

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leqνίο 284 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο ινκλισιράνη που ισοδυναμεί με 284 mg ινκλισιράνης σε 1,5 ml διάλυμα.

Κάθε ml περιέχει νατριούχο ινκλισιράνη που ισοδυναμεί με 189 mg ινκλισιράνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο προς ανοιχτό κίτρινο και ουσιαστικά είναι χωρίς σωματίδια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Leqνίο ενδείκνυται για ενήλικες με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) ή μικτή δυσλιπιδαιμία ως προσθήκη στη διατροφή:

- σε συνδυασμό με στατίνη ή στατίνη με άλλες θεραπείες μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων σε ασθενείς που δεν έχουν καταφέρει να πετύχουν τους στόχους ως προς την LDL-C με τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης ή
- σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανοχή στις στατίνες ή για τους οποίους αντενδείκνυται οι στατίνες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 284 mg ινκλισιράνης και χορηγείται ως εφάπαξ υποδόρια ένεση: στην αρχή, ξανά στους 3 μήνες και ακολούθως κάθε 6 μήνες.

Παραλειπόμενες δόσεις

Αν παραληφθεί μία προγραμματισμένη δόση κατά λιγότερο από 3 μήνες, η ινκλισιράνη πρέπει να χορηγείται και η δοσολογία να συνεχίζεται σύμφωνα με το αρχικό πρόγραμμα του ασθενούς.

Αν παραληφθεί μία προγραμματισμένη δόση κατά περισσότερο από 3 μήνες, πρέπει να ξεκινήσει νέο δοσολογικό σχήμα – η ινκλισιράνη πρέπει να χορηγείται στην αρχή, ξανά στους 3 μήνες και ακολούθως κάθε 6 μήνες.

Μετάβαση θεραπείας από αναστολείς μονοκλωνικού αντισώματος PCSK9

Η ινκλισιράνη μπορεί να χορηγηθεί αμέσως μετά την τελευταία δόση αναστολέα μονοκλωνικού αντισώματος PCSK9. Για τη διατήρηση της μείωσης της LDL-C συνιστάται η ινκλισιράνη να χορηγείται εντός 2 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση αναστολέα μονοκλωνικού αντισώματος PCSK9.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικία ≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται προσαρμογές δόσης για τους ασθενείς με ήπια (Child-Pugh κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) (βλέπε παράγραφο 5.2). Η ινκλισιράνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για τους ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή για τους ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλέπε παράγραφο 5.2). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την ινκλισιράνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η ινκλισιράνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Βλέπε παράγραφο 4.4 για τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση αιμοδιάλυσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ινκλισιράνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια χρήση.

Η ινκλισιράνη προορίζεται για υποδόρια ένεση στην κοιλιά. Οι εναλλακτικές θέσεις ένεσης περιλαμβάνουν τον άνω βραχίονα ή το μηρό. Οι ενέσεις δεν πρέπει να χορηγούνται σε περιοχές ενεργής δερματοπάθειας ή βλάβης όπως ηλιακά εγκαύματα, δερματικά εξανθήματα, φλεγμονές ή δερματικές λοιμώξεις.

Κάθε δόση 284 mg χορηγείται με τη χρήση μίας προγεμισμένης σύριγγας. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο.

Η ινκλισιράνη προορίζεται για χορήγηση από επαγγελματία υγείας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιμοδιάλυση

Η επίδραση της αιμοδιάλυσης στην φαρμακοκινητική της ινκλισιράνης δεν έχει μελετηθεί. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ινκλισιράνη αποβάλλεται από τους νεφρούς, δεν πρέπει να διενεργείται αιμοδιάλυση για τουλάχιστον 72 ώρες μετά τη χορήγηση της ινκλισιράνης.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε “ελεύθερο νατρίου”.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ινκλισιράνη δεν είναι ένα υπόστρωμα για τους κοινούς μεταφορείς φαρμάκου και, αν και δεν έχουν διεξαχθεί *in vitro* μελέτες, δεν αναμένεται να είναι υπόστρωμα για το κυτόχρωμα P450. Η ινκλισιράνη δεν είναι ένας αναστολέας ή επαγωγέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 ή των κοινών μεταφορέων φαρμάκου. Επομένως, η ινκλισιράνη δεν αναμένεται να έχει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα, δεν αναμένονται σημαντικές κλινικές αλληλεπιδράσεις με την ατορβαστατίνη, την ροσουβαστατίνη ή άλλες στατίνες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση ινκλισιράνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της ινκλισιράνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ινκλισιράνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά / τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ινκλισιράνης στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία ινκλισιράνης, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της ινκλισιράνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επίδραση στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Leqνίο δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι μόνες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ινκλισιράνη ήταν ανεπιθύμητες ενέργειες της θέσης ένεσης (8,2%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα (Πίνακας 1). Η συχνότητα των κατηγοριών ορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται από ασθενείς που έλαβαν ινκλισιράνη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ανεπιθύμητες ενέργειες της θέσης ένεσης ¹	Συχνές
¹ Βλέπε παράγραφο “Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών”		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες της θέσης ένεσης

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θέσης ένεσης παρατηρήθηκαν στο 8,2% και στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν ινκλισιράνη και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, στις βασικές μελέτες. Το ποσοστό ασθενών σε κάθε ομάδα που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών της θέσης ένεσης ήταν 0,2% και 0,0%, αντίστοιχα. Όλες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες ή μέτριες σε βαρύτητα, παροδικές και υποχώρησαν χωρίς επιπλοκές. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν πιο συχνά στη θέση ένεσης σε ασθενείς που έλαβαν ινκλισιράνη ήταν αντίδραση της θέσης ένεσης (3,1%), άλγος της θέσης ένεσης (2,2%), ερύθημα της θέσης ένεσης (1,6%) και εξάνθημα της θέσης ένεσης (0,7%).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Από τους 1.833 ασθενείς που έλαβαν ινκλισιράνη στις βασικές μελέτες, οι 981 (54%) ήταν 65 ετών, ενώ οι 239 (13%) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια μεταξύ αυτών των ασθενών και των νεότερων ασθενών.

Ανοσογονικότητα

Στις βασικές μελέτες, 1.830 ασθενείς εξετάστηκαν για αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Εντοπίστηκαν επιβεβαιωμένα θετικοί το 1,8% (33/1.830) των ασθενών πριν από τη χορήγηση και το 4,9% (90/1.830) των ασθενών κατά τη διάρκεια των 18 μηνών θεραπείας με ινκλισιράνη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στα προφίλ κλινικής αποτελεσματικότητας, ασφάλειας ή φαρμακοδυναμικής της ινκλισιράνης στους ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί στην εξέταση για αντισώματα έναντι της ινκλισιράνης.

Εργαστηριακές τιμές

Στις κλινικές μελέτες φάσης III, υπήρχαν συχνότερες αυξήσεις στις ηπατικές τρανσαμινάσες ορού μεταξύ >1x του φυσιολογικού ανώτερου ορίου (ULN) και ≤3x ULN σε ασθενείς με ινκλισιράνη (ALT: 19,7% και AST: 17,2%) από ότι σε ασθενείς με εικονικό φάρμακο (ALT: 13,6% και AST: 11,1%). Αυτές οι αυξήσεις δεν ξεπέρασαν το κλινικά σημαντικό όριο των 3x ULN, ήταν ασυμπτωματικές και δεν συσχετίστηκαν με ανεπιθύμητες ενέργειες ή άλλη ένδειξη ηπατικής δυσλειτουργίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν ινκλισιράνη σε δόσεις έως και τρεις φορές πάνω από τη θεραπευτική δόση. Δεν υπάρχει διαθέσιμη συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία με ινκλισιράνη. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει συμπτωματική θεραπεία και να εφαρμόζονται υποστηρικτικά μέτρα όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: τροποποιητικοί παράγοντες λιπιδίων, άλλοι τροποποιητικοί παράγοντες λιπιδίων, κωδικός ATC: C10AX16

Μηχανισμός δράσης

Η ινκλισιράνη είναι ένα δίκλωνο, μικρό παρεμβαλλόμενο ριβονουκλεϊκό οξύ (siRNA), συζευγμένο στον κωδικοποιητικό κλώνο του με N-ακετυλογαλακτοζαμίνη (GalNAc), με μορφή τριών κεραιών για τη διευκόλυνση της πρόσληψης από τα ηπατοκύτταρα με σκοπό τη μείωση της χοληστερίνης. Στα ηπατοκύτταρα η ινκλισιράνη χρησιμοποιεί το μηχανισμό παρεμβολής του RNA και κατευθύνει την καταλυτική διάσπαση του mRNA για την προπρωτεΐνη κονβερτάση σουμπτιλίσίνη κεξίνη τύπου 9. Αυτό αυξάνει την ανακλύκωση και έκφραση του υποδοχέα LDL-C στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων, οι οποίοι αυξάνουν την πρόσληψη LDL-C και μειώνουν τα επίπεδα LDL-C στην κυκλοφορία.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά την εφάπαξ υποδόρια χορήγηση 284 mg ινκλισιράνης, η μείωση της LDL-C ήταν εμφανής εντός 14 ημερών μετά τη δόση. Παρατηρήθηκαν μέσες μειώσεις 49-51% στην LDL-C 30 έως 60 ημέρες μετά τη δόση. Την ημέρα 180, τα επίπεδα LDL-C εξακολουθούσαν να είναι μειωμένα κατά περίπου 53%.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

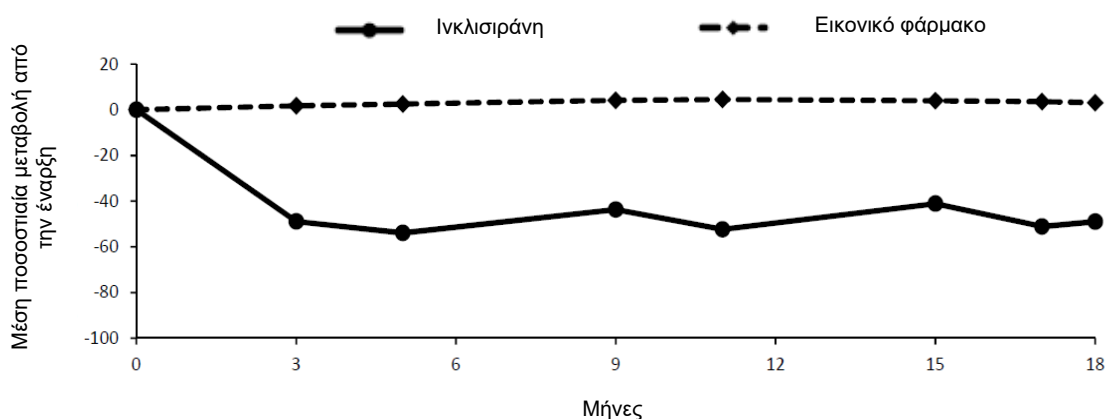
Σε κλινικές μελέτες και ορισμένες δημοσιεύσεις, η δόση 284 mg ινκλισιράνης είναι ισοδύναμη και αναφέρεται ως 300 mg άλατος νατρίουχου ινκλισιράνης.

Η αποτελεσματικότητα της ινκλισιράνης αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες φάσης III σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD) (στεφανιαία καρδιοπάθεια, αγγειακή εγκεφαλική νόσος ή περιφερική αρτηριοπάθεια), ASCVD ισοδύναμα κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, οικογενής υπερχοληστερολαιμία ή δεκαετής κίνδυνος 20% ή μεγαλύτερος εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος μετά από αξιολόγηση με βάση την Βαθμολογία Κινδύνου Framingham ή ισοδύναμο) ή/και οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH). Οι ασθενείς λάμβαναν τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης, με ή χωρίς άλλη θεραπεία τροποποιητική λιπιδίων, και χρειάστηκαν επιπρόσθετη μείωση της LDL-C (ασθενείς που δεν ήταν σε θέση να πετύχουν τους στόχους θεραπείας τους). Περίπου το 17% των ασθενών δεν ανέχονταν τις στατίνες. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν υποδόριες ενέσεις 284 mg ινκλισιράνης ή εικονικού φαρμάκου την ημέρα 1, την ημέρα 90, την ημέρα 270 και την ημέρα 450. Οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση μέχρι την ημέρα 540.

Η επίδραση της ινκλισιράνης στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και θνητότητα δεν έχει ακόμα καθοριστεί.

Στην ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων φάσης III, η ινκλισιράνη χορηγούμενη υποδόρια μείωσε την LDL-C μεταξύ 50% και 55% ήδη από την ημέρα 90 (Εικόνα 1) και αυτό διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Η μέγιστη μείωση της LDL-C επετεύχθη την ημέρα 150 μετά από τη δεύτερη χορήγηση. Μικρές αλλά στατιστικά σημαντικές μειώσεις της αυξημένης LDL-C έως και 65% σχετίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα LDL-C στην έναρξη (περίπου $2 \text{ mmol/l [77 mg/dl]}$), υψηλότερα επίπεδα PCSK9 στην έναρξη και με τις υψηλότερες δόσεις στατινών και δραστηκότητας στατινών.

Εικόνα 1 Μέση ποσοστιαία μεταβολή της LDL-C από την έναρξη σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μεικτή δυσλιπιδαιμία που έλαβαν ινκλισιράνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ανάλυση συγκεντρωτικών στοιχείων)



Αρ. ασθενών	0	3	6	9	12	15	18
Εικονικό φάρμακο	1827	1796	1768	1733	1721	1695	1634
Ινκλισιράνη	1833	1788	1792	1755	1741	1726	1679

ASCVD και ASCVD ισοδύναμα κινδύνου

Δύο μελέτες διεξήχθησαν σε ασθενείς με ASCVD και ASCVD ισοδύναμα κινδύνου (ORION-10 και ORION-11). Οι ασθενείς έλαβαν μέγιστη ανεκτή δόση στατινών με ή χωρίς θεραπεία τροποποιητικής λιπιδίων, όπως εξετιμίμπη, για την απαιτούμενη επιπρόσθετη μείωση της LDL-C. Καθώς η μείωση της LDL-C αναμένεται να βελτιώσει τις καρδιαγγειακές εκβάσεις, τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία σε κάθε μελέτη ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της LDL-C από την έναρξη έως την ημέρα 510 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και την προσαρμοσμένη, ως προς το χρόνο ποσοστιαία μεταβολή της LDL-C από την έναρξη, μετά την ημέρα 90 και έως την ημέρα 540, για την εκτίμηση της ολοκληρωμένης επίδρασης στην LDL-C στην πορεία του χρόνου.

Η ORION-10 ήταν μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 18 μηνών που διενεργήθηκε σε 1.561 ασθενείς με ASCVD.

Η μέση ηλικία στην έναρξη ήταν 66 ετών (εύρος: 35 έως 90 έτη), το 60% ήταν ≥ 65 ετών, το 31% ήταν γυναίκες, το 86% ήταν Λευκοί, το 13% ήταν Μαύροι, το 1% ήταν Ασιάτες και το 14% ήταν Ισπανικής ή Λατινοαμερικάνικης εθνικότητας. Η μέση LDL-C στην έναρξη ήταν 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Το εξήντα εννέα τοις εκατό (69%) ελάμβανε υψηλής δραστηκότητας στατίνες, το 19% ελάμβανε μέτριας δραστηκότητας στατίνες, το 1% ελάμβανε χαμηλής δραστηκότητας στατίνες και το 11% δεν ελάμβανε στατίνες. Οι πιο συχνά χορηγούμενες στατίνες ήταν η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη.

Η ινκλισιράνη μείωσε σημαντικά τη μέση ποσοστιαία μεταβολή της LDL-C, από την έναρξη έως την ημέρα 510, κατά 52% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (95% CI: -56%, -49%; $p < 0,0001$) (Πίνακας 2).

Η ινκλισιράνη μείωσε επίσης σημαντικά την προσαρμοσμένη ως προς τον χρόνο ποσοστιαία μεταβολή της LDL-C, από την έναρξη, μετά την ημέρα 90 και έως και την ημέρα 540, κατά 54% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (95% CI: -56%, -51%; $p < 0,0001$). Για επιπρόσθετα αποτελέσματα, βλέπε Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη και διαφορά από το εικονικό φάρμακο στις παραμέτρους λιπιδίων την ημέρα 510 στην ORION-10

Ομάδα θεραπείας	LDL-C	Ολική χοληστερόλη	Μη-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Μέση τιμή έναρξης σε mg/dl**	105	181	134	94	122
Ημέρα 510 (μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη)					
Εικονικό φάρμακο (n=780)	1	0	0	-2	4
Ινκλισιράνη (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση LS) (95% CI)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*Την ημέρα 540, διάμεση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές Lp(a)					
**Μέση τιμή έναρξης σε nmol/l για την Lp(a)					

Την ημέρα 510, ο στόχος LDL-C των $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) επετεύχθη από το 84% των ασθενών με ASCVD που έλαβαν ινκλισιράνη, σε σύγκριση με το 18% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Παρατηρήθηκαν σταθερές και στατιστικά σημαντικές ($p < 0,0001$) μειώσεις στην ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C από την έναρξη έως την ημέρα 510 και προσαρμοσμένη με βάση το χρόνο ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C από την έναρξη, μετά την ημέρα 90 και έως την ημέρα 540, σε όλες τις υποομάδες ανεξαρτήτως των δημογραφικών στοιχείων στην έναρξη, των χαρακτηριστικών της νόσου στην έναρξη (συμπεριλαμβάνεται το φύλο, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, η φυλή και η χρήση στατινών στην έναρξη), οι συννοσηρότητες και οι γεωγραφικές περιοχές.

Η ORION-11 ήταν μία διεθνής, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 18 μηνών που αξιολόγησε 1.617 ασθενείς με ASCVD ή ASCVD ισοδύναμα κινδύνου. Περισσότερο από το 75% των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με στατίνες υψηλής δραστηριότητας, το 87% των ασθενών είχαν ASCVD και το 13% είχαν ASCVD ισοδύναμα κινδύνου.

Η μέση ηλικία στην έναρξη ήταν τα 65 έτη (εύρος: 20 έως 88 ετών), το 55% ήταν ≥ 65 ετών, το 28% ήταν γυναίκες, το 98% ήταν Λευκοί, το 1% ήταν Μαύροι, το 1% ήταν Ασιάτες και το 1% ήταν Ισπανικής ή Λατινοαμερικάνικης εθνικότητας. Η μέση LDL-C στην έναρξη ήταν 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Το εβδομήντα οκτώ τοις εκατό (78%) λάμβαναν στατίνες υψηλής δραστηριότητας, το 16% λάμβαναν μέτριας δραστηριότητας στατίνες, το 0,4% λάμβαναν χαμηλής δραστηριότητας στατίνες και το 5% δεν λάμβαναν στατίνες. Οι πιο συχνά χορηγούμενες στατίνες ήταν η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη.

Η ινκλισιράνη μείωσε σημαντικά τη μέση ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C, από την έναρξη έως την ημέρα 510, κατά 50% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (95% CI: -53%, -47%; $p < 0,0001$) (Πίνακας 3).

Η ινκλισιράνη μείωσε επίσης σημαντικά την προσαρμοσμένη ως προς το χρόνο ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C, από την έναρξη μετά την ημέρα 90 και έως και την ημέρα 540, κατά 49% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (95% CI: -52%, -47%; $p < 0,0001$). Για επιπρόσθετα αποτελέσματα, βλέπε Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη και διαφορά από το εικονικό φάρμακο στις παραμέτρους λιπιδίων την ημέρα 510 στην ORION-11

Ομάδα θεραπείας	LDL-C	Ολική χοληστερόλη	Μη-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Μέση τιμή έναρξης σε mg/dl**	105	185	136	96	107
Ημέρα 510 (μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη)					
Εικονικό φάρμακο (n=807)	4	2	2	1	0
Ινκλισιράνη (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση LS) (95% CI)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*Την ημέρα 540, διάμεση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές Lp(a)					
**Μέση τιμή έναρξης σε nmol/l για την Lp(a)					

Την ημέρα 510, ο στόχος LDL-C των <1,8 mmol/l (70 mg/dl) επετεύχθη από το 82% των ασθενών με ASCVD που λάμβαναν ινκλισιράνη σε σύγκριση με το 16% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς με ASCVD ισοδύναμο κινδύνου, ο στόχος LDL-C των <2,6 mmol/l (100 mg/dl) επετεύχθη από το 78% των ασθενών με ινκλισιράνη σε σύγκριση με το 31% των ασθενών με εικονικό φάρμακο.

Παρατηρήθηκε σταθερή και στατιστικά σημαντική ($p<0,05$) ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C από την έναρξη έως την ημέρα 510 και προσαρμοσμένη ως προς τον χρόνο ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C από την έναρξη, μετά την ημέρα 90 και έως την ημέρα 540, σε όλες τις υποομάδες ανεξαρτήτως των δημογραφικών στην έναρξη, των χαρακτηριστικών νόσου στην έναρξη (συμπεριλαμβάνεται το φύλο, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, η φυλή και η χρήση στατινών στην έναρξη), των συννοσηροτήτων και των γεωγραφικών περιοχών.

Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Η ORION-9 ήταν μία διεθνής, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 18 μηνών με 482 ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH). Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν μέγιστες ανεκτές δόσεις στατινών, με ή χωρίς άλλη θεραπεία τροποποίησης λιπιδίων, όπως η εξετιμίμπη, και απαιτούνταν επιπρόσθετη μείωση της LDL-C. Η διάγνωση της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμία γινόταν είτε με προσδιορισμό γονότυπου ή μέσω κλινικών κριτηρίων (“definite FH” με τη χρήση κριτηρίων είτε Simon Broome ή ΠΟΥ/Ολλανδικού Δικτύου Λιπιδίων).

Τα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό μεταβολής στην LDL-C από την έναρξη έως την ημέρα 510 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και η προσαρμοσμένη ως προς τον χρόνο ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C από την έναρξη, μετά την ημέρα 90 και έως την ημέρα 540, για την εκτίμηση της ολοκληρωμένης επίδρασης στην LDL-C διαχρονικά. Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η απόλυτη μεταβολή στην LDL-C από την έναρξη έως την ημέρα 510, η προσαρμοσμένη ως προς το χρόνο απόλυτη μεταβολή στην LDL-C από την έναρξη, μετά την ημέρα 90 και έως την ημέρα 540, και η ποσοστιαία μεταβολή από την έως την ημέρα 510 στο PCSK9, ολική χοληστερόλη, Apo-B και μη-HDL-C. Τα επιπρόσθετα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ατομική ανταπόκριση στην ινκλισιράνη και το ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τους παγκόσμιους στόχους λιπιδίων, για το επίπεδό τους ως προς τον ASCVD κίνδυνο.

Η μέση ηλικία κατά την έναρξη ήταν 55 έτη (εύρος: 21 έως 80 έτη), το 22% ήταν ≥ 65 ετών, το 53% ήταν γυναίκες, το 94% ήταν Λευκοί, το 3% ήταν Μαύροι, το 3% ήταν Ασιάτες και το 3% ήταν Ισπανικής ή λατινοαμερικάνικης εθνικότητας. Η μέση τιμή LDL-C στην έναρξη ήταν 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Το εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό (74%) λάμβαναν υψηλής δραστηριότητας στατίνες, το 15% λάμβαναν μέτριας δραστηριότητας στατίνες και το 10% δεν λάμβαναν στατίνες. Το πενήντα δύο τοις εκατό (52%) των ασθενών λάμβαναν εξετιμίμπη. Οι πιο συχνά χορηγούμενες στατίνες ήταν η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη.

Η ινκλισιράνη μείωσε σημαντικά τη μέση ποσοστιαία μεταβολή της LDL-C, από την έναρξη έως την ημέρα 510, κατά 48% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (95% CI: -54%, -42%; $p < 0,0001$) (Πίνακας 4).

Η ινκλισιράνη μείωσε επίσης σημαντικά την προσαρμοσμένη με βάση το χρόνο ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C από την έναρξη, μετά την ημέρα 90 και έως την ημέρα 540, κατά 44% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (95% CI: -48%, -40%; $p < 0,0001$). Για επιπρόσθετα αποτελέσματα, βλέπε Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη και διαφορά από το εικονικό φάρμακο στις παραμέτρους λιπιδίων την ημέρα 510 στην ORION-9

Ομάδα θεραπείας	LDL-C	Ολική χοληστερόλη	Μη-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Μέση τιμή έναρξης σε mg/dl**	153	231	180	124	121
Ημέρα 510 (μέση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη)					
Εικονικό φάρμακο (n=240)	8	7	7	3	4
Ινκλισιράνη (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση LS) (95% CI)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
*Την ημέρα 540, διάμεση ποσοστιαία μεταβολή στις τιμές Lp(a)					
**Μέση τιμή έναρξης σε mmol/l για την Lp(a)					

Την ημέρα 510, το 52,5% των ασθενών με ASCVD που λάμβαναν ινκλισιράνη πέτυχαν τον στόχο ως προς την LDL-C των $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) σε σύγκριση με το 1,4% των ασθενών με ASCVD που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ στην ομάδα με ASCVD ισοδύναμα κινδύνου το 66,9% των ασθενών με ινκλισιράνη πέτυχαν το στόχο ως προς την LDL-C των $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) σε σύγκριση με το 8,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Παρατηρήθηκε σταθερή και στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$) ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C από την έναρξη έως την ημέρα 510 και προσαρμοσμένη ως προς το χρόνο ποσοστιαία μεταβολή στην LDL-C από την έναρξη, μετά την ημέρα 90 και έως και την ημέρα 540, σε όλες τις υποομάδες ανεξαρτήτως δημογραφικών στοιχείων στην έναρξη, χαρακτηριστικών νόσου στην έναρξη (περιλαμβάνεται το φύλο, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, η φυλή και η χρήση στατινών στην έναρξη), συννοσηροτήτων και γεωγραφικών περιοχών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ινκλισιράνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της αυξημένης χοληστερόλης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την εφάπαξ υποδόρια χορήγηση, η συστηματική έκθεση στην ινκλισιράνη αυξήθηκε περίπου αναλογικά με τη δόση σε εύρος από 24 mg έως 756 mg. Στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα των 284 mg οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα έφτασαν την κορυφή περίπου 4 ώρες μετά τη δόση με μέση C_{max} 509 ng/ml. Οι συγκεντρώσεις έφτασαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα εντός 48 ωρών μετά τη χορήγηση. Η μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωση στο πλάσμα-χρόνος από τη δοσολογία με προέκταση έως το άπειρο ήταν 7980 ng*h/ml. Τα ευρήματα φαρμακοκινητικής μετά από πολλαπλές υποδόριες χορηγήσεις ινκλισιράνης ήταν παρόμοια με τη χορήγηση μίας δόσης.

Κατανομή

Η ινκλισιράνη είναι 87% πρωτεΐνη δεσμευμένη *in vitro* στις σχετικές κλινικές συγκεντρώσεις πλάσματος. Μετά την εφάπαξ υποδόρια δόση 284 mg ινκλισιράνης σε υγιείς ενήλικες, ο εμφανής όγκος κατανομής είναι περίπου 500 λίτρα. Με βάση μη-κλινικά δεδομένα, η ινκλισιράνη έχει αποδειχτεί ότι έχει υψηλή πρόσληψη στο ήπαρ και εκλεκτικότητα για το ήπαρ, το όργανο στόχο για τη μείωση της χοληστερόλης.

Βιομετασχηματισμός

Η ινκλισιράνη μεταβολίζεται κυρίως από νουκλεάσες σε μικρότερα ανενεργά νουκλεοτίδια διαφόρων μηκών. Η ινκλισιράνη δεν είναι υπόστρωμα για τους κοινούς μεταφορείς φαρμάκου και, αν και δεν έχουν διεξαχθεί *in vitro* μελέτες, δεν αναμένεται να είναι ένα υπόστρωμα για το κυτόχρωμα P450.

Αποβολή

Η τελική ημίσεια ζωή απέκκρισης της ινκλισιράνης είναι περίπου 9 ώρες και δεν παρατηρείται συσσώρευση με την πολλαπλή δοσολογία. Το δεκάξι τοις εκατό (16%) της ινκλισιράνης αποβάλλεται μέσω των νεφρών.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στην κλινική μελέτη φάσης I παρατηρήθηκε μία κατά προσέγγιση αναλογική αύξηση στην έκθεση στην ινκλισιράνη μετά τη χορήγηση υποδόριων δόσεων ινκλισιράνης που κυμαίνονταν από 24 mg έως 756 mg. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση και χρονο-εξαρτώμενες μεταβολές μετά από πολλαπλές υποδόριες δόσεις ινκλισιράνης.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Στην κλινική μελέτη φάσης I παρατηρήθηκε απουσία συσχέτισης μεταξύ παραμέτρων φαρμακοκινητικής της ινκλισιράνης και επιδράσεων φαρμακοδυναμικής της LDL-C. Η εκλεκτική μεταφορά ινκλισιράνης στα ηπατοκύτταρα, όπου ενσωματώνεται στο RNA-σύμπλοκο που επάγει την γονιδιακή σίγηση (RISC), έχει ως αποτέλεσμα τη μεγάλη διάρκεια δράσης πέρα από το αναμενόμενο, με βάση την ημίσεια ζωή απέκκρισης στο πλάσμα των 9 ωρών. Οι μέγιστες επιδράσεις στη μείωση της LDL-C παρατηρήθηκαν με τη δόση των 284 mg, με τις υψηλότερες δόσεις να μην παράγουν μεγαλύτερη επίδραση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής από μελέτη εστιασμένη στην νεφρική δυσλειτουργία ανέφερε αύξηση στην C_{max} της ινκλισιράνης περίπου 2,3, 2,0 και 3,3 φορές και μία αύξηση στην AUC της ινκλισιράνης περίπου 1,6, 1,8 και 2,3 φορές σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CrCL] από 60 ml/min έως 89 ml/min), μέτρια (CrCL από 30 ml/min έως 59 ml/min) και σοβαρή (CrCL από 15 ml/min έως 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Παρά τις υψηλότερες παροδικές εκθέσεις στο πλάσμα πάνω από 48 ώρες, η μείωση στη LDL-C ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες νεφρικής λειτουργίας. Με βάση μοντέλα φαρμακοδυναμικής πληθυσμών δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου. Με βάση τις αξιολογήσεις φαρμακοκινητικής, φαρμακοδυναμικής και ασφάλειας δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η επίδραση της αιμοδιάλυσης στη φαρμακοκινητική της ινκλισιράνης δεν έχει μελετηθεί. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ινκλισιράνη αποβάλλεται μέσω των νεφρών, η αιμοδιάλυση δεν πρέπει να διενεργείται για τουλάχιστον 72 ώρες μετά τη δοσολογία με Leqvio.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής από μελέτη εστιασμένη στην ηπατική δυσλειτουργία ανέφερε αύξηση στη C_{max} της ινκλισιράνης περίπου 1,1 και 2,1 φορές και αύξηση στην AUC της ινκλισιράνης περίπου 1,3 και 2,0 φορές, αντίστοιχα, σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh κατηγορία A) και μέτρια (Child-Pugh κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Παρά τις υψηλότερες παροδικές εκθέσεις της ινκλισιράνης στο πλάσμα, οι μειώσεις της LDL-C ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η ινκλισιράνη με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία τα επίπεδα PCSK9 στην έναρξη ήταν εμφανώς χαμηλότερα και η μείωση της LDL-C ήταν μικρότερη από ότι παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Καμία προσαρμογή δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A και B). Το Leqvio δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Μία ανάλυση φαρμακοδυναμικής πληθυσμού διενεργήθηκε σε δεδομένα από 4.328 ασθενείς. Η ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο, η φυλή και η κάθαρση κρεατινίνης δεν βρέθηκαν να επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοδυναμική της ινκλισιράνης. Δεν απαιτούνται προσαρμογές δόσεις για ασθενείς με αυτά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης που διεξήχθησαν σε αρουραίους και πιθήκους, τα επίπεδα μη παρατηρούμενης ανεπιθύμητης επίδρασης (NOAEL) ταυτοποιήθηκαν στις υψηλότερες δόσεις που χορηγήθηκαν υποδόρια οι οποίες παρήγαγαν εκθέσεις που υπερβαίνουν σημαντικά τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση. Μικροσκοπικές παρατηρήσεις από τοξικολογικές μελέτες περιλάμβαναν ηπατική κενотоπίωση σε αρουραίους και μακροφάγα λεμφογάγγλια σε πιθήκους και παρουσία βασεόφιλων κοκκίων σε ηπατοκύτταρα πιθήκων και νεφρά αρουραίων και πιθήκων. Αυτές οι παρατηρήσεις δεν συσχετίστηκαν με αλλαγές στις κλινικές εργαστηριακές παραμέτρους και δεν θεωρούνται ανεπιθύμητες.

Η ινκλισιράνη δεν ήταν καρκινογόνος σε αρουραίους Sprague-Dawley ή σε ποντίκια TgRasH2 στα οποία χορηγήθηκε ινκλισιράνη σε δόσεις επαρκώς μεγαλύτερες από τις κλινικές δόσεις.

Δεν βρέθηκε μεταλλαξιόγonos ή κλαστογόonos δράση της ινκλισιράνης σε πληθώρα εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένης εξέτασης βακτηριακής μεταλλαξιόγένεσης, *in vitro* εξέτασης χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος και *in vivo* εξέτασης μικροπυρήνων μυελού τον οστών.

Μελέτες αναπαραγωγής που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια δεν αποκάλυψαν ενδείξεις βλάβης στο έμβryo εξαιτίας της ινκλισιράνης στις υψηλότερες δόσεις που χορηγήθηκαν, οι οποίες παρήγαγαν έκθεση σημαντικά μεγαλύτερη από τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση.

Η ινκλισιράνη δεν επηρέασε την γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα των αρσενικών αρουραίων και των θηλυκών αρουραίων που εκτέθηκαν στην ινκλισιράνη πριν από την κύηση και κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι δόσεις συσχετίστηκαν με συστηματικές εκθέσεις πολλές φορές μεγαλύτερες από την ανθρώπινη έκθεση σε κλινικές δόσεις.

Η ινκλισιράνη έχει παρατηρηθεί στο γάλα των αρουραίων κατά τη γαλουχία. Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία συστηματικής απορρόφησης από τα νεογνά των αρουραίων που θηλάζουν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδωρ για ενέσιμα
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)
Συμπυκνωμένο φωσφορικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1,5 ml διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (γυάλινη τύπου I) με πώμα εισχώρησης εμβόλου (βρωμοβουτυλικό ελαστικό επικαλυμμένο με fluorotec) με βελόνα και άκαμπτο κάλυμμα βελόνας.

Μέγεθος συσκευασίας μίας προγεμισμένης σύριγγας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το Leqvio πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο προς ανοιχτό κίτρινο και ουσιαστικά χωρίς σωματίδια. Αν το διάλυμα περιέχει εμφανή ύλη σωματιδίων, το διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1494/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

09 Δεκεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Αυστρία

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Λεγνίο 284 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ινκλισιράνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο ινκλισιράνη που ισοδυναμεί με 284 mg ινκλισιράνης σε διάλυμα 1,5 ml.
Κάθε ml περιέχει νατριούχο ινκλισιράνη που ισοδυναμεί με 189 mg ινκλισιράνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: ύδωρ για ενέσιμα, νατρίου υδροξείδιο και συμπυκνωμένο φωσφορικό οξύ. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1494/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTER ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leqvio 284 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ινκλισιράνη
Υποδόρια χρήση

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Leqvio 284 mg ενέσιμο
ινκλισιράνη
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Leqvio 284 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ινκλισιράνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Leqvio και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Leqvio
3. Πώς χορηγείται το Leqvio
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Leqvio
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Leqvio και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Leqvio και πώς δρα

Το Leqvio περιέχει την ενεργή ουσία ινκλισιράνη. Η ινκλισιράνη μειώνει τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης («κακή» χοληστερόλη), η οποία μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην καρδιά και στην κυκλοφορία του αίματος όταν τα επίπεδα αυξάνονται.

Η ινκλισιράνη λειτουργεί παρεμβαίνοντας στο RNA (γενετικό υλικό στα κύτταρα του σώματος) περιορίζοντας την παραγωγή μίας πρωτεΐνης που ονομάζεται PCSK9. Αυτή η πρωτεΐνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης και, εμποδίζοντας την παραγωγή της, βοηθά στη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης.

Σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται το Leqvio

Το Leqvio χρησιμοποιείται ως προσθήκη στη διατροφή σας για τη μείωση της χοληστερόλης εάν είστε ενήλικας με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα σας (πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβάνεται η ετερόζυγη οικογενής και μη οικογενής ή μικτή δυσλιπιδαιμία).

Το Leqvio χορηγείται:

- μαζί με μία στατίνη (ένα τύπο φαρμάκου για την θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης), κάποιες φορές με άλλη θεραπεία που μειώνει την χοληστερόλη, εάν η μέγιστη δόση της στατίνης δεν λειτουργεί αρκετά ικανοποιητικά, ή
- σε μονοθεραπεία ή μαζί με άλλα φάρμακα που μειώνουν την χοληστερόλη, όταν οι στατίνες δεν έχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα ή δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Leqvio

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Leqvio

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ινκλισιράνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί Leqvio

- εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση
- εάν έχετε σοβαρή ηπατοπάθεια
- εάν έχετε σοβαρή νεφροπάθεια

Παιδιά και έφηβοι

Μην δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, επειδή δεν υπάρχει εμπειρία στη χρήση του φαρμάκου σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Leqvio

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Η χρήση του Leqvio κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να αποφεύγεται.

Δεν είναι ακόμα γνωστό εάν το Leqvio περνά στο ανθρώπινο γάλα. Ο γιατρός σας θα βοηθήσει στην απόφαση συνέχισης του θηλασμού ή στο ξεκίνημα της θεραπείας με Leqvio. Ο γιατρός σας θα σκεφτεί τα πιθανά οφέλη της θεραπείας για εσάς, σε σύγκριση με τα οφέλη της υγείας και τους κινδύνους του θηλασμού για το μωρό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Leqvio δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Leqvio περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε “ελεύθερο νατρίου”.

3. Πώς χορηγείται το Leqvio

Η συνιστώμενη δόση του Leqvio είναι 284 mg χορηγούμενη με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Η επόμενη δόση χορηγείται μετά από 3 μήνες, ακολουθούμενη από περαιτέρω δόσεις κάθε 6 μήνες.

Πριν από την έναρξη του Leqvio πρέπει να ακολουθείτε διατροφή για τη μείωση της χοληστερόλης σας και είναι πιθανό να λαμβάνετε μία στατίνη. Πρέπει να συνεχίσετε τη διατροφή μείωσης της χοληστερόλης και να συνεχίσετε να λαμβάνετε τη στατίνη καθ' όλη τη διάρκεια λήψης του Leqvio.

Το Leqvio προορίζεται για ένεση κάτω από το δέρμα της κοιλιάς. Οι εναλλακτικές θέσεις ένεσης περιλαμβάνουν τον άνω βραχίονα ή το μηρό. Το Leqvio θα χορηγηθεί σε εσάς από γιατρό, φαρμακοποιό ή νοσοκόμο (επαγγελματία υγείας).

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Leqvio από την κανονική

Αυτό το φάρμακο θα χορηγείται σε εσάς από τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας (επαγγελματία υγείας). Στην εξαιρετικά απίθανη περίπτωση που σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα (υπερδοσολογία), ο γιατρός ή άλλος επαγγελματίας υγείας θα σας εξετάσει για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν παραλείψετε τη δόση σας με Leqvio

Εάν χάσετε το ραντεβού σας για την ένεση του Leqvio, επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας όσο το δυνατόν συντομότερα ώστε να κανονίσετε την επόμενη ένεσή σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Αντιδράσεις της θέσης ένεσης, όπως πόνος, ερυθρότητα ή εξάνθημα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Leqvio

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. Μην καταψύχετε.

Ο γιατρός, φαρμακοποιός ή νοσοκόμος θα ελέγξει το φάρμακο και θα το απορρίψει αν περιέχει σωματίδια.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται μέσω του νερού αποχέτευσης ή των οικιακών απορριμμάτων. Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας θα απορρίψει τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πλέον. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Leqνίο

- Η δραστική ουσία είναι η ινκλισιράνη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο ινκλισιράνη που ισοδυναμεί με 284 mg ινκλισιράνης σε διάλυμα 1,5 ml. Κάθε ml περιέχει νατριούχο ινκλισιράνη που ισοδυναμεί με 189 mg.
- Τα άλλα συστατικά είναι ύδωρ για ενέσιμα, νατρίου υδροξείδιο (βλέπε παράγραφο 2 “Το Leqνίο περιέχει νάτριο”) και συμπυκνωμένο φωσφορικό οξύ.

Εμφάνιση του Leqνίο και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Leqνίο είναι ένα διαυγές, άχρωμο προς ανοιχτό κίτρινο διάλυμα, ουσιαστικά ελεύθερο σωματιδίων.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Αυστρία

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Τέλ/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.
Τέλ/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

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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 (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Leqvio 284 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ινκλισιράνη

Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να συμβουλευόνται την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες.

Ένδειξη (βλέπε παράγραφο 4.1 της ΠΧΠ)

Το Leqvio ενδείκνυται για ενήλικες με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) ή μικτή δυσλιπιδαιμία ως προσθήκη στη διατροφή:

- σε συνδυασμό με στατίνη ή στατίνη με άλλες θεραπείες μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων σε ασθενείς που δεν έχουν καταφέρει να πετύχουν τους στόχους ως προς την LDL-C με τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης ή
- σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες που μειώνουν τα επίπεδα λιπιδίων σε ασθενείς που εμφανίζουν μη ανοχή στις στατίνες ή για τους οποίους αντενδείκνυται οι στατίνες.

Δοσολογία (βλέπε παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ).

Η συνιστώμενη δόση είναι 284 mg ινκλισιράνης και χορηγείται ως εφάπαξ υποδόρια ένεση: στην αρχή, ξανά στους 3 μήνες και ακολούθως κάθε 6 μήνες.

Παραλειπόμενες δόσεις

Αν παραληφθεί μία προγραμματισμένη δόση κατά λιγότερο από 3 μήνες, η ινκλισιράνη πρέπει να χορηγείται και η δοσολογία να συνεχίζεται σύμφωνα με το αρχικό πρόγραμμα του ασθενούς.

Αν παραληφθεί μία προγραμματισμένη δόση κατά περισσότερο από 3 μήνες, πρέπει να ξεκινήσει νέο δοσολογικό σχήμα – η ινκλισιράνη πρέπει να χορηγείται στην αρχή, ξανά στους 3 μήνες και ακολούθως κάθε 6 μήνες.

Μετάβαση θεραπείας από αναστολείς μονοκλωνικού αντισώματος PCSK9

Η ινκλισιράνη μπορεί να χορηγηθεί αμέσως μετά την τελευταία δόση αναστολέα μονοκλωνικού αντισώματος PCSK9. Για τη διατήρηση της μείωσης της LDL-C συνιστάται η ινκλισιράνη να χορηγείται εντός 2 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση αναστολέα μονοκλωνικού αντισώματος PCSK9.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (ηλικία ≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτούνται προσαρμογές δόσης για τους ασθενείς με ήπια (Child-Pugh κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C). Η ινκλισιράνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για τους ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή για τους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την ινκλισιράνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η ινκλισιράνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Βλέπε παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ για τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση αιμοδιάλυσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ινκλισιράνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ)

Υποδόρια χρήση.

Η ινκλισιράνη προορίζεται για υποδόρια ένεση στην κοιλιά. Οι εναλλακτικές θέσεις ένεσης περιλαμβάνουν τον άνω βραχίονα ή το μηρό. Οι ενέσεις δεν πρέπει να χορηγούνται σε περιοχές ενεργής δερματικής νόσου ή βλάβης όπως ηλιακά εγκαύματα, δερματικά εξανθήματα, φλεγμονές ή δερματικές λοιμώξεις.

Κάθε 284 mg δόσης χορηγείται με τη χρήση μίας προγεμισμένης σύριγγας. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα είναι για εφάπαξ χρήση μόνο.

Η ινκλισιράνη προορίζεται για χορήγηση από επαγγελματία υγείας.

Αντενδείξεις (βλέπε παράγραφο 4.3 της ΠΧΠ)

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση (βλέπε παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ)

Αιμοδιάλυση

Η επίδραση της αιμοδιάλυσης στην φαρμακοκινητική της ινκλισιράνης δεν έχει μελετηθεί. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ινκλισιράνη απεκκρίνεται από τα νεφρά, δεν πρέπει να διενεργείται αιμοδιάλυση για τουλάχιστον 72 ώρες μετά τη χορήγηση της ινκλισιράνης.

Αποθήκευση (βλέπε παράγραφο 6.4 της ΠΧΠ)

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. Μην καταψύχετε.