

1. IME ZDRAVILA

Leqvio 284 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

En mililiter vsebuje natrijev inklsiranat v količini, ki ustreza 189 mg inklsirana.

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 pri odraslih 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 inklsirana 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 inklsirana nadaljevati po bolnikovem prvotnem razporedu.

Če je načrtovani odmerek zamujen za več kot 3 mesece, je treba začeti z novim razporedom odmerjanja od začetka: inklsiran 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)

Inklsiran je mogoče prejeti takoj po zadnjem odmerku monoklonskega protitelesa, ki zavira PCSK9. Za ohranjanje zmanjšane vrednosti holesterola LDL (lipoprotein nizke gostote) je priporočeno začeti odmerjanje inklsirana v roku 2 tednov po prejemu zadnjega odmerka monoklonskega protitelesa, ki zavira PCSK9.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (stopnja A po klasifikaciji Child-Pugh) ali zmerno okvaro jeter (stopnja B po klasifikaciji Child-Pugh) odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja C po klasifikaciji Child-Pugh) ni na voljo nobenih podatkov (glejte poglavje 5.2). 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 (glejte poglavje 5.2). 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.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Subkutana uporaba.

Inkliširan 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.

Inkliširan 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 inkliširana niso proučevali. Glede na to, da se inkliširan izloča skozi ledvice, se hemodialize pri bolniku ne sme izvajati najmanj 72 ur po odmerjanju inkliširana.

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

Inkliširan ni substrat običajnih prenašalcev zdravil in čeprav študije *in vitro* niso bile izvedene, ni pričakovati, da je substrat citokroma P450. Inkliširan ni niti zaviralec niti induktor encimov citokroma P450 ali običajnih prenašalcev zdravil. Zato pri inkliširanu 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 inkulisirana pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi inkulisirana bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se inkulisiran/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje inkulisirana v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

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

Plodnost

Ni podatkov o vplivu inkulisirana 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 inkulisirana, 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

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 inkulisiran in pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V skupini bolnikov z inkulisirano 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 inkulisiran, 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 1833 bolnikov, ki so jih zdravili z inklisiranom 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 opazali razlik glede varnosti zdravila.

Imunogenost

V ključnih študijah so 1830 bolnikov testirali na prisotnost protiteles proti zdravilu. Pred odmerjanjem je imelo potrjen pozitiven rezultat 1,8 % (33/1830) bolnikov, v času 18-mesečnega zdravljenja z inklisiranom pa 4,9 % (90/1830) bolnikov. Pri bolnikih s pozitivnim rezultatom testiranja na protitelesa proti inklisiranu niso opazili klinično pomembnih razlik glede klinične učinkovitosti, varnosti ali farmakodinamičnega profila inklisirana.

Laboratorijske vrednosti

V kliničnih študijah faze III je pri bolnikih, ki so prejeli inklisiran, 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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli inklisiran v odmerkih, ki so bili do trikrat večji od terapevtskega odmerka, niso opazili klinično pomembnih neželenih reakcij. Za preveliko odmerjanje inklisirana 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

Inklisirana je učinkovina za zniževanje vrednosti holesterola. Je dvojnoverižna majhna interferenčna ribonukleinska kislina (siRNA-small interfering RNA), na kodirajoči verigi konjugirana s triantenamim N-acetil galaktozaminom (GalNAc), ki olajša privzem v hepatocite. Inklisirana s pomočjo mehanizma RNA interference v hepatocitih uravnava katalitično razgradnjo mRNA za proproteinso 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 opazili 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

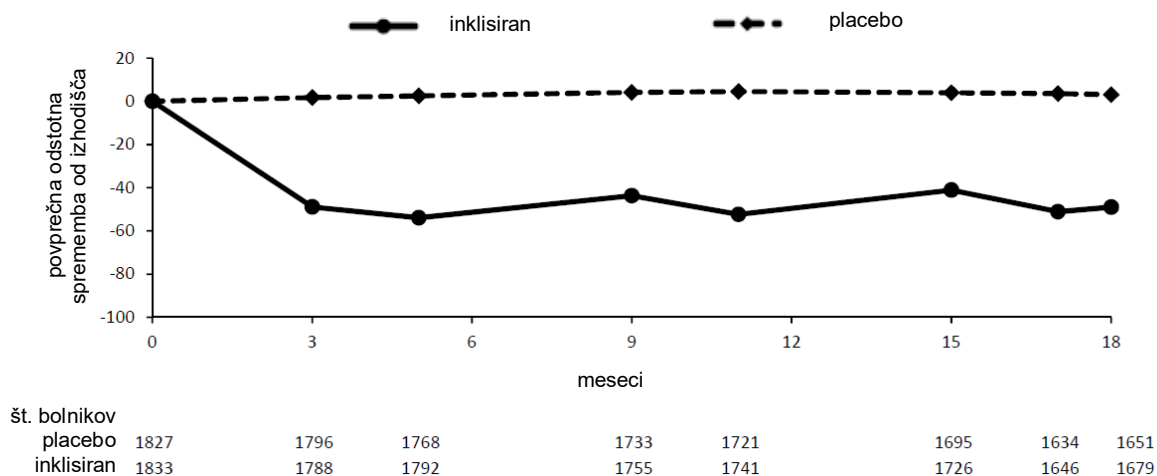
V kliničnih študijah in nekaterih publikacijah je odmerek 284 mg inklisirana enakovreden in naveden kot 300 mg natrijevega inklisirana (soli).

Učinkovitost inklisirana so ocenjevali v treh študijah faze III pri bolnikih, ki so imeli aterosklerotično bolezen srca in žilja (ABSŽ; ang. ASCVD-atherosclerotic cardiovascular disease) (koronarna-srčna bolezen, cerebrovaskularna bolezen in periferna arterijska bolezen), bolezen z enakovrednim tveganjem kot pri ABSŽ, 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 inkisiran v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (analiza združenih podatkov)



Aterosklerotična bolezen srca in žilja (ABSŽ) in bolezen z enakovrednim tveganjem kot pri ABSŽ

Pri bolnikih z ABSŽ ali z boleznijo z enakovrednim tveganjem kot pri ABSŽ 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 1561 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.

Inkisiran 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 inkisiran 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	apolipo-protein B	lipo-protein(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 nmol/l za lipoprotein(a)					

Na 510. dan je ciljno vrednost holesterola LDL < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) doseglo 84 % bolnikov z ABSŽ, 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 1617 bolnikih z ABSŽ ali z boleznijo z enakovrednim tveganjem kot pri ABSŽ. Več kot 75 % bolnikov je prejelo osnovno visoko-intenzivno zdravljenje s statini, 87 % bolnikov je imelo ABSŽ, 13 % pa bolezen z enakovrednim tveganjem kot pri ABSŽ.

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). Oseminsedemdeset 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	lipoprotein(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 ABSŽ, ki so prejeli inklisiran, v primerjavi s 16 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Med bolniki z boleznijo z enakovrednim tveganjem kot pri ABSŽ 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 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.

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). Štiriinsedemdeset 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
inklisan (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 ABSŽ, ki so prejeli inklisiran, v primerjavi z 1,4 % bolnikov z ABSŽ, ki so prejeli placebo. Med bolniki z boleznijo z enakovrednim tveganjem kot pri ABSŽ 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 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.

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 inklsirana so bili podobni kot po prejemu enkratnega odmerka.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Inklsiran se primarno presnavlja z nukleazami v krajše neaktivne nukleotide različnih dolžin. Inklsiran 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 inklsirana je približno 9 ur, pri večkratnem odmerjanju pa ne prihaja do kopičenja. Skozi ledvice se izloči šestnajst odstotkov (16 %) inklsirana.

Linearnost/nelinearnost

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V klinični študiji faze I so opazili razkorak med farmakokinetičnimi parametri inklsirana in farmakodinamičnimi učinki na vrednost holesterola LDL. Selektiven vnos inklsirana v hepatocite, kjer se vgradi v z RNA inducirani kompleks za utišanje genov (RISC-RNA-Induced Silencing Complex), omogoča inklsiranu, 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 očistkom kreatinina od 60 ml/min do 89 ml/min), zmerno (z očistkom kreatinina od 30 ml/min do 59 ml/min) in hudo okvaro ledvic (z očistkom 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} inklsirana in približno 1,6-krat, 1,8-krat oziroma 2,3-krat višje vrednosti površine pod krivuljo (AUC – area under the curve) inklsirana 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 inklsirana niso raziskali. Glede na to, da se inklsiran 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 (stopnja A po klasifikaciji Child-Pugh) oziroma zmerno okvaro jeter (stopnja B po klasifikaciji Child-Pugh) 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 inkulisiranu 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 (stopnji A in B po klasifikaciji Child-Pugh) prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Uporabe zdravila Leqvio pri bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja C po klasifikaciji Child-Pugh) niso proučevali.

Druge posebne skupine bolnikov

Populacijsko farmakodinamično analizo so izvajali na podatkih 4328 bolnikov. Ugotovili so, da starost, telesna masa, spol, rasa, 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 zrnc 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) (E524)
koncentrirana fosforjeva kislina (za uravnavanje pH) (E338)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti 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

Datum prve odobritve: 09. december 2020

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. julij 2025

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