

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV LIJEKA

Leqvio 284 mg rastvor za injekciju u napunjenoj šprici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena šprica sadrži inklisiran natrij u količini koja odgovara 284 mg inklisirana u 1,5 ml rastvora.

Jedan ml sadrži inklisiran natrij u količini koja odgovara 189 mg inklisirana.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju (injekcija).

Rastvor je bistar, bezbojan do blijedožut i u osnovi ne sadrži vidljive čestice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Leqvio je indiciran kod odraslih s primarnom hiperholesterolemijom (heterozigotnom porodičnom i stečenom) ili miješanom dislipidemijom, kao dodatak dijeti:

- u kombinaciji sa statinom ili sa statinom s drugim terapijama za snižavanje lipida kod bolesnika koji ne mogu postići ciljne vrijednosti LDL-holesterola uz najveću podnošljivu dozu statina, ili
- sam ili u kombinaciji s drugim terapijama za snižavanje lipida kod bolesnika koji ne podnose statine ili kod kojih je liječenje statinima kontraindicirano.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 284 mg inklisirana primijenjeno u obliku jedne potkožne injekcije: na početku, ponovo nakon 3 mjeseca, a zatim svakih 6 mjeseci.

Propuštene doze

Ako je od propuštanja planirane doze prošlo manje od 3 mjeseca, inklisiran se treba primijeniti i doziranje nastaviti prema bolesnikovom prvobitnom rasporedu.

Ako je od propuštanja planirane doze prošlo više od 3 mjeseca, potrebno je započeti s novim rasporedom doziranja - inklisiran je potrebno primijeniti na njegovom početku, ponovo nakon 3 mjeseca, a zatim svakih 6 mjeseci.

Odobreno
ALMBIH
27.5.2024.

Prijelaz u liječenju s monoklonskih antitijela koja su inhibitori PCSK9

Inklisiran se može primijeniti odmah nakon posljednje doze monoklonskog antitijela koje je inhibitor PCSK9. Kako bi se održalo sniženje LDL-holesterola, preporučuje se da se inklisiran primijeni u roku od 2 sedmice nakon posljednje doze monoklonskog antitijela koje je inhibitor PCSK9.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (u dobi ≥65 godina)

Nije potrebno podešavanje doze kod starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu potrebna prilagođavanja doze za bolesnike s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetre. Nema dostupnih podataka kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2). Inklisiran se mora koristiti oprezno kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno podešavanje doze za bolesnike s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega ili za bolesnike sa završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti dio 5.2). Iskustva s inklisiranom kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega su ograničena. Inklisiran se mora oprezno primjenjivati kod ovih bolesnika. Vidjeti dio 4.4 za mjere opreza koje je potrebno poduzeti u slučaju hemodijalize.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost inklisirana kod djece u mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Subkutano.

Inklisiran je namijenjen subkutanoj injekciji u abdomen; druga moguća mjesta primjene uključuju nadlakticu ili bedro. Injekcije se ne smiju primjenjivati u područja s aktivnom bolešću kože ili ozljedom kao što su opekotine od sunca, kožni osipi, upale ili kožne infekcije.

Jedna doza od 284 mg daje se primjenom jedne napunjene šprice. Jedna napunjena šprica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Inklisiran primjenjuje zdravstveni radnik.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hemodijaliza

Učinak hemodijalize na farmakokinetiku inklisirana nije bio ispitivan. Obzirom da se inklisiran eliminira putem bubrega, hemodijaliza se ne smije provoditi najmanje 72 sata nakon doziranja inklisirana.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inklisiran nije supstrat za uobičajene prijenosnike lijekova te se, iako *in vitro* ispitivanja nisu provedena, ne očekuje da je supstrat citohroma P450. Inklisiran nije inhibitor ili induktor enzima citohroma P450 ili uobičajenih prijenosnika lijekova. Stoga se ne očekuje da će inklisiran imati klinički značajne interakcije s drugim lijekovima. Na osnovu ograničenih dostupnih podataka ne očekuju se klinički relevantne interakcije s atorvastatinom, rosuvastatinom ili drugim statinima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni inklisirana u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu inklisirana tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se inklisiran u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci kod životinja pokazuju da se inklisiran izlučuje u majčino mlijeko (za detalje vidjeti 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja inklisiranom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku inklisirana na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Leqvio ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

4.8 Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Jedine neželjene reakcije povezane s inklisiranom bile su neželjene reakcije na mjestu primjene injekcije (8,2%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene prema klasifikaciji organskih sistema (Tabela 1). Kategorije učestalosti definisane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 1 Neželjene reakcije prijavljene kod bolesnika liječenih inklisiranom

Klasifikacija organskih sistema	Neželjenih reakcija	Kategorija učestalosti
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Neželjene reakcije na mjestu primjene ¹	Često
¹ Vidjeti dio „Opis odabranih neželjenih reakcija“		

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neželjene reakcije na mjestu primjene

Neželjene reakcije na mjestu primjene pojavile su se kod 8,2% bolesnika liječenih inkulisiranom i 1,8% bolesnika koji su dobivali placebo u pivotalnim ispitivanjima. Udio bolesnika u svakoj grupi koji su prekinuli liječenje zbog neželjenih reakcija na mjestu primjene bio je 0,2% odnosno 0,0%. Sve te neželjene reakcije bile su blage ili umjerene, prolazne i povukle su se bez posljedica. Najučestalije neželjene reakcije na mjestu primjene kod bolesnika liječenih inkulisiranom bile su reakcije na mjestu primjene injekcije (3,1%), bol na mjestu primjene (2,2%), eritem na mjestu primjene (1,6%) i osip na mjestu primjene (0,7%).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Od 1833 bolesnika liječena inkulisiranom u pivotalnim ispitivanjima, 981 (54%) imao je 65 ili više godina, dok je 239 (13%) bilo u dobi od 75 ili više godina. Nisu bile uočene nikakve opšte razlike između tih bolesnika i mlađih bolesnika.

Imunogenost

U pivotalnim ispitivanjima 1830 bolesnika bilo je testirano na antitijela na lijek. Potvrđan nalaz bio je opažen kod 1,8% (33/1830) bolesnika prije doziranja te kod 4,9% (90/1830) bolesnika tokom 18 mjeseci liječenja inkulisiranom. Nisu bile opažene nikakve klinički značajne razlike u kliničkoj djelotvornosti, sigurnosti ili farmakodinamičkim profilima inkulisirana kod bolesnika koji su imali pozitivan test na antitijela na inkulisiran.

Laboratorijske vrijednosti

U kliničkim ispitivanjima faze III bilo je učestalijih povišenja jetrenih transaminaza u serumu između >1x gornja granica normale (GGN) i ≤3x GGN kod bolesnika na inkulisiranu (ALT: 19,7% i AST: 17,2%) nego kod bolesnika na placebo (ALT: 13,6% i AST: 11,1%). Ta povišenja nisu se povećavala do nivoa koji bi premašio klinički relevantni prag od 3x GGN, bila su asimptomatska i nisu bila povezana s neželjenih reakcijama ili drugim dokazima disfunkcije jetre.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nisu bile opažene nikakve klinički relevantne neželjene reakcije kod zdravih dobrovoljaca koji su primali inkulisiran u dozama koje su bile do tri puta veće od terapijske doze. Nema dostupnog specifičnog liječenja za predoziranje inkulisiranom. U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno liječiti simptomatski te uvesti suportivne mjere prema potrebi.

Odobreno
ALMBIH
27.5.2024.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: lijekovi koji modificiraju lipide, ostali lijekovi koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10AX16

Mehanizam djelovanja

Inklisiran je dvolančana mala interferirajuća ribonukleinska kiselina (engl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNK) koja snižava kolesterol, konjugirana je na *sense* lancu triantenarnim N-acetilgalaktozaminom (GalNAc) kako bi olakšala unos u hepatocite. U hepatocitima inklisiran iskorištava mehanizam RNK interferencije i usmjerava katalitičku razgradnju mRNK za proprotein konvertazu subtilizin/keksin tip 9. To povećava recikliranje i ekspresiju LDL-H receptora na površini stanice hepatocita, što povećava unos LDL-H-a i snižava nivo LDL-H-a u cirkulaciji.

Farmakodinamički učinci

Nakon jednokratne subkutane primjene 284 mg inklisirana, smanjenje LDL-H-a bilo je vidljivo 14 dana nakon doziranja. Srednja smanjenja od 49-51% za LDL-H bila su opažena 30 do 60 dana nakon doziranja. Do 180. dana, nivoi LDL-H-a još uvijek su bili sniženi za otprilike 53%.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima i nekim publikacijama doza inklisirana od 284 mg jednaka je 300 mg inklisiran natrijeve soli, te se tako i navodi.

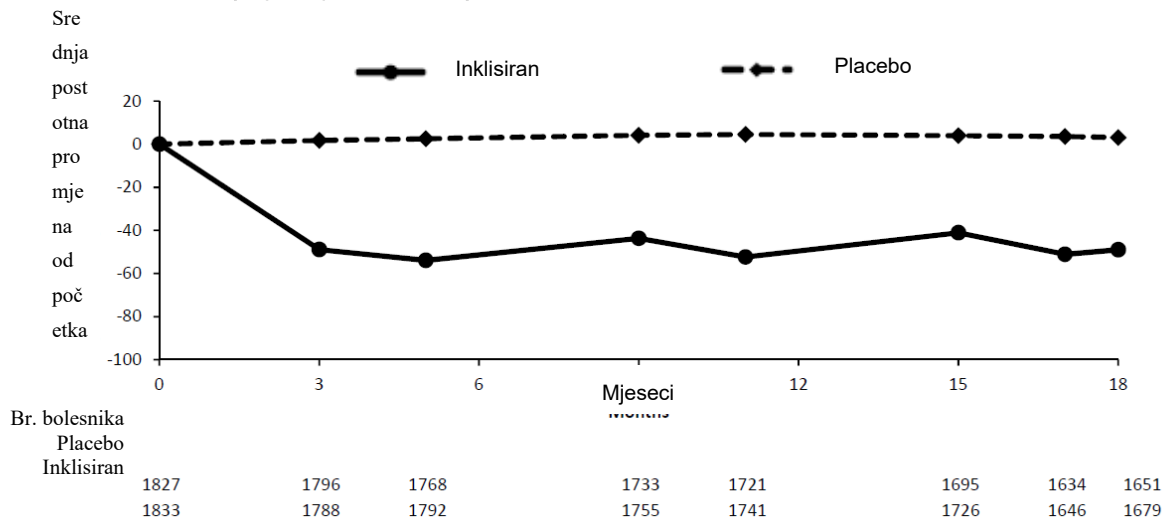
Djelotvornost inklisirana ocjenjivala se u tri ispitivanja faze III kod bolesnika s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću (ASKVB) (koronarna srčana bolest, cerebrovaskularna bolest ili bolest perifernih arterija), ekvivalentima rizika za ASKVB (šećerna bolest tipa 2, porodična hiperholesterolemija ili 10-godišnjim rizikom od 20% ili više za kardiovaskularni događaj procijenjeno Framinghamovom ocjenom rizika ili ekvivalentom) i/ili porodičnom hiperholesterolemijom. Bolesnici su uzimali najveću podnošljivu dozu statina sa ili bez druge terapije koja modificira lipide i bilo im je potrebno dodatno snižavanje LDL-H-a (bolesnici koji ne mogu postići svoj cilj liječenja). Otprilike 17% bolesnika nije podnosilo statine. Bolesnicima su primijenjene subkutane injekcije od 284 mg inklisirana ili placebo 1. dana, 90. dana, 270. dana i 450. dana. Bolesnici su bili praćeni do 540. dana.

Učinak inklisirana na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet nije još utvrđen.

U objedinjenoj analizi faze III, subkutano primijenjen inklisiran snizio je LDL-H između 50% i 55% već 90. dana (Slika 1), što se održalo tokom dugoročne terapije. Najveće sniženje LDL-H-a postignuto je 150. dana nakon druge primjene. Mala, ali statistički značajna povećanja sniženja LDL-H-a do 65% bila su povezana s nižim početnim nivoima LDL-H-a (otprilike <2 mmol/l [77 mg/dl]), višim početnim nivoima PCSK9, te višim dozama statina i intenzitetom terapije statinima.

Odobreno
ALMBIH
27.5.2024.

Slika 1 Srednja postotna promjena od početnog LDL-H-a kod bolesnika s primarnom hiperholesterolemijom i miješanom dislipidemijom liječenih inklisiranom u poređenju s placeboom (objedinjena analiza)



ASKVB i ekvivalenti rizika za ASKVB

Dva su ispitivanja provedena kod bolesnika s ASKVB-om i ekvivalentima rizika za ASKVB (ORION-10 i ORION-11). Bolesnici su uzimali najveću podnošljivu dozu statina sa ili bez druge terapije koja modificira lipide, kao što je ezetimib, i bilo im je potrebno dodatno snižavanje LDL-H-a. Obzirom da se očekuje da će snižavanje LDL-H-a poboljšati kardiovaskularne ishode, mjere koprimarynih ishoda u svakom ispitivanju bile su postotna promjena LDL-H-a od početne vrijednosti do 510. dana u poređenju s placeboom te vremenski prilagođena postotna promjena LDL-H-a od početne vrijednosti nakon 90. dana do 540. dana da bi se procijenio integrirani učinak na LDL-H tokom vremena.

ORION-10 bio je multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placeboom kontrolisano 18-mjesečno ispitivanje provedeno na 1561 bolesniku s ASKVB-om.

Srednja dob na početku bila je 66 godina (raspon: 35 do 90 godina), 60% je imalo ≥ 65 godina, 31% su bile žene, 86% su bili bijelci, 13% crnci, 1% Azijati, a 14% hispanskog ili latino podrijetla. Srednji početni LDL-H bio je 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Šezdeset devet posto (69%) uzimalo je terapiju statinima visokog intenziteta, 19% uzimalo je terapiju statinima srednjeg intenziteta, 1% terapiju statinima niskog intenziteta, a 11% nije bilo na statinu. Najčešće primjenjivani statini bili su atorvastatin i rosuvastatin.

Inklisiran je značajno smanjio srednju postotnu promjenu LDL-H-a od početne vrijednosti do 510. dana u poređenju s placeboom za 52% (95% CI: -56%, -49%; $p < 0,0001$) (Tabela 2).

Inklisiran je ujedno značajno smanjio vremenski prilagođenu postotnu promjenu LDL-H-a od početne vrijednosti nakon 90. dana do 540. dana za 54% u poređenju s placeboom (95% CI: -56%, -51%; $p < 0,0001$). Za dodatne rezultate, vidjeti Tabelu 2.

Tabela 2 Srednja postotna promjena od početne vrijednosti i razlika u odnosu na placebo u lipidnim parametrima 510. dana u ispitivanju ORION-10

Terapijska grupa	LDL-H	Ukupni holesterol	Ne-HDL-H	Apo-B	Lp(a)*
Srednja početna vrijednost u mg/dl**	105	181	134	94	122
510. dan (srednja postotna promjena u odnosu na početnu vrijednost)					
Placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
Inklisiran (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Razlika u odnosu na placebo (LS srednja vrijednost) (95% CI)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*540. dana; medijan postotne promjene u vrijednostima Lp(a)					
**Srednja početna vrijednost u nmol/l za Lp(a)					

Na 510. dan ciljanu vrijednost LDL-H-a od <1,8 mmol/l (70 mg/dl) postiglo je 84% bolesnika na inklisiranu s ASKVB-om u poređenju s 18% bolesnika na placebo.

Dosljedna i statistički značajna ($p < 0,0001$) smanjenja postotne promjene LDL-H-a od početne vrijednosti do 510. dana i vremenski prilagođena postotna promjena LDL-H-a od početne vrijednosti nakon 90. dana do 540. dana bila su opažena u svim podgrupama bez obzira na početne demografske karakteristike, početna obilježja bolesti (uključujući spol, dob, indeks tjelesne mase, rasu i primjenu statina na početku), komorbiditete i geografske regije.

ORION-11 bio je međunarodno, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolisano 18-mjesečno ispitivanje u kojem se ocjenjivalo 1617 bolesnika s ASKVB-om ili ekvivalentima rizika za ASKVB. Više od 75% bolesnika primalo je osnovnu terapiju statinima visokog intenziteta, 87% bolesnika imalo je ASKVB, a 13% imalo je ekvivalent rizika za ASKVB.

Srednja dob na početku bila je 65 godina (raspon: 20 do 88 godina), 55% imalo je ≥ 65 godina, 28% bile su žene, 98% bili su bijelci, 1% crnci, 1% Azijati, a 1% hispanskog ili latino porijekla. Srednji početni LDL-H bio je 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Sedamdest osam posto (78%) uzimalo je terapiju statinima visokog intenziteta, 16% je uzimalo terapiju statinima srednjeg intenziteta, 0,4% uzimalo je terapiju statinima niskog intenziteta, a 5% nije bilo na statinu. Najčešće primjenjivani statini bili su atorvastatin i rosuvastatin.

Inklisiran je značajno smanjio srednju postotnu promjenu LDL-H-a od početka do 510. dana u poređenju s placeboom za 50% (95% CI: -53%, -47%; $p < 0,0001$) (Tabela 3).

Inklisiran je ujedno značajno smanjio vremenski prilagođenu postotnu promjenu LDL-H-a od početne vrijednosti nakon 90. dana do 540. dana za 49% u poređenju s placeboom (95% CI: -52%, -47%; $p < 0,0001$). Za dodatne rezultate, vidjeti Tabelu 3.

Tabela 3 Srednja postotna promjena od početne vrijednosti i razlika u odnosu na placebo u lipidnim parametrima do 510. dana u ispitivanju ORION-11

Terapijska skupina	LDL-H	Ukupni holesterol	Ne-HDL-H	Apo-B	Lp(a)*
Srednja početna vrijednost u mg/dl**	105	185	136	96	107
510. dan (srednja postotna promjena od početne vrijednosti)					
Placebo (n=807)	4	2	2	1	0
Inklisiran (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Razlika u odnosu na placebo (LS srednja vrijednost) (95% CI)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*540. dana; medijan postotne promjene u vrijednostima Lp(a)					
**Srednja početna vrijednost u nmol/l za Lp(a)					

Na 510. dan ciljanu vrijednost LDL-H-a od <1,8 mmol/l (70 mg/dl) postiglo je 82% bolesnika na inklisiranu s ASKVB-om u poređenju sa 16% bolesnika na placebo. Kod bolesnika s ekvivalentom rizika za ASKVB, ciljanu vrijednost LDL-H-a od <2,6 mmol/l (100 mg/dl) postiglo je 78% bolesnika na inklisiranu u poređenju s 31% bolesnika na placebo.

Dosljedna i statistički značajna ($p < 0,05$) postotna promjena LDL-H-a od početne vrijednosti do 510. dana i vremenski prilagođena postotna promjena LDL-H-a od početne vrijednosti nakon 90. dana i do 540. dana bila je opažena u svim podgrupama bez obzira na početne demografske karakteristike, početna obilježja bolesti (uključujući spol, dob, indeks tjelesne mase, rasu i primjenu statina na početku), komorbiditete i geografske regije.

Heterozigotna porodična hiperholesterolemija

ORION-9 bilo je međunarodno, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolisano 18-mjesečno ispitivanje u 482 bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (engl. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH). Svi bolesnici uzimali su najveće podnošljive doze statina sa ili bez drugih terapija koje modificiraju lipide, kao što je ezetimib, te im je bilo potrebno dodatno sniženje LDL-H-a. Dijagnoza HeFH-a utvrđena je ili genotipizacijom ili prema kliničkim kriterijima („definitivni FH“ koristeći ili kriterije Simon Broome ili kriterije SZO-a/ Nizozemske mreže za lipide).

Mjere koprimarnih ishoda bile su postotna promjena LDL-H-a od početne vrijednosti do 510. dana u odnosu na placebo, te vremenski prilagođena postotna promjena LDL-H-a od početne vrijednosti nakon 90. dana i do 540. dana da bi se procijenio integrisani učinak na LDL-H tokom vremena. Ključne mjere sekundarnih ishoda bile su apsolutna promjena LDL-H-a od početne vrijednosti do 510. dana, vremenski prilagođena apsolutna promjena LDL-H-a od početne vrijednosti nakon 90. dana i do 540. dana te postotna promjena od početne vrijednosti do 510. dana u PCSK9, ukupnom holesterolu, Apo-B i ne-HDL-H-u. Dodatne mjere sekundarnih ishoda uključivale su individualni nivo odgovora na inklisiran i udio bolesnika koji su postigli opće ciljeve za lipide za svoj nivo rizika od ASKVB-a.

Srednja dob na početku bila je 55 godina (raspon: 21 do 80 godina), 22% imalo je ≥ 65 godina, 53% bile su žene, 94% bili su bijelci, 3% crnci, 3% Azijati, a 3% hispanskog ili latino podrijetla. Srednji početni LDL-H bio je 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Sedamdeset četiri posto (74%) uzimalo je terapiju statinima visokog intenziteta, 15% uzimalo je terapiju statinima srednjeg intenziteta, a 10% nije bilo na statinu. Pedeset dva posto (52%) bolesnika bilo je liječeno ezetimibom. Najčešće primjenjivani statini bili su atorvastatin i rosuvastatin.

Inklisiran je značajno smanjio srednju postotnu promjenu LDL-H-a od početne vrijednosti do 510. dana u poređenju s placebo za 48% (95% CI: -54%, -42%; $p < 0,0001$) (Tabela 4).

Inklisiran je ujedno značajno smanjio vremenski prilagođenu postotnu promjenu LDL-H-a od početne vrijednosti nakon 90. dana i do 540. dana za 44% u poređenju s placebo (95% CI: -48%, -40%; $p < 0,0001$). Za dodatne rezultate, vidjeti Tabelu 4.

Tabela 4 Srednja postotna promjena od početne vrijednosti i razlika u odnosu na placebo u lipidnim parametrima 510. dana u ispitivanju ORION-9

Terapijska grupa	LDL-C	Ukupni holesterol	Ne-HDL-H	Apo-B	Lp(a)*
Srednja početna vrijednost u mg/dl**	153	231	180	124	121
510. dan (srednja postotna promjena od početne vrijednosti)					
Placebo (n=240)	8	7	7	3	4
Inklisiran (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Razlika u odnosu na placebo (LS srednja vrijednost) (95% CI)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
*540. dana; medijan postotne promjene vrijednosti Lp(a)					
**Srednja početna vrijednost u nmol/l za Lp(a)					

Na 510. dan, 52,5% bolesnika na inklisiranu s ASKVB-om postiglo je svoju ciljanu vrijednost LDL-H-a od $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) u poređenju s 1,4% bolesnika na placebo s ASKVB-om, dok je u grupi s ekvivalentima rizika za ASKVB 66,9% bolesnika na inklisiranu postiglo svoju ciljanu vrijednost LDL-H-a od $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) u poređenju s 8,9% bolesnika na placebo.

Dosljedna i statistički značajna ($p < 0,05$) postotna promjena LDL-H-a od početne vrijednosti do 510. dana i vremenski prilagođena postotna promjena LDL-H-a od početne vrijednosti nakon 90. dana i do 540. dana bile su opažene u svim podgrupama bez obzira na početne demografske karakteristike, početna obilježja bolesti (uključujući spol, dob, indeks tjelesne mase, rasu i primjenu statina na početku), komorbiditete i geografske regije.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja inklisirana u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u liječenju povišenog holesterola (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jednokratne subkutane primjene, sistemska izloženost inklisiranu povećala se otprilike proporcionalno dozi u rasponu od 24 mg do 756 mg. Pri preporučenom režimu doziranja od 284 mg, koncentracije u plazmi postigle su maksimalnu vrijednost u otprilike 4 sata nakon doze, uz srednju vrijednost C_{max} od 509 ng/ml. Koncentracije su dosegle nemjerljive nivoe unutar 48 sati nakon doziranja. Srednja vrijednost površine ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme od doziranja do ekstrapolacije u beskonačnost bila je 7980 ng*h/ml. Farmakokinetički nalazi nakon višestrukih subkutanih primjena inklisirana bili su slični jednokratnoj primjeni doze.

Distribucija

Inklisiran se 87% veže za proteine *in vitro* u relevantnim kliničkim koncentracijama u plazmi. Nakon jednokratne subkutane doze 284 mg inklisirana zdravim odraslim osobama, prividni volumen distribucije

približno je 500 litara. Na osnovu nekliničkih podataka pokazalo se da inklisiran ima visok unos u i selektivnost za jetru, ciljani organ za snižavanje holesterola.

Biotransformacija

Inklisiran se prvenstveno metabolizira nukleazama na kraće inaktivne nukleotide različitih dužina. Inklisiran nije supstrat za uobičajene prijenosnike lijekova te se, iako *in vitro* ispitivanja nisu provedena, ne očekuje da je supstrat za citohrom P450.

Eliminacija

Terminalni poluživot eliminacije inklisirana otprilike je 9 sati i ne dolazi do akumulacije uz višestruko doziranje. Šesnaest posto (16%) inklisirana eliminira se kroz bubrege.

Linearnost/nelinearnost

U kliničkom ispitivanju faze I, otprilike dozi proporcionalno povećanje u izloženosti inklisiranu bilo je opaženo nakon primjene subkutanih doza inklisirana u rasponu od 24 mg do 756 mg. Nisu bile opažene akumulacija i promjene ovisne o vremenu nakon višestrukih subkutanih doza inklisirana.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U kliničkom ispitivanju faze I, opažena je disocijacija između farmakokinetičkih parametara inklisirana i farmakodinamičkih učinaka LDL-H-a. Selektivna isporuka inklisirana u hepatocite, gdje se inkorporira u kompleks za utišavanje gena induciran molekulom RNA (engl. *RNA induced silencing complex*, RISC), rezultira dugim trajanjem djelovanja, dužim od predviđenog na osnovu poluvremena eliminacije iz plazme od 9 sati. Maksimalni učinci smanjenja LDL-H-a bili su opaženi uz dozu od 284 mg, pri čemu veće doze nisu proizvele veće učinke.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetička analiza podataka iz posebnog ispitivanja oštećenja bubrega zabilježila je povećanje C_{max} inklisirana za otprilike 2,3, 2,0 odnosno 3,3 puta, te povećanje AUC-a inklisirana za otprilike 1,6, 1,8 odnosno 2,3 puta kod redom blagog (klirens kreatinina [CrCL] od 60 ml/min do 89 ml/min), umjerenog (CrCL od 30 ml/min do 59 ml/min) i teškog (CrCL od 15 ml/min do 29 ml/min) oštećenja bubrega, u poređenju s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Usprkos višim prolaznim izloženostima u plazmi tokom 48 sati, smanjenje LDL-H-a bilo je slično u svim grupama prema bubrežnoj funkciji. Na osnovu populacijskog farmakodinamičkog modeliranja, ne preporučuje se nikakva podešavanje doze kod bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega. Na osnovu farmakokinetičkih, farmakodinamičkih i sigurnosnih procjena, nije potrebna podešavanje doze kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega. Učinak hemodijalize na farmakokinetiku inklisirana nije bio ispitivan. Obzirom na to da se inklisiran eliminira putem bubrega, hemodijaliza se ne smije provoditi najmanje 72 sata nakon doze lijeka Leqvio.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetička analiza podataka iz posebnog ispitivanja oštećenja jetre zabilježila je povećanje C_{max} inklisirana za otprilike 1,1 odnosno 2,1 puta te povećanje AUC-a inklisirana za otprilike 1,3 odnosno 2,0 puta kod bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) i umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem u odnosu na bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom. Usprkos visokim prolaznim izloženostima inklisiranu u plazmi, smanjenja LDL-H-a kod primjene inklisirana bila su slična između grupa bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom i blagim oštećenjem jetre. Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre, početni nivoi PCSK9 bili su izraženo niži, a sniženja LDL-H-a manja od onih opaženih kod bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom. Nije potrebna podešavanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B). Leqvio nije bio ispitivan kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

Odobreno
ALMBIH
27.5.2024.

Druge posebne populacije

Populacijska farmakodinamička analiza bila je provedena na podacima 4328 bolesnika. Nije otkriveno da dob, tjelesna težina, spol, rasa i klirens kreatinina značajno utječu na farmakodinamiku inkulisirana. Ne preporučuju se nikakva prilagođavanja doze za bolesnike s tim demografskim karakteristikama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenim na štakorima i majmunima, nivoi bez opaženih štetnih učinaka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) utvrđeni su kao najviše doze primijenjene subkutano koje su dovele do izloženosti znatno veće od maksimalne izloženosti kod ljudi. Mikroskopska opažanja iz toksikoloških ispitivanja uključivala su vakulaciju u hepatocitima štakora i makrofagima limfnih čvorova majmuna, te prisutnost bazofilnih granula u hepatocitima majmuna i bubrezima štakora i majmuna. Ta opažanja nisu bila povezana s promjenama u kliničkim laboratorijskim parametrima i ne smatraju se štetnima.

Inkulisiran nije bio kancerogen u Sprague-Dawley štakora ili u TgRasH2 miševa kojima je bio primijenjen inkulisiran u dozama dovoljno većim od kliničkih doza.

Nije pronađen nikakav mutageni ili klastogeni potencijal inkulisirana u bateriji testova, uključujući test bakterijske mutagenosti, *in vitro* test hromosomske aberacije u limfocitima ljudske periferne krvi i *in vivo* mikronukleus test na koštanoj srži štakora.

Reproduktivna ispitivanja provedena na štakorima i kunićima nisu otkrila nikakav dokaz štetnih učinaka na fetus uzrokovanih inkulisiranom pri najvećim primijenjenim dozama, koje su proizvele izloženost znatno veću od maksimalne izloženosti u ljudi.

Inkulisiran nije utjecao na plodnost ili reproduktivne sposobnosti mužjaka štakora izloženih inkulisiranu prije gestacije i tokom gestacije. Doze su bile povezane sa sistemskim izloženostima koje su bile puno puta veće od ljudske izloženosti pri kliničkim dozama.

Inkulisiran je bio opažen u mlijeku štakora u laktaciji; međutim, nema dokaza sistemske apsorpcije u novorođenih štakora koji sisaju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

voda za injekcije
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
koncentrisana fosfatna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

Odobreno
ALMBIH
27.5.2024.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena šprica

1,5 ml rastvora u napunjenoj šprici (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma obložena fluorotekom) s iglom i čvrstim poklopcem igle.

Veličina pakovanja: jedna napunjena šprica.

Napunjena šprica sa štitnikom igle

1,5 ml otopine u napunjenoj šprici (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma obložena fluorotekom) s iglom i čvrstim poklopcem igle te štitnikom igle.

Veličina pakovanja: jedna napunjena šprica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Leqvio je potrebno vizualno pregledati prije primjene. Rastvor treba biti bistar, bezbojan do blijedožut i bez vidljivih čestica. Ako rastvor sadrži vidljive čestice, rastvor se ne smije koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

ZU (lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Novartis Pharma Services AG

Lichtstrasse 35

Bazel, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10

6336 Langkampfen,

Austrija

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

90429 Nürnberg

Njemačka

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestraße 10

6336 Langkampfen

Austrija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Novartis BA d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1,

Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Odobreno
ALMBIH
27.5.2024.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Leqvio, 284, rastvor za injekciju u napunjenoj šprici, 1 napunjena šprica sa 1,5 ml rastvora za injekciju: 04-07.3-1-2255/21 od 02.09.2022.

Leqvio, 284, rastvor za injekciju u napunjenoj šprici, 1 napunjena šprica sa štitnikom igle sa 1,5 ml rastvora za injekciju: 04-07.3-1-5439/22 od 02.09.2022.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

27.05.2024.godine

**Odobreno
ALMBIH
27.5.2024.**