

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Leqvio 284 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа инклизирани натрий, еквивалентен на 284 mg инклизирани (inclisiran) в 1,5 ml разтвор.

Всеки ml съдържа инклизирани натрий, еквивалентен на 189 mg инклизирани.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт и на практика не съдържа частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Leqvio е показан при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата:

- в комбинация със статин или статин с друга липидопонижаваща терапия при пациенти, които не могат да постигнат таргетните стойности на LDL-C с максималната поносима доза статин, или
- самостоятелно или в комбинация с друга липидопонижаваща терапия при пациенти, които имат непоносимост към статини, или при които приложението на статин е противопоказано.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 284 mg инклизирани, прилагана като еднократна подкожна инжекция: начална инжекция, отново на 3-ия месец, след което на всеки 6 месеца.

Пропуснати дози

Ако планирана доза е пропусната с по-малко от 3 месеца, инклизирани трябва да се приложи и прилагането да продължи според първоначалната схема на лечение на пациента.

Ако планирана доза е пропусната с повече от 3 месеца, следва да се започне нова схема на лечение - инклизирани трябва да се приложи като начална инжекция, отново на 3-ия месец, след което на всеки 6 месеца.

Преминуване от лечение с моноклонално антитяло, пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) инхибитор

Инклизирани може да се приложи непосредствено след последната доза моноклонално антитяло, PCSK9 инхибитор. За да се поддържа понижаването на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), се препоръчва инклизирани да се приложи в рамките на 2 седмици след последната доза моноклонално антитяло, PCSK9 инхибитор.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh) или умерена (клас В по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане. Липсват данни при пациенти с тежка (клас С по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Инклисиран трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане, или при пациенти в терминален стадий на бъбречна болест (вж. точка 5.2). Опитът с инклисиран при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане е ограничен. Инклисиран трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти. Вижте точка 4.4 за предпазни мерки, които да се предприемат в случай на хемодиализа.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на инклисиран при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Подкожно приложение

Инклисиран се прилага като подкожна инжекция в корема; алтернативните места на инжектиране включват горната част на ръката или бедрото. Инжекциите не трябва да се прилагат в зони на активно кожно заболяване или увреждане, като слънчеви изгаряния, кожни обриви, възпаление или кожни инфекции.

Всяка доза 284 mg се прилага чрез една предварително напълнена спринцовка. Всяка предварително напълнена спринцовка е само за еднократна употреба.

Инклисиран е предназначен за приложение от медицински специалист.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хемодиализа

Ефектът на хемодиализата върху фармакокинетиката на инклисиран не е проучван. Като се има предвид, че инклисиран се елиминира чрез бъбреците, хемодиализа не трябва да се провежда поне 72 часа след приложение на инклисиран.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инклисиран не е субстрат на обичайните лекарствени транспортери и, въпреки че не са провеждани *in vitro* проучвания, не се очаква да бъде субстрат на цитохром P450. Инклисиран

не е инхибитор или индуктор на цитохром Р450 ензимите, или на обичайните лекарствени транспортери. Следователно не се очаква инклисиран да има клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти. Въз основа на ограничените налични данни, не се очакват клинично значими взаимодействия с аторвастатин, розувастатин или други статини.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на инклисиран при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на инклисиран по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали инклисиран/съответните метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на инклисиран в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Leqvio, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на инклисиран върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Leqvio не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Единствените нежелани реакции, свързани с инклисиран, са нежелани реакции на мястото на инжектиране (8,2%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са представени по системно-органични класове (Таблица 1). Категориите по честота са определени като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данните не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с инклисиран

Системно-органичен клас	Нежелана реакция	Категория по честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нежелани реакции на мястото на инжектиране ¹	Чести
¹ Вижте раздел „Описание на избрани нежелани реакции”		

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции на мястото на инжектиране

Нежелани реакции на мястото на инжектиране са наблюдавани при съответно 8,2% и 1,8% от пациентите, лекувани с инклисиран и плацебо в основните проучвания. Процентът пациенти във всяка група, прекратили лечението поради нежелани реакции на мястото на инжектиране, е съответно 0,2% и 0,0%. Всички тези нежелани реакции са били леки или умерени по тежест, преходни и са отшумели без последствия. Най-често наблюдаваните нежелани реакции на мястото на инжектиране при пациентите, лекувани с инклисиран, са били реакция на мястото на инжектиране (3,1%), болка на мястото на инжектиране (2,2%), еритем на мястото на инжектиране (1,6%) и обрив на мястото на инжектиране (0,7%).

Специални популации

Старческа възраст

От всички 1 833 пациенти, лекувани с инклисиран в основните проучвания, 981 (54%) са били на възраст 65 или повече години, а 239 (13%) са били на възраст 75 или повече години. Като цяло не са наблюдавани разлики по отношение на безопасността между тези пациенти и по-младите пациенти.

Имуногенност

В основните проучвания 1 830 пациенти са тествани за наличие на антилекарствени антитела. Потвърдени положителни резултати са установени при 1,8% (33/1 830) от пациентите преди приложението и при 4,9% (90/1 830) от пациентите по време на 18-месечното лечение с инклисиран. Не са наблюдавани клинично значими разлики по отношение на профила на клинична ефикасност, безопасност и фармакодинамика на инклисиран при пациентите с положителен резултат за антитела срещу инклисиран.

Лабораторни стойности

При клиничните проучвания фаза III е имало по-чести повишения на серумните чернодробни трансаминази между >1 x горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN) и ≤ 3 x ULN при пациенти на инклисиран (ALT: 19,7% и AST: 17,2%), отколкото при пациенти на плацебо (ALT: 13,6% и AST: 11,1%). Тези повишения не са прогресирали до надхвърляне на клинично значимия праг от 3 x ULN, били са асимптоматични и не са били свързани с нежелани реакции или други доказателства за чернодробна дисфункция.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган на адрес:

България
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Не са наблюдавани клинично значими нежелани реакции при здрави доброволци, получавали инклисиран при дози до три пъти по-високи от терапевтичната доза. Няма налично специфично

лечение при предозиране с инклисиран. В случай на предозиране, пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се предприемат съответните необходими поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: липидомодифициращи средства, други липидомодифициращи средства, АТС код: C10AX16

Механизъм на действие

Инклисиран е понижаваща холестерола, двойноверижна, малка интерферираща рибонуклеинова киселина (small interfering ribonucleic acid, siRNA), конюгирана по кодиращата верига с триантенен N-ацетилгалактозамин (N-acetylgalactosamine, GalNAc) за улесняване на ъптейка от хепатоцитите. В хепатоцитите инклисиран използва РНК интерфериращия механизъм и насочва каталитичното разпадане на иРНК, кодираща пропротеин конвертаза субтилизин кексин тип 9. Това увеличава рециклирането и експресията на LDL-C рецепторите върху повърхността на хепатоцитите, което повишава ъптейка на LDL-C и понижава нивата на LDL-C в кръвообращението.

Фармакодинамични ефекти

След еднократно подкожно приложение на 284 mg инклисиран, забележимо понижение в нивата на LDL-C се отчита в рамките на 14 дни след приложение на дозата. Средно понижение от 49-51% на LDL-C се наблюдава 30 до 60 дни след приложение на дозата. На ден 180 нивата на LDL-C все още са по-ниски с приблизително 53%.

Клинична ефикасност и безопасност

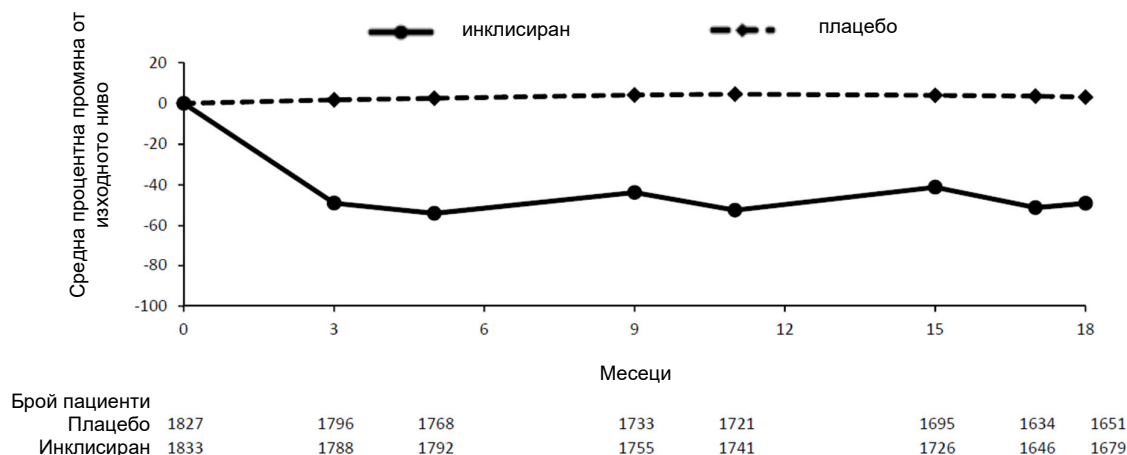
В клиничните проучвания и в някои публикации, дозата 284 mg инклисиран е еквивалентна и е означена като 300 mg инклисиран натриева сол.

Ефикасността на инклисиран е оценена в три проучвания фаза III, при пациенти с атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (АСССЗ) (исхемична болест на сърцето, мозъчносъдова болест или болест на периферните съдове), еквивалентни рискови фактори за АСССЗ (захарен диабет тип 2, фамилна хиперхолестеролемия или 10-годишен риск от сърдечносъдово събитие 20% или повече, според скалата за оценка на риска на Framingham (Framingham Risk Score) или еквивалент), и/или фамилна хиперхолестеролемия (ФХ). Пациентите са приемали максималната поносима доза статин, със или без друга липидомодифицираща терапия, и са имали нужда от допълнително понижаване на нивата на LDL-C (пациентите не са могли да постигнат терапевтичните си цели). Приблизително 17% от пациентите са имали непоносимост към статини. На пациентите са приложени подкожни инжекции 284 mg инклисиран или плацебо на ден 1, ден 90, ден 270 и ден 450. Пациентите са проследявани до ден 540.

Ефектите на инклисиран върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност все още не са установени.

В сборния анализ на проучванията фаза III приложеният подкожно инклисиран понижава LDL-C между 50% и 55% още на ден 90 (Фигура 1), което се поддържа по време на дългосрочната терапия. Максимално понижение на LDL-C е постигнато на ден 150 след повторно приложение. Малко, но статистически значимо по-голямо понижение LDL-C до 65% е свързано с по-ниски начални нива на LDL-C (приблизително < 2 mmol/l [77 mg/dl]), по-високи начални нива на PCSK9 и по-високи дози статин и по-интензивна терапия със статин.

Фигура 1 Средна процентна промяна от изходното ниво на LDL-C при пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, лекувани с инклисиран, в сравнение с плацебо (сборен анализ)



ACCC3 и еквивалентни рискови фактори за ACCC3

Проведени са две проучвания при пациенти с ACCC3 и с еквивалентни рискови фактори за ACCC3 (ORION-10 и ORION-11). Пациентите са приемали максималната поносима доза статини, със или без друга липидомодифицираща терапия, например езетимиб, и са се нуждаели от допълнително понижаване на LDL-C. Тъй като се очаква понижаването на LDL-C да подобри сърдечносъдовите резултати, съвместните първични крайни точки във всяко проучване са процентната промяна на LDL-C от изходното ниво до ден 510 спрямо плацебо и коригираната според времето процентна промяна в LDL-C от изходното ниво след ден 90 и до ден 540, за да се оцени комплексният ефект върху LDL-C във времето.

ORION-10 е многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, 18-месечно проучване, проведено при 1 561 пациенти с ACCC3.

Средната възраст на изходното ниво е 66 години (диапазон: 35 до 90 години), 60% са на възраст ≥ 65 години, 31% са жени, 86% са от бялата раса, 13% са чернокожи, 1% са азиатци и 14% са от испански или латиноамерикански произход. Средната изходна стойност на LDL-C е 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Шестдесет и девет процента (69%) са приемали статини по високо интензивна схема, 19% са приемали статини по умерено интензивна схема, 1% са приемали статини по ниско интензивна схема, а 11% не са приемали статин. Най-често приеманите статини са аторвастатин и розувастатин.

Инклисиран значително понижава средната процентна промяна на LDL-C от изходното ниво до ден 510 с 52%, в сравнение с плацебо (95% CI: -56%, -49%; $p < 0,0001$) (Таблица 2).

Инклисиран също значително понижава процентната промяна на LDL-C, коригирана спрямо времето, от изходното ниво след ден 90 и до ден 540 с 54%, в сравнение с плацебо (95% CI: -56%, -51%; $p < 0,0001$). За допълнителни резултати вижте Таблица 2.

Таблица 2 Средна процентна промяна от изходното ниво и разлика в липидните показатели спрямо плацебо на ден 510 в ORION-10

Група на лечение	LDL-C	Общ холестерол	Не-HDL-C	Апо-В	Lp(a)*
Средна изходна стойност в mg/dl**	105	181	134	94	122
Ден 510 (средна процентна промяна от изходното ниво)					
Плацебо (n=780)	1	0	0	-2	4
Инклисиран (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Разлика с плацебо (средна стойност по метода на най-малките квадрати) (95% CI)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*На ден 540; медиана на промяната в стойностите на Lp(a) в проценти					
**Средна изходна стойност в mmol/l за Lp(a)					

На ден 510 таргетните нива на LDL-C <1,8 mmol/l (70 mg/dl) са постигнати при 84% от пациентите на инклисиран с ACCCЗ, в сравнение с 18% при пациентите на плацебо.

Съответстващо и статистически значимо ($p<0,0001$) понижение на процентната промяна на LDL-C от изходното ниво до ден 510 и коригирана спрямо времето процентна промяна на LDL-C от изходното ниво след ден 90 и до ден 540 е наблюдавано във всички подгрупи, независимо от изходните демографски показатели, изходните характеристики на заболяването (включително пол, възраст, индекс на телесна маса, раса и употреба на статин към изходното ниво), съпътстващи заболявания и географски региони.

ORION-11 е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, 18-месечно проучване, в което са оценени 1 617 пациенти с ACCCЗ или с еквивалентни рискови фактори за ACCCЗ. Над 75% от пациентите са приемали статин по високо интензивна схема като съпътстващо лечение, 87% от пациентите са били с ACCCЗ, а 13% са били с еквивалентни рискови фактори за ACCCЗ.

Средната възраст на изходното ниво е 65 години (диапазон: 20 до 88 години), 55% са на възраст ≥ 65 години, 28% са жени, 98% са от бялата раса, 1% са чернокожи, 1% са азиатци и 1% са от испански или латиноамерикански произход. Средното изходно ниво на LDL-C е 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Седемдесет и осем процента (78%) са приемали статини по високо интензивна схема, 16% са приемали статини по умерено интензивна схема, 0,4% са приемали статини по ниско интензивна схема, а 5% не са приемали статин. Най-често прилагани статини са били аторвастатин и розувастатин.

Инклисиран значително намалява средната процентна промяна на LDL-C от изходно ниво до ден 510 с 50%, в сравнение с плацебо (95% CI: -53%, -47%; $p<0,0001$) (Таблица 3).

Инклисиран също значително намалява процентната промяна на LDL-C, коригирана спрямо времето, от изходно ниво след ден 90 и до ден 540 с 49%, в сравнение с плацебо (95% CI: -52%, -47%; $p<0,0001$). За допълнителни резултати вижте Таблица 3.

Таблица 3 Средна процентна промяна от изходното ниво и разлика в липидните показатели спрямо плацебо на ден 510 в ORION-11

Група на лечение	LDL-C	Общ холестерол	He-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Средна изходна стойност в mg/dl**	105	185	136	96	107
Ден 510 (средна процентна промяна от изходното ниво)					
Плацебо (n=807)	4	2	2	1	0
Инклисиран (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Разлика с плацебо (средна стойност по метода на най-малките квадрати, LS mean) (95% CI)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
* На ден 540; медиана на промяната в стойностите на Lp(a) в проценти					
**Средна изходна стойност в nmol/l за Lp(a)					

На ден 510 таргетните нива на LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) са постигнати при 82% от пациентите на инклисиран с ACCC3, в сравнение с 16% при пациентите на плацебо. При пациентите с еквивалентен рисков фактор за ACCC3, таргетните нива на LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) са постигнати при 78% от пациентите на инклисиран в сравнение с 31% при пациентите на плацебо.

Съответстващо и статистически значимо ($p < 0,05$) понижение на процентната промяна на LDL-C от изходното ниво до ден 510 и коригирана спрямо времето процентна промяна на LDL-C от изходното ниво след ден 90 и до ден 540 е наблюдавано във всички подгрупи, независимо от изходните демографски показатели, изходните характеристики на заболяването (включително пол, възраст, индекс на телесна маса, раса и употреба на статин към изходното ниво), съпътстващи заболявания и географски региони.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

ORION-9 е международно, многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, 18-месечно проучване при 482 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХеФХ). Всички пациенти са приемали максимални поносими дози статини със или без друга липидомодифицираща терапия, например езетимиб, и са се нуждаели от допълнително понижение на LDL-C. Диагнозата ХеФХ е поставена или чрез генотипизиране, или по клинични критерии („дефинитивна ФХ” според критериите на Simon Broome или на C3O/Критерии за липидите на холандската клинична мрежа (WHO/Dutch Lipid Network criteria)).

Съвместните първични крайни точки са процентната промяна на LDL-C от изходното ниво до ден 510, в сравнение с плацебо, и коригираната спрямо времето процентна промяна на LDL-C от изходно ниво след ден 90 и до ден 540, за оценка на комплексния ефект върху LDL-C във времето. Основни вторични крайни точки са абсолютната промяна на LDL-C от изходно ниво до ден 510, коригираната спрямо времето абсолютна промяна на LDL-C от изходно ниво след ден 90 и до ден 540, и процентната промяна от изходно ниво до ден 510 на PCSK9, общ холестерол, Apo-B и не-HDL-C. Допълнителните вторични крайни точки включват индивидуалния отговор към инклисиран и процента пациенти, постигнали общите таргетни стойности за липиди за тяхното ниво на риск при ACCC3.

Средната възраст на изходното ниво е 55 години (диапазон: 21 до 80 години), 22% са на възраст ≥ 65 години, 53% са жени, 94% са от бялата раса, 3% са чернокожи, 3% са азиатци и 3% са от испански или латиноамерикански произход. Средната изходна стойност на LDL-C е 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Седемдесет и четири процента (74%) са приемали статини по високо интензивна

схема, 15% са приемали статини по умерено интензивна схема, а 10% не са приемали статини. Петдесет и два процента (52%) от пациентите са лекувани с езетимиб. Най-често прилаганите статини са аторвастатин и розувастатин.

Инклисиран значително намалява средната процентна промяна на LDL-C от изходно ниво до ден 510 с 48%, в сравнение с плацебо (95% CI: -54%, -42%; $p < 0,0001$) (Таблица 4).

Инклисиран също значително намалява процентната промяна на LDL-C, коригирана във времето от изходно ниво, след ден 90 и до ден 540 с 44%, в сравнение с плацебо (95% CI: -48%, -40%; $p < 0,0001$). За допълнителни резултати вижте Таблица 4.

Таблица 4 Средна процентна промяна от изходното ниво и разлика в липидните показатели спрямо плацебо на ден 510 в ORION-9

Група на лечение	LDL-C	Общ холестерол	Не-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Средна изходна стойност в mg/dl**	153	231	180	124	121
Ден 510 (средна процентна промяна от изходното ниво)					
Плацебо (n=240)	8	7	7	3	4
Инклисиран (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Разлика с плацебо (средна стойност по метода на най-малките квадрати) (95% CI)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
* На ден 540; медиана на промяната в стойностите на Lp(a) в проценти					
**Средна изходна стойност в mmol/l за Lp(a)					

На ден 510 52,5% от пациентите на инклисиран с ACCC3 постигат своите таргетни нива на LDL-C $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) в сравнение с 1,4% при пациентите с ACCC3 на плацебо, докато в групата с еквивалентни рискови фактори за ACCC3 66,9% от пациентите на инклисиран постигат своите таргетни нива на LDL-C $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl), в сравнение с 8,9% при пациентите на плацебо.

Съответстващо и статистически значимо ($p < 0,05$) понижение на процентната промяна на LDL-C от изходното ниво до ден 510 и коригирана спрямо времето процентна промяна на LDL-C от изходно ниво, след ден 90 и до ден 540 е наблюдавано във всички подгрупи, независимо от изходните демографски показатели, изходните характеристики на заболяването (включително пол, възраст, индекс на телесна маса, раса и употреба на статин към изходното ниво), съпътстващи заболявания и географски региони.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с инклисиран в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на повишен холестерол (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно подкожно приложение, системната експозиция на инклисиран се повишава приблизително пропорционално на дозата в границите от 24 mg до 756 mg. При препоръчителната схема на прилагане на 284 mg, плазмените концентрации достигат пик приблизително 4 часа след прилагане на дозата, при средна стойност на C_{max} 509 ng/ml.

Концентрациите достигат неоткриваеми нива в рамките на 48 часа след прилагане на дозата. Средната площ под кривата плазмена концентрация-време от момента на прилагане на дозата, екстраполирано към безкрайност, е 7 980 ng*h/ml. Фармакокинетичните находки след многократно подкожно приложение на инклизаран са сходни с тези при еднократно приложение.

Разпределение

In vitro инклизаран се свързва 87% с протеини при съответните клинични плазмени концентрации. След еднократна подкожна доза инклизаран 284 mg, приложена на здрави възрастни, привидният обем на разпределение е приблизително 500 литра. Въз основа на неклинични данни е доказано, че инклизаран има висок ъптейк и селективност по отношение на черния дроб, който е прицелният орган при понижаване на холестерола.

Биотрансформация

Инклизаран се метаболизира предимно чрез нуклеази до по-къси, неактивни нуклеотиди с различна дължина. Инклизаран не е субстрат на обичайните лекарствени транспортери и, въпреки че не са провеждани *in vitro* проучвания, не се очаква да бъде субстрат на цитохром P450.

Елиминиране

Крайният елиминационен полуживот на инклизаран е приблизително 9 часа и не се наблюдава кумулиране при многократно прилагане. Шестнадесет процента (16%) от инклизаран се елиминира чрез бъбреците.

Линейност/нелинейност

В клинично проучване фаза I след подкожно приложение на инклизаран при дози от 24 mg до 756 mg е наблюдавано приблизително пропорционално на дозата повишение на експозицията на инклизаран. Не са наблюдавани кумулиране и зависимости от времето промени след многократно подкожно приложение на инклизаран.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

В клиничното проучване фаза I е наблюдавана дисоциация между фармакокинетичните показатели на инклизаран и фармакодинамичните ефекти върху LDL-C. Селективното доставяне на инклизаран до хепатоцитите, където той се включва в РНК-индуциран заглушаващ комплекс (RNA-induced silencing complex, RISC), води до продължително действие над очакваното, въз основа на плазмения елиминационен полуживот от 9 часа. Максималните ефекти на понижаване на LDL-C се наблюдават при доза 284 mg, като по-високите дози не постигат по-добри ефекти.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичният анализ на данните от специално проучване при бъбречно увреждане показва повишение на C_{max} на инклизаран приблизително 2,3, 2,0 и 3,3 пъти, както и увеличение на площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на инклизаран приблизително 1,6, 1,8 и 2,3 пъти при пациенти със съответно лека (креатининов клирънс [creatinine clearance, CrCL] от 60 ml/min до 89 ml/min), умерена (CrCL от 30 ml/min до 59 ml/min) и тежка (CrCL от 15 ml/min до 29 ml/min) степен на бъбречно увреждане, спрямо пациентите с нормална бъбречна функция. Независимо от по-високите временни плазмени експозиции за 48 часа, понижението на LDL-C е сходно при всички групи според бъбречната функция. Въз основа на данните от популационно фармакодинамично моделиране не се препоръчва коригиране на дозите при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест. Въз

основа на данните от оценката на фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността не е необходимо адаптиране на дозата при пациентите с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане. Ефектът на хемодиализата върху фармакокинетиката на инклисиран не е проучван. Като се има предвид, че инклисиран се елиминира през бъбреците, хемодиализа не трябва да се провежда поне 72 часа след прилагане на Leqvio.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичният анализ на данните от специално проучване при чернодробно увреждане показва повишение на C_{max} на инклисиран приблизително 1,1 и 2,1 пъти, както и повишение на AUC на инклисиран приблизително 1,3 и 2,0 пъти съответно при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh) и умерена (клас В по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане спрямо пациентите с нормална чернодробна функция. Въпреки по-високите временни плазмени експозиции на инклисиран, понижението на LDL-C е сходно между групите пациенти, лекувани с инклисиран, с нормална чернодробна функция и с лека степен на чернодробно увреждане. При пациентите с умерена степен на чернодробно увреждане изходните нива на PCSK9 са значително по-ниски, и понижението на LDL-C е по-малко от наблюдаваното при пациентите с нормална чернодробна функция. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh). Не са провеждани проучвания на Leqvio при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

Други специални популации

Популационен фармакодинамичен анализ е проведен въз основа на данни от 4 328 пациенти. Не е установено значимо влияние на възрастта, телесното тегло, пола, расата и стойността на креатининов клирънс върху фармакодинамиката на инклисиран. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациентите с тези демографски характеристики.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В токсикологични проучвания при многократно прилагане, проведени при плъхове и маймуни, нивата, при които не са наблюдавани нежелани ефекти (no observed adverse effect levels, NOAEL), са определени като най-високите подкожно приложени дози, които водят до експозиции, значително надвишаващи максималната експозиция при хора. Микроскопските наблюдения от токсикологични проучвания включват вакуолизация в хепатоцити на плъхове и макрофаги в лимфни възли на маймуни, и наличие на базофилни гранули в хепатоцити на маймуни и в бъбреци на плъхове и маймуни. Тези наблюдения не се свързват с промени в клиничните лабораторни показатели и не се считат за нежелани.

Инклисиран не показва канцерогенност при плъхове Sprague-Dawley или TgRasH2 мишки, на които е прилаган инклисиран при дози, надвишаващи значително клиничните дози.

Не е установен мутагенен или кластогенен потенциал на инклисиран в набор от тестове, включително бактериален тест за мутагенност, *in vitro* тест за хромозомни аберации в лимфоцити от човешка периферна кръв, както и *in vivo* микронуклеарен тест в костен мозък на плъх.

Репродуктивни проучвания при плъхове и зайци не показват данни за увреждане на фетуса при приложение на най-високите дози инклисиран, които водят до ниво на експозиция, значително надвишаващо максималната експозиция при хора.

Инклисиран не повлиява фертилитета или репродуктивните способности на мъжки и женски плъхове с експозиция на инклисиран преди бременността и по време на бременността. Дозите се свързват със системни експозиции, многократно по-големи от експозицията при хора при клинични дози.

Инклисиран се открива в млякото на плъхове в период на лактация; въпреки това няма данни за системна абсорбция при кърмените новородени плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

Натриев хидроксид (за корекция на pH) (E524)

Концентрирана фосфорна киселина (за корекция на pH) (E338)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка

1,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), с глава на буталото (бромобутилова гума с покритие от флуоротек), с игла и твърда защитна капачка.

Опаковка по една предварително напълнена спринцовка.

Предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

1,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), с глава на буталото (бромобутилова гума с покритие от флуоротек), с игла и твърда защитна капачка, с предпазител на иглата.

Опаковка по една предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Преди приложение трябва да се направи визуална проверка на Leqvio. Разтворът трябва да е бистър, безцветен до бледожълт и на практика без частици. Ако разтворът съдържа видими частици, не трябва да бъде използван.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 30 юли 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

30 юли 2025 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.