

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Leqvio 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține sodiu, echivalentul a 284 mg în 1,5 ml soluție inclisiran.

Fiecare ml conține inclisiran sodiu echivalent cu inclisiran 189 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este limpede, incoloră până la galben pal și, în general, nu conține particule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Leqvio este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau dislipidemie mixtă, ca adjuvant la regimul alimentar:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiante, la pacienți care nu pot atinge obiectivele LDL-C la administrarea dozei maxime tolerate dintr-o statină, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante, la pacienți care nu tolerează statine sau la care administrarea unei statine este contraindicată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 284 mg de inclisiran administrată sub formă de injecție subcutanată: inițial, din nou după 3 luni, apoi la fiecare 6 luni.

Doze omise

Dacă o doză programată este omisă cu mai puțin de 3 luni, inclisiran trebuie să fie administrat și dozele următoare trebuie să fie administrate în continuare conform schemei inițiale a pacientului.

Dacă o doză programată este omisă cu mai mult de 3 luni, trebuie începută din nou schema de dozare – inclisiran trebuie administrat inițial, din nou după 3 luni, apoi la fiecare 6 luni.

Trecerea de la tratamentul cu anticorpi monoclonali inhibitori ai PCSK9

Inclisiran poate fi administrat imediat după administrarea ultimei doze de anticorp monoclonal inhibitor de PCSK9. Pentru a menține scăderea valorilor LDL-C, se recomandă ca inclisiran să fie administrat în maximum 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze de anticorp monoclonal inhibitor de PCSK9.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau moderată (clasa B Child-Pugh). Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) (vezi pct. 5.2). Inclisiran trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.2). Experiența privind inclisiran la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Inclisiran trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Vezi pct. 4.4 pentru măsuri de precauție de luat în cazul hemodializei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea inclisiran la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Inclisiran este disponibil pentru administrare sub formă de injecție subcutanată în abdomen; alte locuri de administrare a injecției includ partea superioară a brațului sau coapsei. Injecțiile nu trebuie administrate în zone cu boală dermatologică activă sau leziuni, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate tranzitorii, inflamații sau infecții ale pielii.

Fiecare doză de 284 mg este administrată folosind o singură seringă preumplută. Fiecare seringă preumplută este exclusiv de unică folosință.

Inclisiran este destinat administrării de către un profesionist din domeniul sănătății.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemodializă

Efectul hemodializei asupra farmacocineticii inclisiran nu a fost studiat. Având în vedere că inclisiran este eliminat pe cale renală, nu trebuie efectuată hemodializa timp de minimum 72 ore de la administrarea dozei de inclisiran.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inclisiran nu este substrat pentru transportorii comuni de medicamente și, deși nu au fost efectuate studii *in vitro*, nu se anticipează că acesta este substrat al citocromului P450. Inclisiran nu este inhibitor sau inductor al enzimelor citocromului P450 sau transportorilor comuni de medicamente. Prin urmare, nu se anticipează ca inclisiran să aibă interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu alte medicamente. Pe baza datelor limitate disponibile, nu se anticipează interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu atorvastatina, rosuvastatina sau alte statine.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea inclisiran la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea inclisiran în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă inclisiran se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția inclisiran în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu inclisiran, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul inclisiran asupra fertilității umane. Studiile la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Leqvio nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Singurele reacții adverse asociate cu inclisiran au fost reacții adverse la locul administrării injecției (8,2%).

Listă reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate pe aparate, organe și sisteme (Tabelul 1). Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu inclisiran

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categorie de frecvență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții adverse la locul de administrare a injecției ¹	Frecvente

¹ Vezi pct. „Descrierea anumitor reacții adverse”

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții adverse la locul de administrare a injecției

În studiile pivot, reacții adverse la locul de administrare a injecției au apărut la 8,2%, respectiv 1,8% dintre pacienții la care s-a administrat inclisiran și placebo. Procentajul de pacienți din fiecare grup de tratament, care au întrerupt definitiv tratamentul din cauza reacțiilor adverse la locul de administrare a injecției, a fost de 0,2%, respectiv 0,0%. Toate aceste reacții adverse au fost ușoare sau moderate ca severitate, tranzitorii și rezolvate fără sechele. Cele mai frecvente reacții adverse la locul de administrare a injecției la pacienții tratați cu inclisiran au fost reacție la locul injectării (3,1%), durere la locul injectării (2,2%), eritem la locul injectării (1,6%) și erupție cutanată la locul injectării (0,7%).

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Dintre cei 1833 pacienți tratați cu inclisiran în studii pivot, 981 (54%) au avut vârsta de 65 ani sau peste această vârstă, în timp ce 239 (13%) au avut vârsta de 75 ani sau peste această vârstă. Nu au fost observate diferențe generale privind siguranța între acești pacienți și pacienții mai tineri.

Imunogenitate

În studiile pivot, 1830 pacienți au fost testați pentru anticorpi anti-medicament. Un rezultat pozitiv confirmat a fost obținut la 1,8% (33/1830) dintre pacienți, înainte de administrarea dozei, și la 4,9% (90/1830) dintre pacienți pe durata celor 18 luni de tratament cu inclisiran. Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește eficacitatea, siguranța sau profilurile farmacodinamice ale inclisiran la pacienții care au obținut un rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-inclisiran.

Valori ale analizelor de laborator

În studiile clinice de fază 3, au apărut creșteri ale transaminazelor hepatice serice între $>1x$ limita superioară a normalului (LSN) și $\leq 3x$ LSN mai frecvente la pacienții care au administrat inclisiran (ALT: 19,7% și AST: 17,2%) decât la pacienții care au administrat placebo (ALT: 13,6% și AST: 11,1%). Aceste creșteri nu au progresat pentru a depăși pragul clinic relevant de $3x$ LNS, au fost asimptomatice și nu au fost asociate cu reacții adverse sau alte dovezi ale disfuncției hepatice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. **Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).**

4.9 Supradozaj

Nu au fost observate reacții adverse relevante din punct de vedere clinic la voluntari sănătoși cărora li s-a administrat inclisiran, la doze de până la trei ori doza terapeutică. Nu există tratament specific pentru supradozajul cu iriclisiran. În cazul unei supradoze, pacientul trebuie tratat simptomatic și trebuie instituite măsuri de susținere, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: substanțe care modifică concentrația lipidelor, alte medicamente care modifică concentrația lipidelor, codul ATC: C10AX16

Mecanism de acțiune

Inclisiran este un acid ribonucleic interferent mic, dublu catenar, care determină scăderea colesterolului (siRNA), conjugat pe catena de sens cu N-acetilgalactosamină triantenară (GalNAc) pentru facilitarea captării de către hepatocite. În hepatocite, inclisiran utilizează mecanismul de interferență a ARN și dirijează descompunerea catalitică a ARNm pentru proproteina convertază subtilisină kexină de tip 9. Aceasta crește reciclarea receptorilor LDL-C și exprimarea lor pe suprafața celulară a hepatocitelor, ceea ce mărește captarea LDL-C și scade valorile LDL-C din circulație.

Efecte farmacodinamice

După administrarea subcutanată a unei singure doze de inclisiran 284 mg, scăderea LDL-C a fost vizibilă la 14 zile post-dozare. Scăderi medii cu 49-51% pentru LDL-C au fost observate la 30 până la 60 zile post-dozare. În ziua 180, valorile LDL-C s-au menținut reduse cu aproximativ 53%.

Eficacitate și siguranță clinică

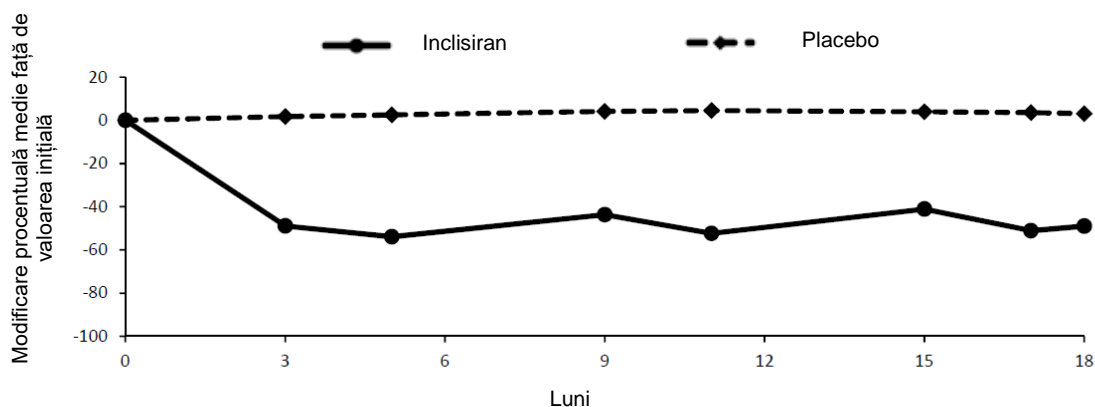
În studiile clinice și unele publicații, doza de 284 mg de inclisiran este echivalent și denumită 300 mg inclisiran sodiu sare.

Eficacitatea inclisiran a fost evaluată în trei studii de fază 3, la pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică (BCVAS) (boală cardiacă coronariană, boală cerebrovasculară sau boală arterială periferică), echivalente ale BCVAS din punctul de vedere al riscului (diabet zaharat de tip 2, hipercolesterolemie familială sau risc la 10 ani de eveniment cardiovascular de 20% sau mai mult, evaluat conform Scorului de risc Framingham sau echivalent) și/sau hipercolesterolemie familială (HF). Pacienții primeau o doză maximă tolerată de statină, cu sau fără altă terapie de modificare a concentrației de lipide și necesitau scăderea suplimentară a LDL-C (pacienți care nu atinseseră obiectivele de tratament). Aproximativ 17% dintre pacienți prezentau intoleranță la statine. Pacienților li s-au administrat injecții subcutanate de 284 mg inclisiran sau placebo în ziua 1, ziua 90, ziua 270 și ziua 450. Pacienții au fost urmăriți până în ziua 540.

Efectul inclisiran asupra morbidității și mortalității din cauze cardiovasculare nu a fost încă stabilit.

În analiza centralizată de fază 3, inclisiran administrat subcutanat a scăzut LDL-C cu 50% până la 55% încă din ziua 90 (Figura 1), situație care s-a menținut pe durata terapiei pe termen lung. Scăderea maximă a LDL-C a fost obținută în ziua 150, după o a doua administrare. Scăderi mici, dar semnificative din punct de vedere statistic, ale valorilor crescute ale LDL-C, de până la 65% au fost asociate cu valori inițiale mai mici ale LDL-C (aproximativ <2 mmol/l [77 mg/dl]), valori inițiale mai mari ale PCSK9, doze mai mari ale statinelor și intensitate mai mare a acestora.

Figura 1 Modificare procentuală medie față de valoarea inițială a LDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă, tratați cu inclisiran, comparativ cu placebo (analiză centralizată)



Nr. de pacienți	0	3	5	9	11	15	17	18
Placebo	1827	1796	1768	1733	1721	1695	1634	1651
Inclisiran	1833	1788	1792	1755	1741	1726	1646	1679

BCVAS și echivalentele de risc ale BCVAS

Au fost efectuate două studii la pacienții cu BCVAS și echivalente de risc ale BCVAS (ORION-10 și ORION-11). Pacienții primeau o doză maximă tolerată de statină, cu sau fără altă terapie de modificare a concentrației de lipide, cum este ezetimib, și necesitau scăderea suplimentară a LDL-C. Dat fiind că se anticipează că scăderea LDL-C va ameliora rezultatele de ordin cardiovascular, criteriile finale co-principale din fiecare studiu au fost modificarea procentuală a LDL-C față de valoarea inițială în ziua 510 comparativ cu placebo și modificarea procentuală ajustată în timp a LDL-C față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540 pentru a se estima efectul integrat asupra LDL-C în timp.

ORION-10 a fost un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu durata de 18 luni, efectuat la 1561 pacienți cu BCVAS.

Vârsta medie la momentul inițial a fost de 66 ani (interval: 35 - 90 ani), 60% au avut vârsta de 65 ani și peste această vârstă, 31% au fost femei, 86% au fost de rasă caucaziană, 13% au fost de rasă neagră, 1% au fost de rasă asiatică și 14% au fost hispanici sau latino. Valoarea medie inițială a LDL-C a fost de 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Șaizeci și nouă de procente (69%) dintre pacienți primeau statine de intensitate mare, 19% dintre pacienți primeau statine de intensitate medie, 1% dintre pacienți primeau statine de intensitate mică și 11% nu primeau statine. Statinele cel mai frecvent administrate au fost atorvastatina și rosuvastatina.

Inclisiran a redus semnificativ modificarea procentuală medie a LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 comparativ cu placebo cu 52% (ÎI 95%: -56%, -49%; $p < 0,0001$) (Tabelul 2).

De asemenea, inclisiran a redus semnificativ modificarea procentuală ajustată în funcție de timp a LDL-C față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540 cu 54% comparativ cu placebo (ÎI 95%: -56%, -51%; $p < 0,0001$). Pentru rezultate suplimentare, vezi Tabelul 2.

Tabelul 2 Modificare procentuală medie față de valoarea inițială și diferența față de placebo în ceea ce privește parametrii lipidici în ziua 510 în ORION-10

Grupa de tratament	LDL-C	Colesterol total	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Valoare inițială mediană în mg/dl**	105	181	134	94	122
Ziua 510 (modificare procentuală medie față de valoarea inițială)					
Placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
Inclisiran (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Diferența față de placebo (media celor mai mici pătrate) (Î 95%)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*În ziua 540; modificare procentuală mediană a valorilor Lp(a)					
**Valoare inițială mediană în mmol/l pentru Lp(a)					

În ziua 510, ținta LDL-C de <1,8 mmol/l (70 mg/dl) a fost atinsă de 84% dintre pacienții cu BCVAS tratați cu inclisiran, comparativ cu 18% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Au fost observate scăderi constante și semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,0001$) ale modificării procentuale a LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 și ale modificării procentuale a LDL-C ajustate în funcție de timp față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540, în toate subgrupurile, indiferent de profilul demografic la momentul inițial, caracteristicile inițiale ale bolii (inclusiv sex, vârstă, indice de masa corporală, rasă și utilizarea inițială a statinelor), comorbidități și regiuni geografice.

ORION-11 a fost un studiu internațional, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu durată de 18 luni, care a evaluat 1617 pacienți cu BCVAS sau echivalente de risc ale BCVAS. Mai mult de 75% dintre pacienți au primit tratament de fond cu statine de intensitate mare, 87% dintre pacienți au avut BCVAS și 13% au avut un echivalent de risc al BCVAS.

Vârsta medie la momentul inițial a fost de 65 ani (interval: 20 - 88 ani), 55% au avut vârsta de 65 ani și peste această vârstă, 28% au fost femei, 98% au fost de rasă caucaziană, 1% au fost de rasă neagră, 1% au fost de rasă asiatică și 1% au fost hispanici sau latino. Valoarea medie inițială a LDL-C a fost de 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Șaptezeci și opt de procente (78%) dintre pacienți primeau statine de intensitate mare, 16% dintre pacienți primeau statine de intensitate medie, 0,4% dintre pacienți primeau statine de intensitate mică și 5% nu primeau statine. Statinele cel mai frecvent administrate au fost atorvastatina și rosuvastatina.

Inclisiran a scăzut semnificativ modificarea procentuală medie a LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 comparativ cu placebo cu 50% (Î 95%: -53%, -47%; $p < 0,0001$) (Tabelul 3).

De asemenea, inclisiran a redus semnificativ modificarea procentuală ajustată în funcție de timp a LDL-C față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540 cu 49% comparativ cu placebo (Î 95%: -52%, -47%; $p < 0,0001$). Pentru rezultate suplimentare, vezi Tabelul 3.

Tabelul 3 Modificare procentuală medie față de valoarea inițială și diferența față de placebo în ceea ce privește parametrii lipidici în ziua 510 în ORION-11

Grupa de tratament	LDL-C	Colesterol total	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Valoare inițială medie în mg/dl**	105	185	136	96	107
Ziua 510 (modificare procentuală medie față de valoarea inițială)					
Placebo (n=807)	4	2	2	1	0
Inclisiran (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Diferența față de placebo (media celor mai mici pătrate) (Î 95%)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*În ziua 540; modificare procentuală mediană a valorilor Lp(a)					
**Valoare inițială mediană în nmol/l pentru Lp(a)					

În ziua 510, ținta LDL-C de <1,8 mmol/l (70 mg/dl) a fost atinsă de 82% dintre pacienții cu BCVAS care au primit inclisiran, comparativ cu 16% dintre pacienții care au primit placebo. La pacienții cu echivalent de risc al BCVAS, ținta LDL-C de <2,6 mmol/l (100 mg/dl) a fost atinsă de 78% dintre pacienții care au primit inclisiran, comparativ cu 31% dintre pacienții care au primit placebo.

Au fost observate modificări procentuale constante și semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,05$) ale LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 și modificări procentuale ale LDL-C ajustate în funcție de timp față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540, în toate subgrupurile, indiferent de profilul demografic la momentul inițial, caracteristicile inițiale ale bolii (inclusiv sex, vârstă, indice de masa corporală, rasă și utilizarea inițială a statinelor), comorbidități și regiuni geografice.

Hipercolesterolemie familială heterozigotă

ORION-9 a fost un studiu internațional, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu durata de 18 luni, efectuat la 482 pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HeFH). Toți pacienții primeau doze maxime tolerate de statine, cu sau fără altă terapie de modificare a concentrației lipidelor, cum este ezetimib, și necesitau scăderea suplimentară a LDL-C. Diagnosticul HeFH a fost stabilit fie prin genotipare, fie în funcție de criteriile clinice („FH clară”, utilizând criteriile Simon Broome sau criteriile OMS/Dutch Lipid Network).

Criteriile finale co-principale au fost modificarea procentuală a LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 comparativ cu placebo și modificarea procentuală ajustată în funcție de timp a LDL-C de la valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540 pentru a estima efectul integrat asupra LDL-C în timp. Criteriile finale secundare cheie au fost modificarea absolută a LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510, modificarea absolută ajustată în funcție de timp a LDL-C față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540 și modificarea procentuală față de valoarea inițială până în ziua 510 a PCSK9, colesterolului total, Apo-B și non-HDL-C. Alte criterii finale secundare au inclus receptivitatea individuală la inclisiran și procentajul de pacienți care au atins țintele globale pentru nivelul lor de risc BCVAS.

Vârsta medie la momentul inițial a fost de 55 ani (interval: 21 - 80 ani), 22% au avut vârsta de 65 ani și peste această vârstă, 53% au fost femei, 94% au fost de rasă caucaziană, 3% au fost de rasă neagră, 3% au fost de rasă asiatică și 3% au fost hispanici sau latino. Valoarea medie inițială a LDL-C a fost de 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Șaptezeci și patru de procente (74%) dintre pacienți primeau statine de intensitate mare, 15% dintre pacienți primeau statine de intensitate medie, și 10% nu primeau statine. Cincizeci și două de procente (52%) au fost tratați cu ezetimib. Statinele cel mai frecvent administrate au fost atorvastatina și rosuvastatina.

Inclisiran a scăzut semnificativ modificarea procentuală medie a LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 comparativ cu placebo cu 48% (Î 95%: -54%, -42%; $p < 0,0001$) (Tabelul 4).

De asemenea, inclisiran a redus semnificativ modificarea procentuală ajustată în funcție de timp a LDL-C față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540 cu 44% comparativ cu placebo (ÎI 95%: -48%, -40%; p <0,0001). Pentru rezultate suplimentare, vezi Tabelul 4.

Tabelul 4 Modificare procentuală medie față de valoarea inițială și diferența față de placebo în ceea ce privește parametrii lipidici în ziua 510 în ORION-9

Grupa de tratament	LDL-C	Colesterol total	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Valoare inițială medie în mg/dl**	153	231	180	124	121
Ziua 510 (modificare procentuală medie față de valoarea inițială)					
Placebo (n=240)	8	7	7	3	4
Inclisiran (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Diferența față de placebo (media celor mai mici pătrate) (ÎI 95%)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
*În ziua 540; modificare procentuală mediană a valorilor Lp(a)					
**Valoare inițială mediană în nmol/l pentru Lp(a)					

În ziua 510, 52,5% dintre pacienții cu BCVAS care au primit inclisiran au atins ținta LDL-C de <1,8 mmol/l (70 mg/dl) comparativ cu 1,4% dintre pacienții cu BCVAS care au primit placebo, în timp ce, în grupa cu echivalente de risc ale BCVAS, 66,9% dintre pacienții care au primit inclisiran au atins ținta LDL-C de <2,6 mmol/l (100 mg/dl) comparativ cu 8,9% dintre pacienții care au primit placebo.

Au fost observate modificări procentuale constante și semnificative din punct de vedere statistic (p<0,05) ale LDL-C față de valoarea inițială până în ziua 510 și modificări procentuale ale LDL-C ajustate în funcție de timp față de valoarea inițială după ziua 90 și până în ziua 540, în toate subgrupurile, indiferent de profilul demografic la momentul inițial, caracteristicile inițiale ale bolii (inclusiv sex, vârstă, indice de masa corporală, rasă și utilizarea inițială a statinelor), comorbidități și regiuni geografice.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu inclisiran la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul valorilor crescute ale colesterolului (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată unică, expunerea sistemică la inclisiran a crescut aproximativ proporțional cu doza, cuprinsă într-un interval între 24 mg și 756 mg. La administrarea schemei de dozare recomandate de 284 mg, concentrațiile plasmatice au atins valoarea maximă în aproximativ 4 ore post-dozare, cu o C_{max} medie de 509 ng/ml. Concentrațiile au atins valori nedetectabile într-un interval de 48 ore post-dozare. Aria de sub curba concentrație-timp în urma administrării dozei, extrapolată la infinit, a fost de 7980 ng*h/ml. Datele farmacocinetice care au urmat administrărilor subcutanate multiple de inclisiran au fost similare celor privind administrarea dozei unice.

Distribuție

In vitro, inclisiran se leagă la proteine în proporție de 87%, la concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic. După administrarea unică subcutanată a unei doze de 284 mg de inclisiran la adulți sănătoși, volumul aparent de distribuție este de aproximativ 500 litri. Pe baza datelor non-clinice, s-a dovedit că inclisiran prezintă un nivel hepatic ridicat de captare și selectivitate, ficatul reprezentând organul-țintă pentru scăderea colesterolului.

Metabolizare

Inclisiran este metabolizat, în principal, prin nucleaze în nucleotide inactive mai scurte, de lungime variabilă. Inclisiran nu este un substrat pentru transportori comuni de medicamente, deși nu au fost efectuate studii *in vitro*, nu se anticipează că acesta este substrat al citocromului P450.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală al inclisiran este de aproximativ 9 ore și nu apare acumulare la administrarea de doze multiple. Șaisprezece procente (16%) din inclisiran sunt eliminate pe cale renală.

Liniaritate/Non-liniaritate

În studiul de fază 1, a fost observată o creștere aproximativ proporțională cu doza a expunerii la inclisiran, după administrarea de doze subcutanate de inclisiran cuprinse în intervalul 24 mg-756 mg. Nu s-au observat acumulare și modificări dependente de timp după administrarea de doze multiple de inclisiran.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

În studiul de fază 1, a fost observată o disociere între parametrii farmacocinetici ai inclisiran și efectele farmacodinamice asupra LDL-C. Distribuția selectivă a inclisiran în hepatocite, unde este încorporat în complexul ribonucleoproteic RISC (RISC), determină o durată lungă de acțiune, dincolo de cea anticipată în funcție de timpul de înjumătățire plasmatică de 9 ore. Efectele maxime de scădere a LDL-C au fost observate la administrarea unei doze de 284 mg, dozele mai mari neproducând efecte mai accentuate.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Analiza farmacocinetică a datelor provenite dintr-un studiu dedicat privind insuficiența renală a raportat o creștere a C_{max} a inclisiran de aproximativ 2,3, 2,0 și 3,3 ori și o creștere a ASC (aria de sub curbă) a inclisiran de aproximativ 1,6, 1,8 și 2,3 ori, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [CrCL] de 60 ml/min până la 89 ml/min), moderată (CrCL de 30 ml/min până la 59 ml/min), respectiv severă (CrCL de 15 ml/min până la 29 ml/min), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. În ciuda expunerilor plasmatice tranzitorii mai mari în decurs de 48 ore, scăderea LDL-C a fost similară în toate grupele stabilite după criteriul funcției renale. Pe baza modelului de farmacodinamică populațională, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu boală renală în stadiu terminal. Pe baza evaluărilor farmacocinetice, farmacodinamice și de siguranță, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Efectul hemodializei asupra farmacocineticii inclisiran nu a fost studiat. Având în vedere că inclisiran este eliminat pe cale renală, nu trebuie efectuată hemodializă timp de minimum 72 ore de la administrarea dozei de Leqvio.

Insuficiență hepatică

Analiza farmacocinetică a datelor provenite dintr-un studiu dedicat privind insuficiența hepatică a raportat o creștere a C_{\max} a inclisiran de aproximativ 1,1 și 2,1 ori și o creștere a ASC a inclisiran de aproximativ 1,3, respectiv 2,0 ori, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), respectiv moderată (clasa B Child-Pugh), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. În ciuda expunerilor plasmatice tranzitorii mai mari, scăderea LDL-C a fost similară între grupele de pacienți la care s-a administrat inclisiran, cu funcție hepatică normală și insuficiență hepatică ușoară. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, nivelurile inițiale ale PCSK9 au fost cu mult mai mici și scăderea LDL-C a fost mai mică decât cea observată la pacienții cu funcție hepatică normală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clasa A și B Child-Pugh). Leqvio nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Alte grupe speciale de pacienți

O analiză farmacodinamică populațională a fost efectuată asupra datelor provenite de la 4328 pacienți. S-a aflat faptul că vârsta, greutatea corporală, sexul, rasa și clearance-ul creatininei nu influențează semnificativ farmacodinamica inclisiranului. Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții din aceste categorii demografice.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea dozei repetate, efectuate la șobolani și maimuțe, nivelurile la care nu s-au observat reacții adverse (NOAEL) au fost identificate ca dozele cele mai mari administrate subcutanat care au determinat expuneri considerabil mai mari decât expunerea maximă la om. Observațiile microscopice din studiile toxicologice au inclus vacuolizarea la nivelul hepatocitelor la șobolan și al celulelor macrofage din nodulii limfatici la maimuță și prezența granulelor bazofile în hepatocite la maimuță și rinichi la șobolan și maimuță. Aceste observații nu au fost asociate cu modificări ale parametrilor clinici de laborator și nu au fost considerate de natură adversă.

Inclisiran nu a fost carcinogen la șobolanii Sprague-Dawley sau la șoarecii TgRasH2, cărora li s-a administrat inclisiran la doze suficiente peste nivelul dozelor clinice.

Nu s-a identificat un potențial mutagen sau clastogen al inclisiran într-o baterie de teste, incluzând un test privind mutagenicitatea bacteriană, un studiu *in vitro* privind aberațiile cromozomiale în limfocitele din sângele periferic uman și un test *in vivo* pe micronuclei de la nivelul măduvei osoase la șobolan.

Studiile privind funcția de reproducere, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat dovezi ale unui impact negativ asupra fătului, cauzat de inclisiran administrat la cele mai mari doze, care au determinat o expunere considerabil mai mare decât expunerea maximă la om.

Inclisiran nu a afectat fertilitatea sau potențialul reproducător la șobolani masculi și femele, expuși la inclisiran înainte de gestație și în timpul gestației. Dozele au fost asociate cu expuneri sistemice de mai multe ori mai mari decât expunerea la om la doze clinice.

Inclisiran a fost detectat în laptele șobolanilor; cu toate acestea, nu există dovezi ale absorbției sistemice la puii de șobolan alăptați.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid fosforic concentrat (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1,5 ml soluție într-o seringă preumplută (sticlă tip I), cu opritor pentru piston (bromobutil, cauciuc cu înveliș de fluorotec), cu ac și protecție rigidă pentru ac.

Dimensiune de ambalaj de o seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Leqvio trebuie inspectat vizual înainte de administrare. Soluția trebuie să fie limpede, incoloră până la galben pal și să nu conțină particule. Dacă soluția conține particule vizibile, aceasta nu trebuie utilizată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1494/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

APO-CARE Pharma GmbH
Hauptstrasse 198
33647 Bielefeld
Nordrhein-Westfalen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Leqvio 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
inclisiran

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține inclisiran sodiu, echivalent cu 284 mg inclisiran în 1,5 ml soluție.
Fiecare ml conține iriclisiran sodiu, echivalent cu 189 mg inclisiran.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține: apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu și acid fosforic concentrat. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1494/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Leqvio 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
inclisiran
Administrare subcutanată

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Leqvio 284 mg injecție
inclisiran
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Leqvio 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută inclisiran

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Leqvio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Leqvio
3. Cum se administrează Leqvio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Leqvio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Leqvio și pentru ce se utilizează

Ce este Leqvio și cum funcționează

Leqvio conține substanța activă inclisiran. Inclisiran scade valorile LDL-colesterolului (colesterol „rău”), ceea ce poate determina probleme ale inimii și ale circulației sângelui atunci când valorile sunt crescute.

Inclisiran acționează prin interferarea cu ARN-ul (material genetic de la nivelul celulelor corpului) pentru a limita producția unei proteine, numite PCSK9. Această proteină poate crește valorile LDL-colesterolului și, împiedicând producerea acestuia, ajută la scăderea valorilor LDL-colesterolului.

Pentru ce este utilizat Leqvio

Leqvio este utilizat împreună cu regimul dumneavoastră alimentar de scădere a colesterolului dacă sunteți adult cu valoare crescută a colesterolului în sângele dumneavoastră (hipercolesterolemie primară, inclusiv familială heterozigotă și non-familială, sau dislipidemie mixtă).

Leqvio este administrat:

- împreună cu o statină (un tip de medicament care tratează valorile mari de colesterol), uneori în asociere cu un alt tratament care scade valorile colesterolului, dacă doza maximă a statinei nu funcționează suficient de bine, sau
- singur sau împreună cu medicamente care scad valorile colesterolului atunci când statinele nu funcționează bine sau nu pot fi utilizate.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Leqvio

Nu trebuie să vi se administreze Leqvio

- dacă sunteți alergic la inclisiran sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Leqvio, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă efectuați ședințe de dializă
- dacă aveți boală severă a ficatului
- dacă aveți boală severă a rinichilor

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, pentru că nu există experiență privind utilizarea medicamentului la această categorie de vârstă.

Leqvio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Administrarea Leqvio trebuie evitată în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște încă dacă Leqvio trece în laptele uman. Medicul dumneavoastră va decide dacă să continuați alăptarea sau să începeți tratamentul cu Leqvio. Medicul dumneavoastră va avea în vedere posibilele beneficii ale tratamentului pentru dumneavoastră comparativ cu beneficiile pentru starea de sănătate și riscurile alăptării pentru copilul dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se anticipează ca Leqvio să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce sau folosi utilaje.

Leqvio conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Leqvio

Doza recomandată de Leqvio este de 284 mg, administrată prin injecție sub piele (injecție subcutanată). Doza următoare este administrată după 3 luni, urmată de doze ulterioare, la fiecare 6 luni.

Înainte de a începe administrarea Leqvio, trebuie să țineți un regim alimentar pentru scăderea valorii colesterolului. Probabil că veți lua o statină. Trebuie să mențineți regimul alimentar pentru scăderea valorii colesterolului și puteți continua administrarea statinei pe întreaga durată a tratamentului cu Leqvio.

Leqvio este disponibil pentru administrare sub formă de injecție în abdomen; alte locuri de administrare a injecției includ partea superioară a brațului sau coapsei. Leqvio vă va fi administrată de către un medic, farmacist sau asistentă medicală (profesionist din domeniul sănătății).

Dacă vi se administrează mai mult Leqvio decât trebuie

Acest medicament vă va fi administrat de către un medic, farmacist sau asistentă medicală (profesionist din domeniul sănătății). În situația extrem de improbabilă în care vi se administrează prea mult (o supradoză), medicul sau alt profesionist din domeniul sănătății vă va monitoriza pentru a identifica reacții adverse.

Dacă omiteți administrarea dozei dumneavoastră de Leqvio

Dacă nu vă prezentați la programarea pentru administrarea injecției dumneavoastră Leqvio, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale imediat ce puteți pentru a vă programa următoarea administrare.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Reacții la locul de injectare, cum sunt durere, înroșire sau erupții trecătoare pe piele.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Leqvio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A nu se congela.

Medicul, farmacistul sau asistenta medicală vor verifica acest medicament și îl vor arunca în cazul în care conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Leqvio

- Substanța activă este inclisiran. Fiecare seringă preumplută conține inclisiran sodiu echivalent cu 284 mg în 1,5 ml soluție. Fiecare ml conține inclisiran sodiu, echivalent cu 189 mg inclisiran.
- Celelalte componente sunt apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu (vezi pct. 2 „Leqvio conține sodiu”) și acid fosforic concentrat.

Cum arată Leqvio și conținutul ambalajului

Leqvio este o soluție limpede, incoloră până la galben pal, care, în general, nu conține particule.

Fiecare ambalaj conține o seringă preumplută de unică folosință.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

APO-CARE Pharma GmbH
Hauptstrasse 198
33647 Bielefeld
Nordrhein-Westfalen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Leqvio 284 mg soluție injectabilă în seringă preumplută inclisiran

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să consulte Rezumatul caracteristicilor produsului pentru informații complete privind prescrierea.

Indicații terapeutice (vezi pct. 4.1 din RCP)

Leqvio este indicat la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau dislipidemie mixtă, ca adjuvant la regimul alimentar:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiante, la pacienți care nu pot atinge obiectivele LDL-C la administrarea dozei maxime tolerate dintr-o statină, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante, la pacienți care nu tolerează statine sau la care administrarea unei statine este contraindicată.

Doze (vezi pct. 4.2 din RCP)

Doza recomandată este de 284 mg de inclisiran administrată sub formă de injecție subcutanată: inițial, din nou după 3 luni, apoi la fiecare 6 luni.

Doze omise

Dacă o doză programată este omisă cu mai puțin de 3 luni, inclisiran trebuie să fie administrat și dozele următoare trebuie să fie administrate în continuare conform schemei inițiale a pacientului.

Dacă o doză programată este omisă cu mai mult de 3 luni, trebuie începută din nou schema de dozare – inclisiran trebuie administrat inițial, din nou după 3 luni, apoi la fiecare 6 luni.

Trecerea de la tratamentul cu anticorpi monoclonali inhibitori ai PCSK9

Inclisiran poate fi administrat imediat după administrarea ultimei doze de anticorp monoclonal inhibitor de PCSK9. Pentru a menține scăderea valorilor LDL-C, se recomandă ca inclisiran să fie administrat în maximum 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze de anticorp monoclonal inhibitor de PCSK9.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau moderată (clasa B Child-Pugh). Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh). Inclisiran trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal. Experiența privind inclisiran la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Inclisiran trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Vezi pct. 4.4 din RCP pentru măsuri de precauție de luat în cazul hemodializei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea inclisiran la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare (vezi pct. 4.2 din RCP)

Administrare subcutanată.

Inclisiran este disponibil pentru administrare sub formă de injecție subcutanată în abdomen; alte locuri de administrare a injecției includ partea superioară a brațului sau coapsei. Injecțiile nu trebuie administrate în zone cu boală dermatologică activă sau leziuni, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate tranzitorii, inflamație sau infecții ale pielii.

Fiecare doză de 284 mg este administrată folosind o singură seringă preumplută. Fiecare seringă preumplută este exclusiv de unică folosință.

Inclisiran este destinat administrării de către un profesionist din domeniul sănătății.

Contraindicații (vezi pct. 4.3 din RCP)

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (vezi pct. 4.4 din RCP)

Hemodializă

Efectul hemodializei asupra farmacocineticii inclisiran nu a fost studiat. Având în vedere că inclisiran este eliminat pe cale renală, hemodializa nu trebuie efectuată timp de cel puțin 72 ore de la administrarea dozei de inclisiran.

Păstrare (vezi pct. 6.4 din RCP)

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. A nu se congela.