

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leqvio 284 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera inklisiran sodu w ilości odpowiadającej 284 mg inklisiranu w 1,5 ml roztworu.

Każdy ml zawiera inklisiran sodu w ilości odpowiadającej 189 mg inklisiranu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Roztwór jest przezroczysty, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego i zasadniczo nie zawiera cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Leqvio jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub
- samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 284 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

Dawki pominięte

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie krótszym niż 3 miesiące, należy podać inklisiran i kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem.

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki w okresie przekraczającym 3 miesiące, należy rozpocząć nowy schemat dawkowania – inklisiran należy podać po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy.

Zmiana leczenia z przeciwciał monoklonalnych przeciwko PCSK9

Inklisiran może być podany bezpośrednio po przyjęciu ostatniej dawki przeciwciała monoklonalnego przeciwko PCSK9. Aby utrzymać obniżone wartości LDL-C, zaleca się podanie inklisiranu w ciągu 2 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki przeciwciała monoklonalnego przeciwko PCSK9.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (wiek ≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasy A w skali Child-Pugh) lub umiarkowanymi (klasy B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2). Inklisiran należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bądź u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2). Doświadczenie ze stosowaniem inklisiranu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. U tych pacjentów inklisiran należy stosować ostrożnie. Środki ostrożności, jakie należy zachować w przypadku hemodializy, patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności inklisiranu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Inklisiran jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch; alternatywne miejsca wstrzyknięcia to górna część ramienia lub udo. Wstrzyknięć nie należy podawać w miejsca objęte czynną chorobą skóry lub urazami, takimi jak oparzenia słoneczne, wysypki skórne, zapalenie lub zakażenia skóry.

Każdą dawkę wielkości 284 mg podaje się przy użyciu jednorazowej ampulko-strzykawki. Każda ampulko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Inklisiran jest przeznaczony do podawania przez osobę z fachowego personelu medycznego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hemodializa

Nie badano wpływu hemodializy na farmakokinetykę inklisiranu. Ponieważ inklisiran jest wydalany przez nerki, nie należy wykonywać hemodializy przez co najmniej 72 godziny po podaniu dawki inklisiranu.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inklisiran nie jest substratem dla transporterów często stosowanych leków i chociaż nie przeprowadzono badań w warunkach *in vitro*, nie należy oczekiwać, by inklisiran był substratem dla enzymów cytochromu P450. Inklisiran nie jest inhibitorem lub induktorem enzymów cytochromu P450 lub transporterów często stosowanych leków. Z tego względu nie należy oczekiwać, by inklisiran wchodził w klinicznie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi. Ograniczone dane, które są dostępne wskazują, że nie należy oczekiwać klinicznie znaczących interakcji z atorwastatyną, rozuwastatyną lub innymi statynami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania inklisiranu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania inklisiranu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy inklisiran przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie inklisiranu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie inklisiranu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Dane dotyczące wpływu inklisiranu na płodność ludzi nie są dostępne. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leqvio nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Jedynymi działaniami niepożądanymi związanymi z inklisiranem były działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia (8,2%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów (Tabela 1). Kategorie częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych inklisiranem

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia leku ¹	Często
¹ Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”		

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia leku

W badaniach rejestracyjnych działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia leku wystąpiły odpowiednio u 8,2% i 1,8% pacjentów otrzymujących inklisiran i placebo. Odsetek pacjentów w każdej grupie, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia leku wyniósł odpowiednio 0,2% i 0,0%. Wszystkie te działania niepożądane miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, były przemijające i ustąpiły bez następstw. Najczęstszymi działaniami niepożdanymi w miejscu wstrzyknięcia leku u pacjentów leczonych inklisiranem były: reakcja w miejscu wstrzyknięcia (3,1%), ból w miejscu wstrzyknięcia (2,2%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (1,6%) i wysypka w miejscu wstrzyknięcia (0,7%).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 1 833 pacjentów leczonych inklisiranem w badaniach rejestracyjnych 981 (54%) stanowiły osoby w wieku 65 lat i starsze, natomiast 239 (13%) stanowiły osoby w wieku 75 lat i starsze. Nie obserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi.

Immunogenność

W badaniach rejestracyjnych u 1 830 pacjentów przeprowadzono testy na obecność przeciwciał przeciwekowych. Potwierdzony wynik dodatni stwierdzono u 1,8% (33/1 830) pacjentów przed podaniem leku oraz u 4,9% (90/1 830) pacjentów podczas 18-miesięcznego okresu leczenia inklisiranem. Nie obserwowano klinicznie znamienych różnic w profilach skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania lub właściwości farmakodynamicznych inklisiranu u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko inklisiranowi.

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych III fazy obserwowano częstsze zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy mieszczące się w przedziale od >1x górna granica normy (GGN) do ≤3x GGN u pacjentów leczonych inklisiranem (AlAT: 19,7% i AspAT: 17,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (AlAT: 13,6% i AspAT: 11,1%). Te zwiększenia nie postępowały do wartości przekraczających klinicznie znaczącą wartość progową wynoszącą 3x GGN, były bezobjawowe i nie wiązały się z występowaniem działań niepożądanych lub innych dowodów świadczących o zaburzeniach czynności wątroby.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano klinicznie znaczących działań niepożądanych u zdrowych ochotników, którzy otrzymali inklisiran w dawkach stanowiących maksymalnie trzykrotność dawki terapeutycznej. Specyficzne leczenie przedawkowania inklisiranu nie jest dostępne. W przypadku przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zastosować środki podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inne leki modyfikujące stężenie lipidów, kod ATC: C10AX16

Mechanizm działania

Inklisiran jest dwuniciowym, małym interferującym kwasem rybonukleinowym (ang. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA) zmniejszającym stężenie cholesterolu, sprzężonym na nici kodującej z trójantenową N-acetylgalaktozaminą (ang. *N-acetylgalactosamine*, GalNAc), co ma ułatwić jego wychwyty przez hepatocyty. W hepatocytach inklisiran wykorzystuje mechanizm interferencji RNA i ukierunkowuje katalityczny rozkład mRNA na konwertazę proproteinową subtylizyny/keksyny typu 9. Takie działanie zwiększa recykling i ekspresję receptorów LDL-C na powierzchni hepatocytów, co nasila wychwyty LDL-C i zmniejsza stężenia LDL-C w krążeniu.

Działanie farmakodynamiczne

Po pojedynczym podaniu podskórnym 284 mg inklisiranu zmniejszenie stężenia LDL-C było widoczne w ciągu 14 dni od podania dawki. Średnie zmniejszenie stężenia LDL-C o 49-51% było obserwowane po 30 do 60 dniach od podania dawki. W 180. dniu leczenia stężenie LDL-C było nadal zmniejszone o około 53%.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

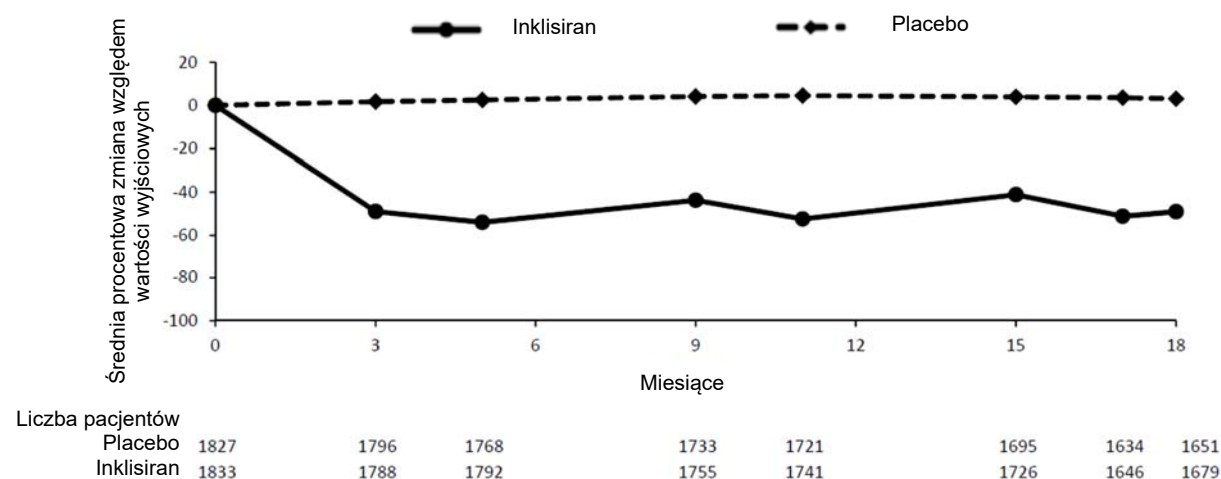
W badaniach klinicznych i niektórych publikacjach dawka 284 mg inklisiranu jest równoważna dawce 300 mg soli sodowej inklisiranu i ta nazwa jest w nich używana.

Skuteczność inklisiranu oceniano w trzech badaniach III fazy u pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) (chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń mózgowych lub chorobą tętnic obwodowych), ekwiwalentami ryzyka ASCVD (cukrzycą typu 2, hipercholesterolemią rodzinną lub 10-letnim ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w skali Framinghama lub skali równoważnej wynoszącym 20% lub więcej) i (lub) hipercholesterolemią rodzinną (ang. *familial hypercholesterolaemia*, FH). Pacjenci przyjmowali maksymalną tolerowaną dawkę statyny z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów lub bez takich leków, i wymagali dodatkowego zmniejszenia stężenia LDL-C (pacjenci niemogący osiągnąć ustalonych dla nich celów leczenia). Około 17% pacjentów nie tolerowało leczenia statynami. Pacjentom podawano podskórne wstrzyknięcia dawki 284 mg inklisiranu lub placebo w dniu 1., w dniu 90., w dniu 270. i w dniu 450. Pacjentów objęto obserwacją do dnia 540.

Wpływ inklisiranu na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie został jeszcze określony.

W zbiorczej analizie badań III fazy inklisiran podawany podskórnie zmniejszał stężenie LDL-C o 50% do 55% już w dniu 90. (Rycina 1), a stan ten utrzymywał się podczas długotrwałego leczenia. Maksymalne zmniejszenie stężenia LDL-C uzyskiwano w dniu 150. po drugim podaniu leku. Niewielkie, ale statystycznie znamienne zwiększenie redukcji LDL-C do 65% wiązało się z mniejszym wyjściowym stężeniem LDL-C (w przybliżeniu <2 mmol/l [77 mg/dl]), większymi wyjściowymi stężeniami PCSK9 oraz większymi dawkami i większą intensywnością leczenia statyną.

Rycina 1 Średnia procentowa zmiana względem wyjściowego stężenia LDL-C u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią leczonych inklisiranem w porównaniu z placebo (analiza zbiorcza)



ASCVD i ekwiwalenty ryzyka ASCVD

Przeprowadzono dwa badania z udziałem pacjentów z ASCVD i ekwiwalentami ryzyka ASCVD (badania ORION-10 i ORION-11). Pacjenci przyjmowali maksymalną tolerowaną dawkę statyny z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów lub bez takich leków, na przykład z ezetymibem i wymagali dodatkowego zmniejszenia stężenia LDL-C. Ponieważ należy spodziewać się, że zmniejszenie stężenia LDL-C spowoduje poprawę wyników leczenia w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych, równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w każdym badaniu były: procentowa zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510. w porównaniu z placebo oraz procentowa zmiana stężenia LDL-C skorygowana z uwzględnieniem czasu od wartości wyjściowej po dniu 90 i do dnia 540. w celu oszacowania łącznego wpływu na stężenie LDL-C w czasie.

Badanie ORION-10 było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, 18-miesięcznym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, przeprowadzonym z udziałem 1 561 pacjentów z ASCVD.

Średni wiek pacjentów w chwili przystąpienia do badania wynosił 66 lat (zakres: 35 do 90 lat), 60% stanowiły osoby w wieku ≥ 65 lat, 31% stanowiły kobiety, 86% pacjentów było rasy białej, 13% pacjentów było rasy czarnej, 1% pacjentów stanowiły osoby rasy żółtej, 14% pacjentów było pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego. Średnie wyjściowe stężenie LDL C wyniosło 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Szesćdziesiąt dziewięć procent (69%) pacjentów przyjmowało statyny w leczeniu o dużej intensywności, 19% pacjentów przyjmowało statyny w ramach leczenia o średniej intensywności, 1% pacjentów przyjmował statyny z małą intensywnością leczenia, a 11% pacjentów nie przyjmowało statyn. Najczęściej podawanymi statynami była atorwastatyna i rozuwastatyna.

Inklisiran powodował znamiennej redukcję o 52% w odniesieniu do średniej procentowej zmiany stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510. w porównaniu z placebo (95% CI: -56%, -49%; $p < 0,0001$) (Tabela 2).

Inklisiran również powodował znaczącą redukcję o 54% w odniesieniu do procentowej zmiany stężenia LDL-C skorygowanej o czas, od wartości wyjściowych po dniu 90. i do dnia 540. w porównaniu z placebo (95% CI: -56%, -51%; $p < 0,0001$). Więcej wyników, patrz Tabela 2.

Tabela 2 Średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych i różnica względem placebo w parametrach lipidowych w dniu 510. w badaniu ORION-10

Grupa terapeutyczna	LDL-C	Cholesterol całkowity	Cholesterol nie-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Średnia wartość wyjściowa w mg/dl**	105	181	134	94	122
Dzień 510. (średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych)					
Placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
Inklisiran (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Różnica względem placebo (średnia LS) (95% CI)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*W dniu 540.; mediana procentowej zmiany wartości Lp(a)					
**Średnia wartość wyjściowa w nmol/l w przypadku Lp(a)					

W dniu 510. docelową wartość LDL-C wynoszącą $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) osiągnięto u 84% pacjentów z ASCVD leczonych inklisiranem w porównaniu z 18% pacjentów otrzymujących placebo.

Konsekwentne i statystycznie istotne ($p < 0,0001$) redukcje w odniesieniu do procentowej zmiany stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510. oraz skorygowanej o czas procentowej zmiany stężenia LDL-C od wartości wyjściowej po dniu 90. i do dnia 540. były obserwowane we wszystkich podgrupach niezależnie od wyjściowych danych demograficznych, wyjściowej charakterystyki choroby (w tym płci, wieku, wskaźnika masy ciała, rasy i wyjściowego stosowania statyn), chorób współistniejących i regionu geograficznego.

Badanie ORION-11 było międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, 18-miesięcznym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym ocenie poddano 1 617 pacjentów z ASCVD lub ekwiwalentami ryzyka ASCVD. Ponad 75% pacjentów otrzymywało statyny w ramach podstawowego leczenia o dużej intensywności, 87% pacjentów miało ASCVD, a u 13% występował ekwiwalent ryzyka ASCVD.

Średni wiek pacjentów w chwili przystąpienia do badania wynosił 65 lat (zakres: 20 do 88 lat), 55% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, 28% pacjentów stanowiły kobiety, 98% pacjentów było rasy białej, 1% pacjentów stanowiły osoby rasy czarnej, 1% pacjentów stanowiły osoby rasy żółtej i 1% pacjentów to osoby pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego. Średnie wyjściowe stężenie LDL-C wyniosło 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Siedemdziesiąt osiem procent (78%) pacjentów przyjmowało statyny w leczeniu o dużej intensywności, 16% przyjmowało statyny w leczeniu o średniej intensywności, 0,4% przyjmowało statyny w leczeniu o małej intensywności, a 5% pacjentów nie było leczonych statynami. Najczęściej podawanymi statynami była atorwastatyna i rozuwastatyna.

Inklisiran powodował znaczącą redukcję o 50% w odniesieniu do średniej procentowej zmiany stężenia LDL-C od wartości wyjściowych do dnia 510. w porównaniu z placebo (95% CI: -53%, -47%; $p < 0,0001$) (Tabela 3).

Inklisiran również powodował znaczącą redukcję o 49% w odniesieniu do procentowej zmiany stężenia LDL-C skorygowanej o czas od wartości wyjściowych po dniu 90. i do dnia 540. w porównaniu z placebo (95% CI: -52%, -47%; $p < 0,0001$). Więcej wyników, patrz Tabela 3.

Tabela 3 Średnia procentowa zmiana od wartości wyjściowych i różnica względem placebo w parametrach lipidowych w dniu 510. w badaniu ORION-11

Grupa terapeutyczna	LDL-C	Cholesterol całkowity	Cholesterol nie-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Średnia wartość wyjściowa w mg/dl**	105	185	136	96	107
Dzień 510. (średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych)					
Placebo (n=807)	4	2	2	1	0
Inklisiran (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Różnica względem placebo (średnia LS) (95% CI)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*W dniu 540.; mediana procentowej zmiany wartości Lp(a)					
**Średnia wartość wyjściowa w mmol/l w przypadku Lp(a)					

W dniu 510. docelową wartość LDL-C wynoszącą <1,8 mmol/l (70 mg/dl) osiągnięto u 82% pacjentów z ASCVD leczonych inklisiranem w porównaniu z 16% pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów z ekwiwalentem ryzyka ASCVD docelową wartość LDL-C wynoszącą <2,6 mmol/l (100 mg/dl) osiągnięto u 78% pacjentów leczonych inklisiranem w porównaniu z 31% pacjentów otrzymujących placebo.

Konsekwentną i statystycznie znamiennej ($p < 0,05$) procentową zmianę stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510. oraz skorygowaną o czas procentową zmianę stężenia LDL-C od wartości wyjściowej po dniu 90. i do dnia 540. obserwowano we wszystkich podgrupach niezależnie od wyjściowych danych demograficznych, wyjściowej charakterystyki choroby (w tym płci, wieku, wskaźnika masy ciała, rasy i wyjściowego stosowania statyn), chorób współistniejących i regionu geograficznego.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Badanie ORION-9 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, 18-miesięcznym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 482 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. *heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH). Wszyscy pacjenci przyjmowali maksymalne tolerowane dawki statyn z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów lub bez takich leków, na przykład z ezetymibem, i wymagali dodatkowego zmniejszenia stężenia LDL-C. Rozpoznanie HeFH ustalono na podstawie genotypowania lub w oparciu o kryteria kliniczne („pewne rozpoznanie FH” według kryteriów Simon Broome lub kryteriów WHO/Dutch Lipid Network).

Równoważnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: procentowa zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowych do dnia 510. w porównaniu z placebo i procentowa zmiana stężenia LDL-C skorygowana o czas, od wartości wyjściowych po dniu 90. i do dnia 540. w celu oszacowania łącznego wpływu na LDL-C w czasie. Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych należały: bezwzględna zmiana stężenia LDL-C od wartości wyjściowych do dnia 510., bezwzględna zmiana stężenia LDL-C skorygowana o czas od wartości wyjściowych po dniu 90. i do dnia 540. oraz procentowa zmiana od wartości wyjściowych do dnia 510. w stężeniu PCSK9, cholesterolu całkowitego, Apo-B i cholesterolu nie-HDL-C. Do dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych należały: indywidualna odpowiedź na leczenie inklisiranem oraz odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowite docelowe wartości lipidów określone dla ich poziomu ryzyka ASCVD.

Średni wiek pacjentów w chwili przystąpienia do badania wynosił 55 lat (zakres: 21 do 80 lat), 22% stanowiły osoby w wieku ≥ 65 lat, 53% stanowiły kobiety, 94% pacjentów było rasy białej, 3% pacjentów było rasy czarnej, 3% pacjentów stanowiły osoby rasy żółtej, a 3% pacjentów było pochodzenia hiszpańskiego lub latynoamerykańskiego. Średnie wyjściowe stężenie LDL-C wyniosło 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Siedemdziesiąt cztery procent (74%) pacjentów przyjmowało statyny w leczeniu o dużej intensywności, 15% pacjentów przyjmowało statyny w ramach leczenia o średniej

intensywności, a 10% pacjentów nie przyjmowało statyny. Pięćdziesiąt dwa procent (52%) pacjentów było leczonych ezetymibem. Najczęściej podawanymi statynami była atorwastatyna i rozuwastatyna.

Inklisiran powodował znamiennej redukcję o 48% w odniesieniu do średniej procentowej zmiany stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510. w porównaniu z placebo (95% CI: -54%, -42%; $p < 0,0001$) (Tabela 4).

Inklisiran również powodował znamiennej redukcję o 44% w odniesieniu do procentowej zmiany stężenia LDL-C skorygowanej o czas, od wartości wyjściowych po dniu 90. i do dnia 540. w porównaniu z placebo (95% CI: -48%, -40%; $p < 0,0001$). Więcej wyników, patrz Tabela 4.

Tabela 4 Średnia procentowa zmiana od wartości wyjściowych i różnica względem placebo dotycząca parametrów lipidowych w dniu 510. w badaniu ORION-9

Grupa terapeutyczna	LDL-C	Cholesterol całkowity	Cholesterol nie-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Średnia wartość wyjściowa w mg/dl**	153	231	180	124	121
Dzień 510. (średnia procentowa zmiana względem wartości wyjściowych)					
Placebo (n=240)	8	7	7	3	4
Inklisiran (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Różnica względem placebo (średnia LS) (95% CI)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
*W dniu 540.; mediana procentowej zmiany wartości Lp(a)					
**Średnia wartość wyjściowa w nmol/l w przypadku Lp(a)					

W dniu 510. docelową wartość LDL-C wynoszącą $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) osiągnięto u 52,5% pacjentów z ASCVD leczonych inklisiranem w porównaniu z 1,4% pacjentów z ASCVD otrzymujących placebo, natomiast w grupie pacjentów z ekwiwalentem ryzyka ASCVD docelową wartość LDL-C wynoszącą $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) osiągnięto u 66,9% pacjentów leczonych inklisiranem w porównaniu z 8,9% pacjentów otrzymujących placebo.

Konsekwentną i statystycznie znamiennej ($p < 0,05$) procentową zmianę stężenia LDL-C od wartości wyjściowej do dnia 510. oraz skorygowaną o czas procentową zmianę stężenia LDL-C od wartości wyjściowej po dniu 90. i do dnia 540. obserwowano we wszystkich podgrupach niezależnie od wyjściowych danych demograficznych, wyjściowej charakterystyki choroby (w tym płci, wieku, wskaźnika masy ciała, rasy i wyjściowego stosowania statyn), chorób współistniejących i regionu geograficznego.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań inklisiranu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po pojedynczym podaniu podskórnym AUC inklisiranu zwiększało się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 24 mg do 756 mg. Podczas zaleconego schematu podawania dawki 284 mg stężenie w osoczu osiągnęło wartość maksymalną po około 4 godzinach od podania dawki, przy średniej wartości C_{max} wynoszącej 509 ng/ml. Stężenia osiągały niewykrywalne wartości w ciągu 48 godzin od podania dawki. Średnia wielkość pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu na podstawie dawkowania ekstrapolowanego do nieskończoności wyniosła 7980 ng*h/ml. Parametry

farmakokinetyczne po wielokrotnym podskórnym podaniu inkalisiranu były podobne jak po podaniu pojedynczej dawki.

Dystrybucja

Inkalisiran wiąże się z białkami w 87% w warunkach *in vitro*, przy stężeniach leku w osoczu osiągniętych w warunkach klinicznych. Po pojedynczym podskórnym podaniu dawki 284 mg inkalisiranu zdrowym osobom dorosłym pozorna objętość dystrybucji wynosi około 500 litrów. Na podstawie danych nieklinicznych wykazano, że inkalisiran podlega dużemu wychytowi do wątroby i charakteryzuje się dużą selektywnością dla wątroby, będącej narządem docelowym dla zmniejszenia stężenia cholesterolu.

Metabolizm

Inkalisiran jest metabolizowany głównie przez nukleazy do krótszych nieaktywnych nukleotydów o różnej długości. Inkalisiran nie jest substratem dla transporterów często stosowanych leków i chociaż nie przeprowadzono badań w warunkach *in vitro*, nie należy oczekiwać, by inkalisiran był substratem dla enzymów cytochromu P450.

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji inkalisiranu wynosi około 9 godzin i nie dochodzi do kumulacji leku po wielokrotnym podaniu. Szesnaście procent (16%) inkalisiranu jest usuwane przez nerki.

Liniowość lub nielineowość

W badaniu klinicznym I fazy zwiększenie ekspozycji na inkalisiran będące w przybliżeniu proporcjonalne do dawki obserwowano po podaniu podskórnych dawek inkalisiranu z przedziału od 24 mg do 756 mg. Nie obserwowano kumulacji ani zmian zależnych od czasu po wielokrotnym podskórnym podaniu dawek inkalisiranu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym I fazy obserwowano rozbieżność pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi inkalisiranu a działaniami farmakodynamicznymi na LDL-C. Selektowne dostarczanie inkalisiranu do hepatocytów, gdzie następuje jego włączenie w indukowany RNA kompleks wyciszający (ang. *RNA-induced silencing complex*, RISC), powoduje długotrwałe działanie, wykraczające poza działanie przewidywane w oparciu o okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynoszący 9 godzin. Maksymalny wpływ na zmniejszenie stężenia LDL-C obserwowano po podaniu dawki 284 mg, przy czym większe dawki nie zwiększały działania leku.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Analiza danych farmakokinetycznych pochodzących z badania poświęconego zaburzeniom czynności nerek wykazała około 2,3-, 2,0 i 3,3-krotne zwiększenie C_{max} inkalisiranu oraz około 1,6, 1,8 i 2,3-krotne zwiększenie AUC inkalisiranu u pacjentów odpowiednio z łagodnymi (klirens kreatyniny [CrCL] od 60 ml/min do 89 ml/min), umiarkowanymi (CrCL od 30 ml/min do 59 ml/min) i ciężkimi (CrCL od 15 ml/min do 29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Pomimo większej przejściowej ekspozycji w osoczu występującej w ciągu 48 godzin zmniejszenie stężenia LDL-C było podobne we wszystkich grupach o różnej czynności nerek. Na podstawie modelowania farmakodynamiki populacyjnej stwierdzono brak zaleceń dostosowania dawki u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Ocena właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych i bezpieczeństwa stosowania wskazuje na brak konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano wpływu hemodializy na farmakokinetykę inkalisiranu.

Zważywszy, że inklisiran jest wydalany przez nerki, hemodializy nie należy wykonywać w ciągu co najmniej 72 godzin po podaniu dawki produktu leczniczego Leqvio.

Zaburzenia czynności wątroby

Analiza danych farmakokinetycznych pochodzących z badania poświęconego zaburzeniom czynności wątroby wykazała około 1,1- i 2,1-krotne zwiększenie C_{max} inklisiranu oraz około 1,3- i 2,0-krotne zwiększenie AUC inklisiranu odpowiednio u pacjentów z łagodnymi (klasy A w skali Child-Pugh) i umiarkowanymi (klasy B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Pomimo większej przejściowej ekspozycji na inklisiran w osoczu zmniejszenie stężenia LDL-C było podobne w grupach pacjentów otrzymujących inklisiran z prawidłową czynnością wątroby i z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wyjściowe stężenia PCSK9 były znacznie mniejsze, a zmniejszenie stężenia LDL-C było mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasy A i B według Child-Pugh). Produkt leczniczy Leqvio nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C według Child-Pugh).

Inne szczególne populacje pacjentów

Przeprowadzono analizę farmakodynamiki populacyjnej obejmującą dane pochodzące od 4 328 pacjentów. Nie stwierdzono by wiek, masa ciała, płeć, rasa i klirens kreatyniny miały istotny wpływ na farmakodynamikę inklisiranu. Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z powodu tych parametrów demograficznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych na szczurach i małpach największe stężenie bez obserwowanych działań niepożądanych (ang. *no observed adverse effect levels*, NOAEL) zostało określone na poziomie największej dawki podawanej podskórnie, która skutkowałą ekspozycją znacznie przekraczającą maksymalną ekspozycję u ludzi. Obserwacje mikroskopowe prowadzone w ramach badań toksykologicznych obejmowały wakuolizację w hepatocytach szczurów i makrofagach węzłów chłonnych małp oraz obecność ziarnistości granulocytów zasadochłonnych w hepatocytach małp oraz w nerkach szczurów i małp. Te obserwacje nie były związane ze zmianami w klinicznych parametrach laboratoryjnych i nie uważa się ich za działania niepożądane.

Inklisiran nie miał działania rakotwórczego u szczurów Sprague-Dawley lub u myszy TgRasH2, którym inklisiran podawano w dawkach wyraźnie większych niż dawki kliniczne.

Nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego ani klastogennego inklisiranu w szeregu testów obejmujących bakteryjny test mutagenności, badanie aberracji chromosomalnych *in vitro* w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz w teście mikrojądrowym szpiku kostnego szczurów *in vivo*.

Badania wpływu na reprodukcję przeprowadzone na szczurach i królikach nie ujawniły dowodów na szkodliwe działanie na płód spowodowane inklisiranem podawanym w największych dawkach, skutkujących ekspozycją znacznie przewyższającą maksymalną ekspozycję u ludzi.

Inklisiran nie miał wpływu na płodność lub zdolność reprodukcyjną samców szczura oraz samic szczura, którym podawano inklisiran w okresie poprzedzającym ciążę i podczas ciąży. Podane dawki wiązały się z AUC wielokrotnie przewyższającym ekspozycję u ludzi po podaniu dawek klinicznych.

Inklisiran był wykrywany w mleku karmiących szczurów; brak jednak dowodów na występowanie ogólnoustrojowego wchłaniania leku u nowonarodzonego potomstwa szczurów karmionego piersią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Stężony kwas fosforowy (w celu dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,5 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) wyposażonej w tłok z zatyczką (z gumy bromobutylowej pokrytej warstwą fluorotec), igłę i sztywną osłonę igły.

Opakowanie zawiera jedną ampułko-strzykawkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy Leqvio należy dokładnie obejrzeć przed podaniem. Roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego i nie powinien zawierać cząstek. Jeśli roztwór zawiera widoczne cząstki nie powinien być użyty.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1494/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

9 grudnia 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>