

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 284 mg Inclisiran in 1,5 ml Lösung.

Jeder Milliliter enthält Inclisiran-Natrium entsprechend 189 mg Inclisiran.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Die Lösung ist klar, farblos bis blassgelb und praktisch partikelfrei.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 284 mg Inclisiran als einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate.

Versäumte Dosen

Wenn eine geplante Dosis um weniger als 3 Monate versäumt wurde, sollte Inclisiran verabreicht und die Behandlung entsprechend dem ursprünglichen Plan für den Patienten fortgesetzt werden.

Wenn eine geplante Dosis um mehr als 3 Monate versäumt wurde, sollte mit einem neuen Behandlungsplan begonnen werden – Inclisiran ist zu Beginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate zu verabreichen.

Umstellung von monoklonalen Antikörpern gegen PCSK9

Inclisiran kann unmittelbar nach der letzten Verabreichung eines monoklonalen Antikörpers gegen PCSK9 gegeben werden. Um die LDL-C-Senkung aufrechtzuerhalten, wird empfohlen, Inclisiran innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Gabe eines monoklonalen Antikörpers gegen PCSK9 zu verabreichen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). Inclisiran sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit geringer, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Inclisiran bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Inclisiran sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Vorsichtsmaßnahmen im Fall einer Hämodialyse siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inclisiran bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Inclisiran ist zur subkutanen Injektion in das Abdomen bestimmt; alternative Injektionsstellen sind der Oberarm oder Oberschenkel. Die Injektionen sollten nicht in Bereichen mit aktiver Hauterkrankung oder Hautschäden wie Sonnenbrand, Ausschlag, Entzündung oder Hautinfektionen erfolgen.

Jede 284-mg-Dosis wird in einer einzelnen Fertigspritze verabreicht. Jede Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Inclisiran ist zur Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämodialyse

Die Wirkung einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Inclisiran wurde nicht untersucht. In Anbetracht dessen, dass Inclisiran renal eliminiert wird, sollte eine Hämodialyse frühestens 72 Stunden nach Anwendung von Inclisiran erfolgen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Inclisiran ist kein Substrat für gängige Wirkstofftransporter und, obwohl keine *In-vitro*-Studien durchgeführt wurden, ist nicht zu erwarten, dass es ein Substrat für Cytochrom P450 ist. Inclisiran ist kein Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-P450-Enzymen oder gängigen Wirkstofftransportern. Daher sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Inclisiran und anderen Arzneimitteln zu erwarten. Basierend auf den begrenzten verfügbaren Daten werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atorvastatin, Rosuvastatin oder anderen Statinen erwartet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Inclisiran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Inclisiran während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Inclisiran in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Inclisiran in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Inclisiran verzichtet werden soll/die Behandlung mit Inclisiran zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Inclisiran auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Leqvio hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die einzigen mit Inclisiran assoziierten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (8,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der Systemorganklasse und Häufigkeit in Tabelle 1 nach folgender Konvention dargestellt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen bei Patienten unter Inclisiran

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ¹	Häufig
¹ Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Nebenwirkungen an der Injektionsstelle traten in den pivotalen Studien bei 8,2 % der Patienten unter Inclisiran bzw. 1,8 % der Patienten unter Placebo auf. Der Anteil der Patienten, welche die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen an der Injektionsstelle abbrachen, betrug 0,2 % in der Inclisiran- und 0,0 % in der Placebogruppe. Alle Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt, vorübergehend und klangen ohne Folgeschäden ab. Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen an der Injektionsstelle bei Patienten unter Inclisiran waren Reaktionen an der Injektionsstelle (3,1 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (2,2 %), Erythem an der Injektionsstelle (1,6 %) und Ausschlag an der Injektionsstelle (0,7 %).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 1.833 Patienten, die in den pivotalen Studien mit Inclisiran behandelt wurden, waren 981 (54 %) ≥ 65 Jahre alt, während 239 (13 %) ≥ 75 Jahre alt waren. Insgesamt wurde kein Unterschied hinsichtlich der Sicherheit zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet.

Immunogenität

In den pivotalen Studien wurden 1.830 Patienten auf Anti-Drug-Antikörper getestet. Ein positives Testergebnis wurde für 1,8 % (33/1.830) der Patienten vor Behandlungsbeginn und 4,9 % (90/1.830) der Patienten während der 18-monatigen Behandlung mit Inclisiran bestätigt. Bei Patienten mit positivem Befund auf Inclisiran-Antikörper wurden keine klinisch relevanten Unterschiede im Hinblick auf die klinische Wirksamkeit, Sicherheit oder auf das pharmadynamische Profil von Inclisiran festgestellt.

Laborwerte

In den klinischen Phase-III-Studien wurden bei Patienten, die Inclisiran erhielten, häufigere Erhöhungen der hepatischen Transaminasen im Serum zwischen $> 1x$ des Upper limit of normal (ULN) und $\leq 3x$ ULN festgestellt (ALT: 19,7 % und AST: 17,2 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (ALT: 13,6 % und AST: 11,1 %). Diese Erhöhungen gingen nicht über die klinisch relevante Schwelle von einer Erhöhung um das 3-Fache der oberen Normgrenze hinaus, waren asymptomatisch und nicht mit Nebenwirkungen oder anderen Anzeichen einer Leberfunktionsstörung verbunden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei gesunden Probanden, die Inclisiran in Dosen erhielten, welche dem bis zu 3-Fachen der therapeutischen Dosis entsprachen, wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet. Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Inclisiran. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt und bei Bedarf sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX16

Wirkmechanismus

Inclisiran ist eine cholesterinsenkende doppelsträngige kleine interferierende Ribonucleinsäure (small interfering ribonucleic acid, siRNA), die am Sense-Strang mit triantennärem N-Acetylgalactosamin (GalNAc) konjugiert ist, um die Aufnahme in die Hepatozyten zu erleichtern. In den Hepatozyten nutzt Inclisiran den RNA-Interferenz-Mechanismus und steuert den katalytischen Abbau der mRNA für die Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9. Dies erhöht das Recycling und die Expression des LDL-C-Rezeptors auf der Oberfläche der Hepatozyten, wodurch vermehrt LDL-C aufgenommen wird und die LDL-C-Spiegel im Kreislauf absinken.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach einer einzelnen subkutanen Injektion von 284 mg Inclisiran war innerhalb von 14 Tagen nach Verabreichung eine LDL-C-Senkung feststellbar. Eine mittlere LDL-C-Senkung um 49 bis 51 % wurde 30 bis 60 Tage nach Verabreichung beobachtet. An Tag 180 waren die LDL-C-Spiegel immer noch um etwa 53 % erniedrigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

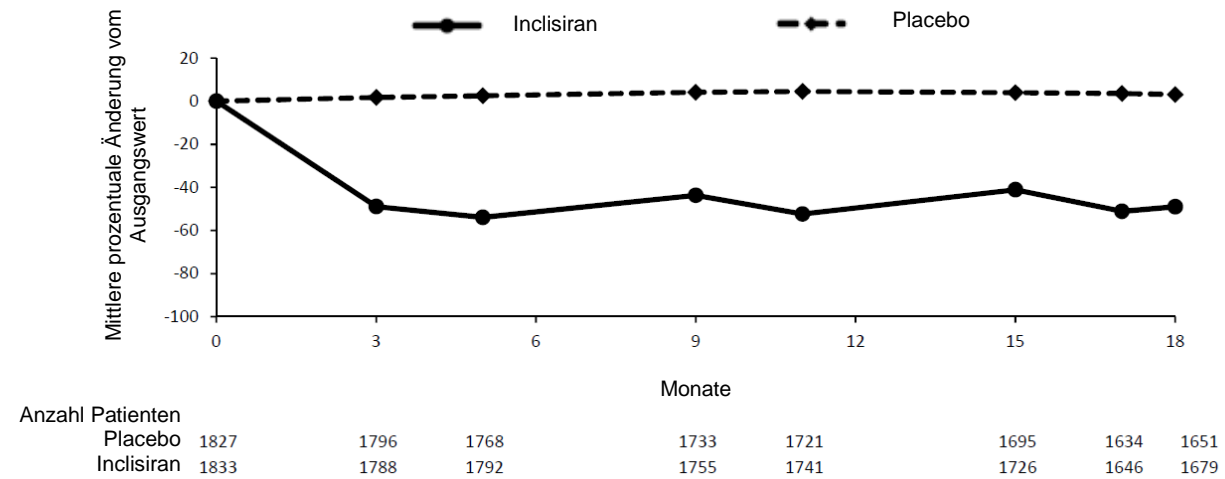
In klinischen Studien und einigen Publikationen ist die Dosis von 284 mg Inclisiran äquivalent zu und wird als 300 mg Inclisiran-Natriumsalz bezeichnet.

Die Wirksamkeit von Inclisiran wurde in drei Phase-III-Studien an Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) (koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit), ASCVD-Risikoäquivalenten (Diabetes mellitus Typ 2, familiäre Hypercholesterinämie oder 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von mindestens 20 % gemäß Framingham Risk Score oder einem äquivalenten Risikoscore) und/oder familiärer Hypercholesterinämie (FH) beurteilt. Die Patienten nahmen eine maximal tolerierte Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidmodifizierende Therapien ein und benötigten eine zusätzliche LDL-C-Senkung (Patienten, die ihre Behandlungsziele nicht erreichten). Etwa 17 % der Patienten waren statinintolerant. Die Patienten erhielten subkutane Injektionen von 284 mg Inclisiran oder Placebo an Tag 1, Tag 90, Tag 270 und Tag 450. Die Patientennachbeobachtung erfolgte bis Tag 540.

Die Wirkung von Inclisiran auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

In der gepoolten Analyse der Phase-III-Studien wurde mit subkutan verabreichtem Inclisiran bereits an Tag 90 eine LDL-C-Senkung um 50 % bis 55 % erreicht (Abbildung 1) und während der Langzeittherapie aufrechterhalten. Die maximale LDL-C-Senkung wurde nach einer zweiten Verabreichung an Tag 150 erreicht. Eine geringfügig jedoch statistisch signifikant gesteigerte LDL-C-Senkung bis zu 65 % war mit niedrigeren LDL-C-Ausgangswerten (etwa < 2 mmol/l [77 mg/dl]), höheren PCSK9-Ausgangswerten, höheren Statin-Dosen und höherer Statin-Intensität assoziiert.

Abbildung 1 Mittlere prozentuale Änderung vom LDL-C-Ausgangswert bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie unter Inclisiran im Vergleich zu Placebo (gepoolte Analyse)



ASCVD und ASCVD-Risikoäquivalente

An Patienten mit ASCVD und ASCVD-Risikoäquivalenten wurden zwei Studien (ORION-10 und ORION-11) durchgeführt. Die Patienten nahmen eine maximal tolerierte Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidmodifizierende Therapien wie Ezetimib ein und benötigten eine zusätzliche LDL-C-Senkung. Da bei einer LDL-C-Senkung verbesserte kardiovaskuläre Ergebnisse zu erwarten sind, waren die co-primären Endpunkte in beiden Studien die prozentuale LDL-C-Änderung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 im Vergleich zu Placebo und die zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Änderung zwischen Tag 90 und Tag 540, um den Effekt auf das LDL-C im Zeitverlauf umfassend abschätzen zu können.

ORION-10 war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 18-monatige Studie an 1.561 Patienten mit ASCVD.

Das mittlere Alter zu Beginn der Studie betrug 66 Jahre (Spanne: 35 bis 90 Jahre), 60 % waren ≥ 65 Jahre alt, 31 % waren weiblich, 86 % weißer, 13 % schwarzer, 1 % asiatischer und 14 % hispano- oder lateinamerikanischer Herkunft. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert war 2,7 mmol/l (105 mg/dl). 69 % erhielten eine hochintensive, 19 % eine mäßig intensive, 1 % eine niedrigintensive und 11 % keine Statintherapie. Die am häufigsten verabreichten Statine waren Atorvastatin und Rosuvastatin.

Inclisiran führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten mittleren prozentualen LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 um 52 % (95%-KI: 56 %, 49 %; $p < 0,0001$) (Tabelle 2).

Ebenso bewirkte Inclisiran im Vergleich zu Placebo eine signifikante zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 um 54 % (95%-KI: 56 %, 51 %; $p < 0,0001$). Weitere Ergebnisse siehe Tabelle 2.

Tabelle 2 Mittlere prozentuale Änderung der Lipidparameter vom Ausgangswert und Unterschied zu Placebo an Tag 510 in ORION-10

Behandlungsgruppe	LDL-C	Gesamtcholesterin	Non-HDL-C	ApoB	Lp(a)*
Mittlerer Ausgangswert in mg/dl**	105	181	134	94	122
Tag 510 (mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert)					
Placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
Inclisiran (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Unterschied zu Placebo (LS-Mittelwert) (95%-KI)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*An Tag 540; mediane prozentuale Änderung der Lp(a)-Werte					
**Mittlerer Ausgangswert in nmol/l für Lp(a)					

An Tag 510 wurde das LDL-C-Ziel von < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) von 84 % der ASCVD-Patienten unter Inclisiran und 18 % der Patienten unter Placebo erreicht.

Eine übereinstimmende und statistisch signifikante ($p < 0,0001$) prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 sowie eine zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 wurde über alle Subgruppen hinweg unabhängig von den demographischen Charakteristika und Erkrankungsmerkmalen zu Beginn der Studie (einschließlich Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, ethnischer Zugehörigkeit und Statingebrauch zu Beginn der Studie, Komorbiditäten und geographischen Regionen beobachtet.

ORION-11 war eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 18-monatige Studie, in der 1.617 Patienten mit ASCVD oder ASCVD-Risikoäquivalenten untersucht wurden. Mehr als 75 % der Patienten erhielten eine hochintensive Statin-Basistherapie, 87 % der Patienten hatten ASCVD und 13 % ASCVD-Risikoäquivalente.

Das mittlere Alter zu Beginn der Studie betrug 65 Jahre (Spanne: 20 bis 88 Jahre), 55 % waren ≥ 65 Jahre alt, 28 % waren weiblich, 98 % weißer, 1 % schwarzer, 1 % asiatischer und 1 % hispano- oder lateinamerikanischer Herkunft. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert war 2,7 mmol/l (105 mg/dl). 78 % erhielten eine hochintensive, 16 % eine mäßig intensive, 0,4 % eine niedrigintensive und 5 % keine Statintherapie. Die am häufigsten verabreichten Statine waren Atorvastatin und Rosuvastatin.

Inclisiran führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten mittleren prozentualen LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 um 50 % (95%-KI: -53 %, -47 %; $p < 0,0001$) (Tabelle 3).

Ebenso bewirkte Inclisiran im Vergleich zu Placebo eine signifikante zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 um 49 % (95%-KI: -52 %, -47 %; $p < 0,0001$). Weitere Ergebnisse siehe Tabelle 3.

Tabelle 3 Mittlere prozentuale Änderung der Lipidparameter vom Ausgangswert und Unterschied zu Placebo an Tag 510 in ORION-11

Behandlungsgruppe	LDL-C	Gesamtcholesterin	Non-HDL-C	ApoB	Lp(a)*
Mittlerer Ausgangswert in mg/dl**	105	185	136	96	107
Tag 510 (mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert)					
Placebo (n=807)	4	2	2	1	0
Inclisiran (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Unterschied zu Placebo (LS-Mittelwert) (95%-KI)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*An Tag 540; mediane prozentuale Änderung der Lp(a)-Werte **Mittlerer Ausgangswert in nmol/l für Lp(a)					

An Tag 510 wurde das LDL-C-Ziel von < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) von 82 % der ASCVD-Patienten unter Inclisiran und 16 % der Patienten unter Placebo erreicht. Von den Patienten mit ASCVD-Risikoäquivalent erreichten 78 % unter Inclisiran und 31 % unter Placebo das LDL-C-Ziel von < 2,6 mmol/l (100 mg/dl).

Eine übereinstimmende und statistisch signifikante ($p < 0,05$) prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 sowie eine zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 wurde über alle Subgruppen hinweg unabhängig von den demographischen Charakteristika und Erkrankungsmerkmalen zu Beginn der Studie (einschließlich Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, ethnischer Zugehörigkeit und Statingebrauch zu Beginn der Studie), Komorbiditäten und geographischen Regionen beobachtet.

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

ORION-9 war eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 18-monatige Studie an 482 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH). Alle Patienten nahmen maximal tolerierte Statin-Dosen mit oder ohne andere lipidmodifizierende Therapien wie Ezetimib ein und benötigten eine zusätzliche LDL-C-Senkung. Die HeFH-Diagnose erfolgte entweder mittels Genotypisierung oder klinischer Kriterien („definitive FH“ nach den Simon-Broome- oder WHO/Dutch-Lipid-Network-Kriterien).

Die co-primären Endpunkte waren die prozentuale LDL-C-Änderung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 im Vergleich zu Placebo und die zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Änderung zwischen Tag 90 und Tag 540, um den integrierten Effekt auf das LDL-C im Zeitverlauf abschätzen zu können. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die absolute LDL-C-Änderung zwischen Beginn der Studie und Tag 510, die zeitkorrigierte absolute LDL-C-Änderung zwischen Tag 90 und Tag 540 und die prozentuale Änderung von PCSK9, Gesamtcholesterin, ApoB und nonHDL-C zwischen Beginn der Studie und Tag 510. Zusätzliche sekundäre Endpunkte waren das individuelle Ansprechen auf Inclisiran und der Anteil der Patienten, welche globale Lipidziele gemäß ihrer ASCVD-Risikostufe erreichten.

Das mittlere Alter zu Beginn der Studie betrug 55 Jahre (Spanne: 21 bis 80 Jahre), 22 % waren ≥ 65 Jahre alt, 53 % waren weiblich, 94 % weißer, 3 % schwarzer, 3 % asiatischer und 3 % hispano- oder

lateinamerikanischer Herkunft. Der mittlere LDL-C-Ausgangswert war 4,0 mmol/l (153 mg/dl). 74 % erhielten eine hochintensive, 15 % eine mäßig intensive und 10 % keine Statintherapie. 52 % der Patienten wurden mit Ezetimib behandelt. Die am häufigsten verabreichten Statine waren Atorvastatin und Rosuvastatin.

Inclisiran führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten mittleren prozentualen LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 um 48 % (95%-KI: 54 %, 42 %; $p < 0,0001$) (Tabelle 4).

Ebenso bewirkte Inclisiran im Vergleich zu Placebo eine signifikante zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 um 44 % (95%-KI: 48 %, 40 %; $p < 0,0001$). Weitere Ergebnisse siehe Tabelle 4.

Tabelle 4 Mittlere prozentuale Änderung der Lipidparameter vom Ausgangswert und Unterschied zu Placebo an Tag 510 in ORION-9

Behandlungsgruppe	LDL-C	Gesamtcholesterin	Non-HDL-C	ApoB	Lp(a)*
Mittlerer Ausgangswert in mg/dl**	153	231	180	124	121
Tag 510 (mittlere prozentuale Änderung vom Ausgangswert)					
Placebo (n=240)	8	7	7	3	4
Inclisiran (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Unterschied zu Placebo (LS-Mittelwert) 95%-KI)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
*An Tag 540; mediane prozentuale Änderung der Lp(a)-Werte					
**Mittlerer Ausgangswert in nmol/l für Lp(a)					

An Tag 510 erreichten 52,5 % der ASCVD-Patienten unter Inclisiran ihr LDL-C-Ziel von $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) gegenüber 1,4 % der ASCVD-Patienten unter Placebo, während in der Gruppe mit ASCVD-Risikoäquivalenten 66,9 % der Patienten unter Inclisiran und 8,9 % der Patienten unter Placebo ihr LDL-C-Ziel von $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) erreichten.

Eine übereinstimmende und statistisch signifikante ($p < 0,05$) prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Beginn der Studie und Tag 510 sowie eine zeitkorrigierte prozentuale LDL-C-Senkung zwischen Tag 90 und Tag 540 wurde über alle Subgruppen hinweg unabhängig von den demographischen Charakteristika und Erkrankungsmerkmalen zu Beginn der Studie (einschließlich Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, ethnischer Zugehörigkeit und Statingebrauch zu Beginn der Studie), Komorbiditäten und geographischen Regionen beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Inclisiran eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von erhöhtem Cholesterin gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einmaliger subkutaner Verabreichung stieg die systemische Inclisiran-Exposition ungefähr dosisproportional über einen Bereich von 24 mg bis 756 mg an. Mit dem empfohlenen Dosisregime von 284 mg wurden die Spitzenkonzentrationen im Plasma etwa 4 Stunden nach Dosisgabe erreicht, wobei die mittlere C_{\max} 509 ng/ml betrug. Innerhalb von 48 Stunden nach Verabreichung sanken die Konzentrationen unter die Nachweisgrenze. Die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von der Dosisgabe extrapoliert bis unendlich betrug 7980 ng*h/ml. Die pharmakokinetischen Befunde nach wiederholter subkutaner Verabreichung von Inclisiran waren mit den Werten nach einmaliger Verabreichung vergleichbar.

Verteilung

Inclisiran liegt *in vitro* bei den relevanten klinischen Plasmakonzentrationen zu 87 % proteingebunden vor. Bei gesunden Erwachsenen beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen nach einer einzelnen subkutanen Dosis von 284 mg Inclisiran etwa 500 Liter. Basierend auf nicht-klinischen Daten wurde für Inclisiran eine hohe Aufnahme in und Selektivität für die Leber, das Zielorgan für die Cholesterinsenkung, nachgewiesen.

Biotransformation

Inclisiran wird vorwiegend durch Nukleasen zu kürzeren inaktiven Nukleotiden unterschiedlicher Länge metabolisiert. Inclisiran ist kein Substrat für gängige Wirkstofftransporter und, obwohl keine *In-vitro*-Studien durchgeführt wurden, ist nicht zu erwarten, dass es ein Substrat für Cytochrom P450 ist.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Inclisiran beträgt etwa 9 Stunden, und bei wiederholter Verabreichung kommt es zu keiner Akkumulation. Sechzehn Prozent (16 %) von Inclisiran werden über die Nieren ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

In der klinischen Phase-I-Studie wurde nach Verabreichung subkutaner Dosen von 24 mg bis 756 mg Inclisiran ein etwa dosisproportionaler Anstieg der Inclisiran-Exposition beobachtet. Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von Inclisiran wurden keine Akkumulation und keine zeitabhängigen Veränderungen festgestellt.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In der klinischen PhaseI-Studie wurde eine Trennung zwischen den pharmakokinetischen Parametern von Inclisiran und der pharmakodynamischen LDL-C-Wirkung festgestellt. Die selektive Aufnahme von Inclisiran in die Hepatozyten, wo es an den RNA-induced silencing complex (RISC) gebunden wird, führt zu einer langen Wirkdauer, die über die aufgrund der Halbwertszeit der Plasmaelimination von 9 Stunden erwartete Dauer hinausgeht. Die maximale LDL-C-senkende Wirkung wurde bei einer Dosis von 284 mg beobachtet; wobei höhere Dosen keine größeren Effekte hervorriefen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Eine pharmakokinetische Analyse der Daten einer speziellen Studie zu Nierenfunktionsstörungen ergab bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] von 60 ml/min bis 89 ml/min), mäßiger (Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] von 30 ml/min bis 59 ml/min) bzw. schwerer (Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] von 15 ml/min bis 29 ml/min) Nierenfunktionsstörung einen Anstieg der C_{max} von Inclisiran um das etwa 2,3-, 2,0- bzw. 3,3-Fache und einen Anstieg der AUC von Inclisiran um das etwa 1,6-, 1,8- bzw. 2,3-Fache im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Trotz der kurzfristig höheren Plasmaexpositionen über 48 Stunden war die LDL-C-Senkung in allen Nierenfunktionsgruppen vergleichbar. Basierend auf einer populationspharmakodynamischen Modellierung wird bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung empfohlen. Auf Grundlage der pharmakokinetischen, pharmakodynamischen und sicherheitsbezogenen Untersuchungen ist bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Die Wirkung einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Inclisiran wurde nicht untersucht. In Anbetracht dessen, dass Inclisiran über die Nieren eliminiert wird, sollte eine Hämodialyse frühestens 72 Stunden nach Anwendung von Leqvio erfolgen.

Leberfunktionsstörung

Eine pharmakokinetische Analyse der Daten einer speziellen Studie zu Leberfunktionsstörungen ergab bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bzw. mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung einen Anstieg der C_{max} von Inclisiran um das etwa 1,1- bzw. 2,1-Fache und einen Anstieg der AUC von Inclisiran um das etwa 1,3- bzw. 2,0-Fache im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion. Trotz der vorübergehend höheren Inclisiran-Expositionen im Plasma war die LDL-C-Senkung in den mit Inclisiran behandelten Patientengruppen mit normaler Leberfunktion und leichter Leberfunktionsstörung vergleichbar. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung waren die PCSK9-Ausgangswerte beträchtlich niedriger und die LDL-C-Senkung geringer als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Anwendung von Leqvio bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht.

Andere besondere Patientengruppen

Eine pharmakodynamische Populationsanalyse wurde anhand der Daten von 4.328 Patienten durchgeführt. Alter, Körpergewicht, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Kreatinin-Clearance zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakodynamik von Inclisiran. Für Patienten mit diesen demographischen Charakteristika werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Affen wurden die NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) als die höchsten subkutan verabreichten Dosen identifiziert, die zu Expositionen führten, die erheblich über der maximalen Exposition beim Menschen lagen. Mikroskopische Beobachtungen aus toxikologischen Studien erfassten die Vakuolation in Hepatozyten von Ratten und in Lymphknotenmakrophagen von Affen sowie das Vorhandensein von basophilen Granula in Hepatozyten von Affen und in Nieren von Ratten und Affen. Diese Beobachtungen waren nicht mit Veränderungen der klinischen Laborparameter verbunden und werden nicht als schädigend angesehen.

Inclisiran war bei Sprague-Dawley-Ratten oder TgRasH2-Mäusen in Dosen, welche ausreichend über den klinische Dosen lagen, nicht kanzerogen.

In einer Testserie mit bakteriellem Mutagenitätstest, Chromosomen-Aberrationstest *in vitro* an Lymphozyten im menschlichen peripheren Blut und Ratten-Knochenmark-Mikronukleustest *in vivo* zeigte Inclisiran kein mutagenes oder klastogenes Potenzial.

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf fetale Schädigungen durch Inclisiran in der höchsten verabreichten Dosis, welche zu Expositionen führte, die weit über der maximalen Exposition beim Menschen lagen.

Inclisiran beeinträchtigte weder die Fertilität noch die Reproduktionsleistung von männlichen Ratten und von weiblichen Ratten mit Inclisiran-Exposition vor und während der Trächtigkeit. Die Dosen waren mit systemischen Expositionen assoziiert, welche ein Vielfaches über der menschlichen Exposition unter klinischen Dosen lagen.

Inclisiran wurde in der Milch von säugenden Ratten gefunden; es liegen jedoch keine Hinweise für eine systemische Resorption bei gesäugten neugeborenen Ratten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Phosphorsäure 85 % (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glas Typ I) mit Kolbenstopfen (mit FluroTec beschichteter Bromobutyl-Kautschuk), Nadel und steifem Nadelschutz.

Packungsgröße mit einer Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Vor der Anwendung muss Leqvio visuell kontrolliert werden. Die Lösung muss klar, farblos bis blassgelb und praktisch partikelfrei sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie sichtbare Partikel enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1494/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09. Dezember 2020

10. STAND DER INFORMATION

12/2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.