaro ledvic (z očištkom kreatinina od 15 ml/min do 29 ml/min) zabeležili približno 2,3-krat, 2,0-krat oziroma 3,3-krat višje vrednosti C_{max} inklisirana in približno 1,6-krat, 1,8-krat oziroma 2,3-krat višje vrednosti AUC inklisirana v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo. Kljub višjim vrednostim prehodne izpostavljenosti v plazmi v 48 urah po odmerjanju je bilo znižanje vrednosti holesterola LDL približno enako v vseh skupinah glede na ledvično funkcijo. Na osnovi populacijskega farmakokinetičnega modela za bolnike s končno ledvično odpovedjo ni priporočeno posebno prilagajanje odmerjanja. Na osnovi farmakokinetičnih, farmakodinamičnih in varnostnih ocen bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerjanja. Vpliva hemodialize na farmakokinetiko inklisirana niso raziskali. Glede na to, da se inklisiran izloča skozi ledvice, se hemodialize pri bolniku ne sme izvajati najmanj 72 ur po odmerjanju zdravila Leqvio.

Okvara jeter

V farmakokinetični analizi podatkov iz usmerjene študije okvare jeter so pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) oziroma zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) zabeležili približno 1,1-krat oziroma 2,1-krat višje vrednosti C_{max} inkulisirana in približno 1,3-krat oziroma 2,0-krat višje vrednosti AUC inkulisirana v primerjavi z bolniki z normalno jetrno funkcijo. Kljub višjim vrednostim prehodne izpostavljenosti inkulisirane v plazmi je bilo znižanje vrednosti holesterola LDL pri bolnikih, ki so prejeli inkulisiran, podobno pri skupini bolnikov z normalno jetrno funkcijo in pri skupini bolnikov z blago okvaro jeter. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je bila izhodiščna vrednost PCSK9 bistveno nižja, znižanje vrednosti holesterola LDL pa manjše kot pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Uporabe zdravila Leqvio pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) niso proučevali.

Druge posebne skupine bolnikov

Populacijsko farmakodinamično analizo so izvajali na podatkih 4.328 bolnikov. Ugotovili so, da starost, telesna masa, spol, rasna pripadnost in očistek kreatinina ne vplivajo bistveno na farmakodinamiko inkulisirana. Na osnovi navedenih demografskih karakteristik za bolnike ni priporočeno posebno prilagajanje odmerjanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, ki so jih izvedli na podganah in opicah, so ugotovili, da so odmerki, pri katerih ni opaznih neželenih učinkov (NOAEL-no observed adverse effect levels), ustrezali najvišjim subkutano apliciranim odmerkom, ti pa so povzročili izpostavljenost, ki je precej presegala največjo izpostavljenost pri ljudeh. V študijah toksičnosti so pri mikroskopskem pregledu opazili vakuolizacijo v hepatocitih pri podganah in v makrofagih bezgavk pri opicah ter prisotnost bazofilnih zrn v hepatocitih pri opicah in v ledvicah pri podganah in opicah. Teh pojavov niso spremljale spremembe kliničnih laboratorijskih parametrov in ne štejejo med neželene.

Inkulisiran ni bil kancerogen pri podganah vrste Sprague-Dawley in pri miših TgRasH2 pri dajanju v odmerkih, ki so v zadostni meri presegali klinično odmerjanje.

V seriji testov, ki so vključevali bakterijski test mutagenosti, *in vitro* test kromosomskih aberacij na človeških limfocitih periferne krvi in *in vivo* mikronukleusni test na kostnem mozgu podgan, niso opazili mutagenega ali klastogenega potenciala inkulisirana.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja, ki so jih izvedli na podganah in kuncih, ni bilo znakov škodljivega delovanja inkulisirana na plod pri najvišjih danih odmerkih z izpostavljenostjo, ki je precej presegala največjo izpostavljenost pri človeku.

Inkulisiran ni vplival na plodnost ali reproduktivno sposobnost podganjih samcev in podganjih samic, ki so bile izpostavljene inkulisiranu pred in med gestacijo. Dani odmerki so povzročili sistemsko izpostavljenost, ki je večkratno presegala izpostavljenost pri človeku pri kliničnem odmerjanju.

Inkulisiran so zaznali v mleku doječih podgan. Pri dojenih novorojenih podganah niso opazili nobenih znakov sistemske absorpcije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
koncentrirana fosforjeva kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga

1,5 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (bromobutilna guma prevlečena s fluorotekom) z iglo in rigidnim ščitnikom igle.

Velikost pakiranja: ena napolnjena injekcijska brizga.

Napolnjena injekcijska brizga z varovalom igle

1,5 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom (bromobutilna guma prevlečena s fluorotekom) z iglo in rigidnim ščitnikom igle, ter varovalom igle.

Velikost pakiranja: ena napolnjena injekcijska brizga z varovalom igle.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Pred odmerjanjem je treba zdravilo Leqvio vizualno pregledati. Raztopina mora biti bistra, brezbarvna do blede rumene barve in praktično brez delcev. Če raztopina vsebuje vidne delce, je ne smete uporabiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

09. december 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO BREZ VAROVALA IGLE****1. IME ZDRAVILA**

Leqvio 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi inklisiran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje natrijev inklisiranat v količini, ki ustreza 284 mg inklisirana, v 1,5 ml raztopine.
En mililiter vsebuje natrijev inklisiranat v količini, ki ustreza 189 mg inklisirana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: vodo za injekcije, natrijev hidroksid in koncentrirano fosforjevo kislino. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1494/001 1 napolnjena injekcijska brizga

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO BREZ VAROVALA IGLE

1. IME ZDRAVILA

Leqvio 284 mg raztopina za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi
inklisiran
subkutana uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO Z VAROVALOM IGLE****1. IME ZDRAVILA**

Leqvio 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi inklisiran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje natrijev inklisiranat v količini, ki ustreza 284 mg inklisirana, v 1,5 ml raztopine.
En mililiter vsebuje natrijev inklisiranat v količini, ki ustreza 189 mg inklisirana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: vodo za injekcije, natrijev hidroksid in koncentrirano fosforjevo kislino. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z varovalom igle

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1494/002 1 napolnjena injekcijska brizga z varovalom igle

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO Z VAROVALOM IGLE

1. IME ZDRAVILA

Leqvio 284 mg raztopina za injiciranje v napoljnjeni injekcijski brizgi
inklisiran
subkutana uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1 napolnjena injekcijska brizga z varovalom igle

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Leqvio 284 mg injekcija
inklisiran
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Leqvio 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi inklisiran

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Leqvio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo Leqvio
3. Kako boste prejeli zdravilo Leqvio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Leqvio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Leqvio in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Leqvio in kako deluje

Zdravilo Leqvio vsebuje učinkovino inklisiran. Inklisiran znižuje vrednosti holesterola LDL ("slabega" holesterola), ki lahko povzroča težave s srcem in krvnim obtokom, če so vrednosti tega holesterola zvišane.

Inklisiran deluje tako, da se vpleta v delovanje RNK (ribonukleinske kisline, ki je genski material v telesnih celicah) in s tem zmanjša nastajanje beljakovine z imenom PCSK9. Ta beljakovina lahko zvišuje vrednost holesterola LDL in preprečevanje tvorbe te beljakovine pripomore k znižanju vaših vrednosti holesterola LDL.

Za kaj uporabljamo zdravilo Leqvio

Zdravilo Leqvio uporabljamo kot dodatno zdravljenje ob dieti za zniževanje vrednosti holesterola, če ste odrasli in imate zvišano vrednost holesterola v krvi (primarno hiperholesterolemijo, kar vključuje heterozigotno družinsko in nedružinsko hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo).

Zdravilo Leqvio prejimate:

- skupaj s statini (vrsta zdravil za zdravljenje zvišane vrednosti holesterola), včasih v kombinaciji z drugimi terapijami za zniževanje vrednosti holesterola, če najvišji odmerek statina ne deluje dovolj dobro,
- samostojno ali skupaj z drugimi zdravili za zniževanje vrednosti holesterola, kadar statini pri vas ne delujejo dobro ali jih ne morete uporabljati.

2. Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo Leqvio

Zdravila Leqvio ne smete prejeti

- če ste alergični na inklisiran ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Leqvio, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se zdravite z dializo,
- če imate hudo bolezen jeter,
- če imate hudo bolezen ledvic.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom in mladostnikom, starim manj kot 18 let, ker v tej starostni skupini ni nobenih izkušenj z uporabo zdravila.

Druga zdravila in zdravilo Leqvio

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden prejmete to zdravilo.

V času nosečnosti se je treba izogibati uporabi zdravila Leqvio.

Ni še znano, ali zdravilo Leqvio prehaja v materino mleko pri človeku. Zdravnik vam bo pomagal sprejeti odločitev, ali nadaljevati z dojenjem ali začeti zdravljenje z zdravilom Leqvio. Pri tem bo zdravnik upošteval možne koristi zdravljenja za vas v primerjavi z zdravstvenimi koristmi in tveganji dojenja za vašega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Leqvio predvidoma ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Leqvio vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je "brez natrija".

3. Kako boste prejeli zdravilo Leqvio

Priporočeni začetni odmerek zdravila Leqvio je 284 mg, kar boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo). Naslednji odmerek boste prejeli čez 3 mesece, vse nadaljnje odmerke pa nato vsakih 6 mesecev.

Preden začnete prejemati zdravilo Leqvio, morate biti na dieti za zniževanje vrednosti holesterola, verjetno pa boste v tem času jemali tudi katerega od statinov. Diete za zniževanje vrednosti holesterola se morate držati še naprej in ves čas prejetja zdravila Leqvio nadaljevati z jemanjem statina.

Zdravilo Leqvio je namenjeno podkožnemu injiciranju v predelu trebuha, druga možna mesta injiciranja vključujejo nadlaket in stegno. Zdravilo Leqvio vam bo dajal zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra (zdravstveni delavci).

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Leqvio, kot bi smeli

To zdravilo vam bo dajal zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra (zdravstveni delavci). Če bi se zgodilo (čeprav je za to zelo malo možnosti), da bi vam dali preveč zdravila (oziroma bi prejeli prevelik odmerek), bi vas zdravnik ali drug zdravstveni strokovnjak pregledal glede neželenih učinkov.

Če izpustite odmerek zdravila Leqvio

Če ne uspete priti k zdravniku, ko ste naročeni za prejem injekcije zdravila Leqvio, pokličite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro takoj ko lahko, da se boste dogovorili za nov datum prejema injekcije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, rdečina ali izpuščaj

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Leqvio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Ne zamrzujte.

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra bodo pregledali zdravilo in ga zavrgli, če bo vsebovalo vidne delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. Zdravilo, ki ni več v uporabi, mora zavreči zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Leqvio

- Učinkovina je inklisiran. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje natrijev inklisiranat v količini, ki ustreza 284 mg inklisirana v 1,5 ml raztopine. En mililiter vsebuje natrijev inklisiranat v količini, ki ustreza 189 mg inklisirana.
- Druge sestavine so voda za injekcije, natrijev hidroksid (glejte poglavje 2 “Zdravilo Leqvio vsebuje natrij”) in koncentrirana fosforjeva kislina.

Izgled zdravila Leqvio in vsebina pakiranja

Zdravilo Leqvio je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina, praktično brez delcev.

Eno pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenim delavcem:

Leqvio 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi inklisiran

Za celotna navodila za predpisovanje naj zdravstveni delavci pregledajo povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Indikacija (glejte poglavje 4.1 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Zdravilo Leqvio je indicirano za odrasle s primarno hiperholesterolemijo (heterozigotno družinsko in nedružinsko) ali mešano dislipidemijo kot dodatno zdravljenje ob dieti:

- v kombinaciji s statinom ali s statinom skupaj z drugimi zdravili za zniževanje ravni lipidov pri bolnikih, ki ne morejo doseči ciljne vrednosti holesterola LDL ob uporabi najvišjega odmerka statina, ki ga prenašajo, ali
- samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje ravni lipidov pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov ali pri katerih so statini kontraindicirani.

Odmerjanje (glejte poglavje 4.2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Priporočeni začetni odmerek inkliširana je 284 mg z eno subkutano injekcijo. Začetnemu odmerku sledi ponovni odmerek čez 3 mesece in nato odmerek vsakih 6 mesecev.

Izpuščeni odmerki

Če je načrtovani odmerek zamujen za manj kot 3 mesece, je treba z odmerjanjem inkliširana nadaljevati po bolnikovem prvotnem razporedu.

Če je načrtovani odmerek zamujen za več kot 3 mesece, je treba začeti z novim razporedom odmerjanja od začetka: inkliširan je treba spet prejeti z začetnim odmerkom, ponovno čez 3 mesece in nato vsakih 6 mesecev.

Prehod z zdravljenja z monoklonskim protitelesom, ki zavira proproteinsko konvertazo subtilizina/keksina tipa 9 (PCSK9)

Inkliširan je mogoče prejeti takoj po zadnjem odmerku monoklonskega protitelesa, ki zavira PCSK9. Za ohranjanje zmanjšane vrednosti holesterola LDL je priporočeno začeti odmerjanje inkliširana v roku 2 tednov po prejemu zadnjega odmerka monoklonskega protitelesa, ki zavira PCSK9.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (stari 65 let in več)

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pugh) ni na voljo nobenih podatkov. Pri uporabi inkliširana pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic in pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo odmerka ni treba prilagajati. Na voljo je le malo izkušenj pri uporabi inkliširana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Pri uporabi inkliširana pri teh bolnikih je potrebna previdnost. Za previdnostne ukrepe v primeru hemodialize glejte poglavje 4.4 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost inkliširana pri otrocih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe (glejte poglavje 4.2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Subkutana uporaba.

Inklisiran je namenjen subkutanemu injiciranju v predel trebuha, drugi možni mesti injiciranja pa sta nadlaket in stegno. Injekcij se ne sme dajati v predele z aktivno prizadetostjo kože, kot so sončne opekline, kožni izpuščaji, vnetje ali okužbe kože.

Posamezen odmerek 284 mg je treba aplicirati z eno napolnjeno injekcijsko brizgo. Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Inklisiran je namenjen aplikaciji s strani zdravstvenih delavcev.

Kontraindikacije (glejte poglavje 4.3 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (glejte poglavje 4.4 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Hemodializa

Vpliva hemodialize na farmakokinetiko inklisirana niso proučevali. Glede na to, da se inklisiran izloča skozi ledvice, se hemodialize pri bolniku ne sme izvajati najmanj 72 ur po odmerjanju inklisirana.

Shranjevanje (glejte poglavje 6.4 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Ne zamrzujte.

Navodilo za uporabo

Leqvio 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi napolnjena injekcijska brizga z varovalom igle inklisiran

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Leqvio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo Leqvio
3. Kako boste prejeli zdravilo Leqvio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Leqvio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Leqvio in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Leqvio in kako deluje

Zdravilo Leqvio vsebuje učinkovino inklisiran. Inklisiran znižuje vrednosti holesterola LDL ("slabega" holesterola), ki lahko povzroča težave s srcem in krvnim obtokom, če so vrednosti tega holesterola zvišane.

Inklisiran deluje tako, da se vpleta v delovanje RNK (ribonukleinske kisline, ki je genski material v telesnih celicah) in s tem zmanjša nastajanje beljakovine z imenom PCSK9. Ta beljakovina lahko zvišuje vrednost holesterola LDL in preprečevanje tvorbe te beljakovine pripomore k znižanju vaših vrednosti holesterola LDL.

Za kaj uporabljamo zdravilo Leqvio

Zdravilo Leqvio uporabljamo kot dodatno zdravljenje ob dieti za zniževanje vrednosti holesterola, če ste odrasli in imate zvišano vrednost holesterola v krvi (primarno hiperholesterolemijo, kar vključuje heterozigotno družinsko in nedružinsko hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo).

Zdravilo Leqvio prejimate:

- skupaj s statini (vrsta zdravil za zdravljenje zvišane vrednosti holesterola), včasih v kombinaciji z drugimi terapijami za zniževanje vrednosti holesterola, če najvišji odmerek statina ne deluje dovolj dobro,
- samostojno ali skupaj z drugimi zdravili za zniževanje vrednosti holesterola, kadar statini pri vas ne delujejo dobro ali jih ne morete uporabljati.

2. Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo Leqvio

Zdravila Leqvio ne smete prejeti

- če ste alergični na inklisiran ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Leqvio, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se zdravite z dializo,
- če imate hudo bolezen jeter,
- če imate hudo bolezen ledvic.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom in mladostnikom, starim manj kot 18 let, ker v tej starostni skupini ni nobenih izkušenj z uporabo zdravila.

Druga zdravila in zdravilo Leqvio

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden prejmete to zdravilo.

V času nosečnosti se je treba izogibati uporabi zdravila Leqvio.

Ni še znano, ali zdravilo Leqvio prehaja v materino mleko pri človeku. Zdravnik vam bo pomagal sprejeti odločitev, ali nadaljevati z dojenjem ali začeti zdravljenje z zdravilom Leqvio. Pri tem bo zdravnik upošteval možne koristi zdravljenja za vas v primerjavi z zdravstvenimi koristmi in tveganji dojenja za vašega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Leqvio predvidoma ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Leqvio vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je "brez natrija".

3. Kako boste prejeli zdravilo Leqvio

Priporočeni začetni odmerek zdravila Leqvio je 284 mg, kar boste prejeli z injekcijo pod kožo (s subkutano injekcijo). Naslednji odmerek boste prejeli čez 3 mesece, vse nadaljnje odmerke pa nato vsakih 6 mesecev.

Preden začnete prejemati zdravilo Leqvio, morate biti na dieti za zniževanje vrednosti holesterola, verjetno pa boste v tem času jemali tudi katerega od statinov. Diete za zniževanje vrednosti holesterola se morate držati še naprej in ves čas prejetja zdravila Leqvio nadaljevati z jemanjem statina.

Zdravilo Leqvio je namenjeno podkožnemu injiciranju v predelu trebuha, druga možna mesta injiciranja vključujejo nadlaket in stegno. Zdravilo Leqvio vam bo dajal zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra (zdravstveni delavci).

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Leqvio, kot bi smeli

To zdravilo vam bo dajal zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra (zdravstveni delavci). Če bi se zgodilo (čeprav je za to zelo malo možnosti), da bi vam dali preveč zdravila (oziroma bi prejeli prevelik odmerek), bi vas zdravnik ali drug zdravstveni strokovnjak pregledal glede neželenih učinkov.

Če izpustite odmerek zdravila Leqvio

Če ne uspete priti k zdravniku, ko ste naročeni za prejem injekcije zdravila Leqvio, pokličite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro takoj ko lahko, da se boste dogovorili za nov datum prejema injekcije.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- reakcije na mestu injiciranja, kot so bolečina, rdečina ali izpuščaj

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Leqvio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Ne zamrzujte.

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra bodo pregledali zdravilo in ga zavrgli, če bo vsebovalo vidne delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. Zdravilo, ki ni več v uporabi, mora zavreči zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Leqvio

- Učinkovina je inkliširan. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje natrijev inkliširanat v količini, ki ustreza 284 mg inkliširana v 1,5 ml raztopine. En mililiter vsebuje natrijev inkliširanat v količini, ki ustreza 189 mg inkliširana.
- Druge sestavine so voda za injekcije, natrijev hidroksid (glejte poglavje 2 “Zdravilo Leqvio vsebuje natrij”) in koncentrirana fosforjeva kislina.

Izgled zdravila Leqvio in vsebina pakiranja

Zdravilo Leqvio je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina, praktično brez delcev.

Eno pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo z varovalom igle za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Avstrija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenim delavcem:

**Leqvio 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
napolnjena injekcijska brizga z varovalom igle
inklisiran**

Za celotna navodila za predpisovanje naj zdravstveni delavci pregledajo povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Indikacija (glejte poglavje 4.1 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Zdravilo Leqvio je indicirano za odrasle s primarno hiperholesterolemijo (heterozigotno družinsko in nedružinsko) ali mešano dislipidemijo kot dodatno zdravljenje ob dieti:

- v kombinaciji s statinom ali s statinom skupaj z drugimi zdravili za zniževanje ravni lipidov pri bolnikih, ki ne morejo doseči ciljne vrednosti holesterola LDL ob uporabi najvišjega odmerka statina, ki ga prenašajo, ali
- samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje ravni lipidov pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov ali pri katerih so statini kontraindicirani.

Odmerjanje (glejte poglavje 4.2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Priporočeni začetni odmerek inkulisirana je 284 mg z eno subkutano injekcijo. Začetnemu odmerku sledi ponovni odmerek čez 3 mesece in nato odmerek vsakih 6 mesecev.

Izpuščeni odmerki

Če je načrtovani odmerek zamujen za manj kot 3 mesece, je treba z odmerjanjem inkulisirana nadaljevati po bolnikovem prvotnem razporedu.

Če je načrtovani odmerek zamujen za več kot 3 mesece, je treba začeti z novim razporedom odmerjanja od začetka: inkulisiran je treba spet prejeti z začetnim odmerkom, ponovno čez 3 mesece in nato vsakih 6 mesecev.

Prehod z zdravljenja z monoklonskim protitelesom, ki zavira proproteinsko konvertazo subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9)

Inkulisiran je mogoče prejeti takoj po zadnjem odmerku monoklonskega protitelesa, ki zavira PCSK9. Za ohranjanje zmanjšane vrednosti holesterola LDL je priporočeno začeti odmerjanje inkulisirana v roku 2 tednov po prejemu zadnjega odmerka monoklonskega protitelesa, ki zavira PCSK9.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (stari 65 let in več)

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pugh) ni na voljo nobenih podatkov. Pri uporabi inkulisirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic in pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo odmerka ni treba prilagajati. Na voljo je le malo izkušenj pri uporabi inkulisirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Pri uporabi inkulisirana pri teh bolnikih je potrebna previdnost. Za previdnostne ukrepe v primeru hemodialize glejte poglavje 4.4 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost inkulisirana pri otrocih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe (glejte poglavje 4.2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Subkutana uporaba.

Inklisiran je namenjen subkutanemu injiciranju v predel trebuha, drugi možni mesti injiciranja pa sta nadlaket in stegno. Injekcij se ne sme dajati v predele z aktivno prizadetostjo kože, kot so sončne opekline, kožni izpuščaji, vnetje ali okužbe kože.

Poseben odmerek 284 mg je treba aplicirati z eno napolnjeno injekcijsko brizgo. Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Inklisiran je namenjen aplikaciji s strani zdravstvenih delavcev.

Kontraindikacije (glejte poglavje 4.3 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (glejte poglavje 4.4 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Hemodializa

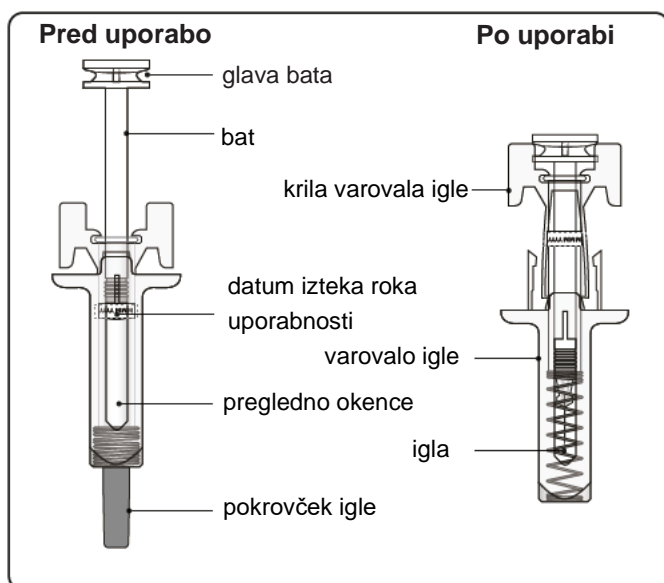
Vpliva hemodialize na farmakokinetiko inklisirana niso proučevali. Glede na to, da se inklisiran izloča skozi ledvice, se hemodialize pri bolniku ne sme izvajati najmanj 72 ur po odmerjanju inklisirana.

Shranjevanje (glejte poglavje 6.4 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila)

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Ne zamrzujte.

Navodila za uporabo zdravila Leqvio v napolnjeni injekcijski brizgi z varovalom igle

V tem poglavju so podana navodila za injiciranje zdravila Leqvio.



Pomembne informacije, ki jih morate poznati pred injiciranjem zdravila Leqvio

- Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** uporabiti, če škatla ali plastični omot nista originalno zaprta.
- Pokrovčka igle **ne** odstranujete, dokler ni vse pripravljeno za injiciranje.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** uporabiti, če je padla na trdo površino ali vam je padla iz rok po tem, ko ste odstranili pokrovček igle.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne poskušajte** uporabiti ponovno ali razstaviti.
- Napolnjena injekcijska brizga ima varovalo igle, ki se aktivira in pokrije iglo po zaključenem injiciranju. Varovalo igle pomaga preprečevati poškodbe zaradi vboda z iglo pri osebah, ki rokujejo z napolnjeno injekcijsko brizgo po injiciranju.

1. korak: Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo

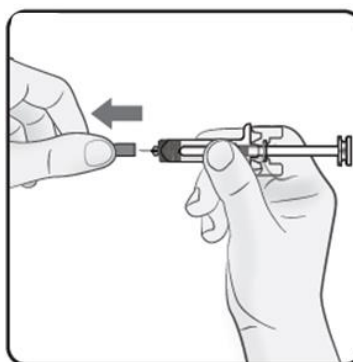
V tekočini lahko opazite zračne mehurčke, kar je normalno. Zraka **ne** poskušajte odstraniti.

- Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** uporabiti, če je vidno poškodovana ali če pušča in je iz nje že izteklo nekaj raztopine za injiciranje.

2. korak: Snemite pokrovček igle

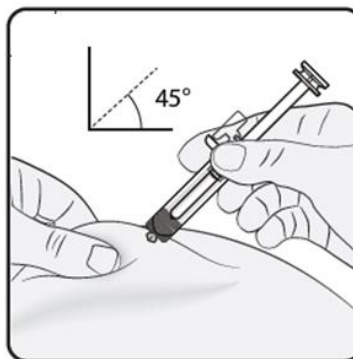
Pokrovček igle snemite z napolnjene injekcijske brizge naravnost z močnim potegom. Na konici igle lahko opazite kapljico tekočine, kar je normalno.

Pokrovčka igle **ne** nameščajte nazaj, ampak ga zavržite.



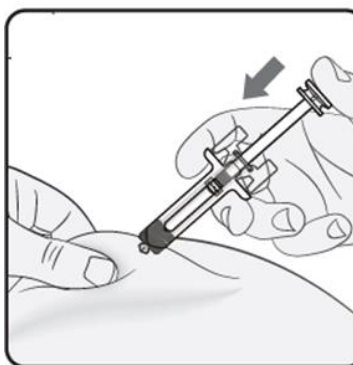
3. korak: Potisnite iglo v kožo

Nežno stisnite kožo na mestu injiciranja in jo držite stisnjeno v gubo ves čas injiciranja. Z drugo roko potisnite iglo v kožo pod kotom približno 45 stopinj, kot je prikazano.



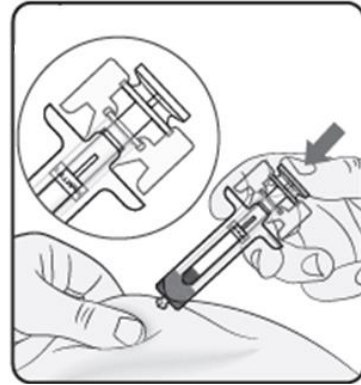
4. korak: Začnite injicirati

Kožo še naprej stiskajte v gubo. Počasi potiskajte bat, **dokler gre**. S tem zagotovite, da je odmerek injiciran v celoti.



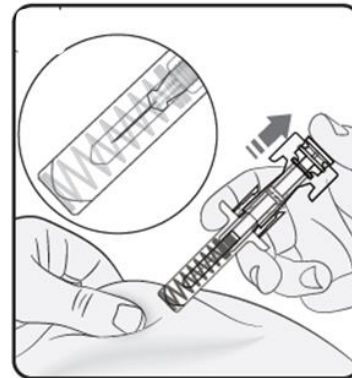
5. korak: Zaključite injiciranje

Prepričajte se, da je glava bata med krili varovala igle, kot je prikazano. S tem zagotovite, da se varovalo igle aktivira in pokrije iglo po zaključenem injiciranju.



6. korak: Spustite bat

Medtem ko držite napolnjeno injekcijsko brizgo na mestu injiciranja, počasi spuščajte bat, dokler se igla ne skrije v varovalo igle. Napolnjeno injekcijsko brizgo odmaknite od mesta injiciranja.



7. korak: Zavržite napolnjeno injekcijsko brizgo

Napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.