KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LYPTİMZİA 284 mg/1,5 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Inklisiran 284 mg (1,5 ml'de 284 mg)

Her ml'si 189 mg inklisirana eşdeğer 200 mg inklisiran sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon)

Çözelti berraktır, renksiz ila soluk sarıdır ve esasen partikül içermez.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LYPTİMZİA, primer hiperkolesterolemisi olan (heterozigot ailesel ve ailesel olmayan) veya karma dislipidemisi olan yetişkinlerde diyete ek olarak aşağıdaki şekilde endikedir:

- tolere edilen maksimum statin dozu ile LDL-K hedeflerine ulaşamayan hastalarda bir statin veya statin ile diğer lipid düşürücü tedavilerle kombinasyon halinde ya da,
- tek başına veya diğer lipid düşürücü tedavilerle kombinasyonda statin intoleransı olan veya statinin kontrendike olduğu hastalarda

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz; başlangıçta, 3. ayda ve ardından her 6 ayda bir, tek bir subkutan enjeksiyon olarak uygulanan 284 mg inklisirandır.

Kaçırılan dozlar

Planlanan bir doz 3 aydan daha kısa bir süre önce unutulmuşsa, LYPTİMZİA uygulanmalı ve hastanın orijinal programına göre doz uygulamalarına devam edilmelidir.

Planlanan bir dozun unutulmasının üzerinden 3 aydan daha uzun bir süre geçmişse, yeni bir doz programı başlatılmalıdır – LYPTİMZİA başlangıçta, 3. ayda tekrar ve ardından her 6 ayda bir uygulanmalıdır.

Monoklonal antikor PCSK9 inhibitörlerinden tedavi geçişi

LYPTİMZİA, bir monoklonal antikor PCSK9 inhibitörünün son dozundan hemen sonra uygulanabilir. LDL-K'yi düşürmeyi sürdürmek için, LYPTİMZİA'nın bir monoklonal antikor PCSK9 inhibitörünün son dozundan sonraki 2 hafta içinde uygulanması önerilir.

Uygulama şekli:

Subkutan kullanım.

LYPTİMZİA, karın içine subkutan enjeksiyon içindir; alternatif enjeksiyon bölgeleri arasında üst kol veya uyluk yer alır. Aktif cilt hastalığı olan veya güneş yanığı, deri döküntüleri, iltihaplanma veya deri enfeksiyonları gibi yara alanlarına enjeksiyon yapılmamalıdır.

Her 284 mg'lık doz, kullanıma hazır tek bir enjektör kullanılarak uygulanır. Kullanıma hazır her bir enjektör yalnızca tek kullanımlıktır.

LYPTİMZİA, bir sağlık çalışanı tarafından uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan veya son dönem böbrek hastalığı olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda inklisiran ile sınırlı deneyim vardır. Inklisiran bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hemodiyaliz durumunda alınacak önlemler için bölüm 4.4'e bakınız.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh sınıf A) veya orta (Child-Pugh sınıf B) derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli (Child-Pugh sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2). LYPTİMZİA, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

LYPTİMZİA'nın 18 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı (65 yaş ve üstü) hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

LYPTİMZİA, etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hemodiyaliz

Hemodiyalizin inklisiran farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Inklisiranın renal yoldan atıldığı dikkate alınarak, LYPTİMZİA uygulamasından sonra en az 72 saat hemodiyaliz yapılmamalıdır.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün, doz başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani esasen "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Inklisiran, yaygın ilaç taşıyıcıları için bir substrat değildir ve *in vitro* çalışmalar yapılmamış olmasına rağmen sitokrom P450 için bir substrat olması beklenmemektedir. Inklisiran, sitokrom P450 enzimlerinin veya yaygın ilaç taşıyıcılarının bir inhibitörü veya indükleyicisi değildir. Bu nedenle LYPTİMZİA'nın diğer tıbbi ürünlerle klinik olarak önemli etkileşimlerinin olması beklenmemektedir. Mevcut sınırlı verilere dayanarak, atorvastatin, rosuvastatin veya diğer statinler ile klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim açısından özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim açısından pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar için özel bir öneri bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmaları fertilite üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

LYPTİMZİA için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (bkz. Bölüm 5.3)

Önleyici tedbir olarak gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Inklisiranın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, inklisiranın sütle atıldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Yenidoğanlar/ bebekler için risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da inklisiran tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Inklisiranın insan fertilitesi üzerindeki etkisine dair veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları fertilite üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LYPTİMZİA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeyde etkisi vardır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Inklisiran ile ilişkili tek advers reaksiyon, enjeksiyon bölgesindeki advers reaksiyonlardır (%8,2).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına göre sunulmuştur (Tablo 1). Sıklık kategorileri ise şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1 Inklisiran ile tedavi edilen hastalarda bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık kategorisi
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon bölgesinde advers reaksiyonlar[1]	Yaygın

[1] "Seçili advers reaksiyonların tanımı" bölümüne bakın

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Enjeksiyon bölgesinde advers reaksiyonlar

Pivotal çalışmalarda, inklisiran ve plasebo hastalarının sırasıyla %8,2 ve %1,8'inde enjeksiyon bölgesinde advers reaksiyonlar meydana gelmiştir. İki grupta enjeksiyon bölgesindeki advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların oranı sırasıyla %0,2 ve %0,0 olmuştur. Tüm bu advers reaksiyonlar hafif veya orta şiddette, geçici olmuş ve sekel bırakmadan düzelmiştir.

Inklisiran ile tedavi edilen hastalarda enjeksiyon bölgesinde en sık meydana gelen advers reaksiyonlar enjeksiyon yerinde reaksiyon (%3,1), enjeksiyon yerinde ağrı (%2,2), enjeksiyon yerinde eritem (%1,6) ve enjeksiyon yerinde döküntü (%0,7) olmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Yaşlılar

Pivotal çalışmalarda LYPTİMZİA ile tedavi edilen 1.833 hastadan 981'i (%54) 65 yaş ve üzerindeyken, 239'u (%13) 75 yaş ve üzerindedir. Bu hastalar ve daha genç hastalar arasında güvenlilik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir.

İmmünojenisite

Pivotal çalışmalarda 1.830 hasta anti-ilaç antikorları açısından test edilmiştir. Hastaların %1,8'inde (33/1.830) doz uygulamasından önce ve hastaların %4,9'unda (90/1.830) LYPTİMZİA ile 18 aylık tedavi süresince doğrulanmış pozitiflik tespit edilmiştir. Anti-inklisiran antikorları için pozitif test sonucu bulunan hastalarda LYPTİMZİA'nın klinik etkililiği, güvenliliği veya farmakodinamik profillerinde klinik olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir.

Laboratuvar değerleri

Faz III klinik çalışmalarda inklisiran kullanan hastaların (ALT: %19,7 ve AST: %17,2) plasebo kullanan hastalara göre (ALT: %13,6 ve AST: %11,1) serum hepatik transaminazlarında normalin üst sınırının (ULN) >1x ve ULN ≤3x arasında olan daha sık yükselmeler olmuştur. Bu yükselmeler klinik olarak anlamlı kabul edilen normalin üst sınırının 3 katı (3x ULN) eşiğini aşacak şekilde ilerlemedi, asemptomatikti ve advers reaksiyonlar veya karaciğer fonksiyon bozukluğunun diğer kanıtları ile ilişkili değildi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Terapötik dozun üç katına kadar dozlarda inklisiran alan sağlıklı gönüllülerde klinik olarak anlamlı advers reaksiyon gözlenmemiştir. LYPTİMZİA doz aşımı için spesifik bir tedavi mevcut değildir. Doz aşımı durumunda, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gerektiğinde destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lipid modifiye edici ajanlar, diğer lipid modifiye edici ajanlar

ATC kodu: C10AX16

Etki mekanizması

Inklisiran, hepatositler tarafından alımını kolaylaştırmak için sense zincirinde triantenar N-asetilgalaktozamin (GalNAc) ile konjuge edilmiş, kolesterol düşürücü, çift zincirli, bir küçük interferan ribonükleik asittir (siRNA). Inklisiran hepatositlerde RNA interferans mekanizmasını kullanır ve proprotein konvertaz subtilisin keksin tip 9 için mRNA'nın katalitik parçalanmasına neden olur. Bu durum, LDL-K reseptörlerinin geri dönüşümünü ve hepatosit hücre yüzeyinde ekspresyonunu artırır, bu da dolaşımdan LDL-K alımını artırır ve LDL-K seviyelerini düşürür.

Farmakodinamik etkiler

284 mg LYPTİMZİA'nın tek bir subkutan uygulamasını takiben, LDL-K düşüşü dozdan sonraki 14 gün içinde görülmüştür. Dozdan 30 ila 60 gün sonra LDL-K için ortalama %49-51 düşüş gözlenmiştir. 180. günde, LDL-K seviyeleri yaklaşık %53 oranında düşük seyretmeye devam etmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

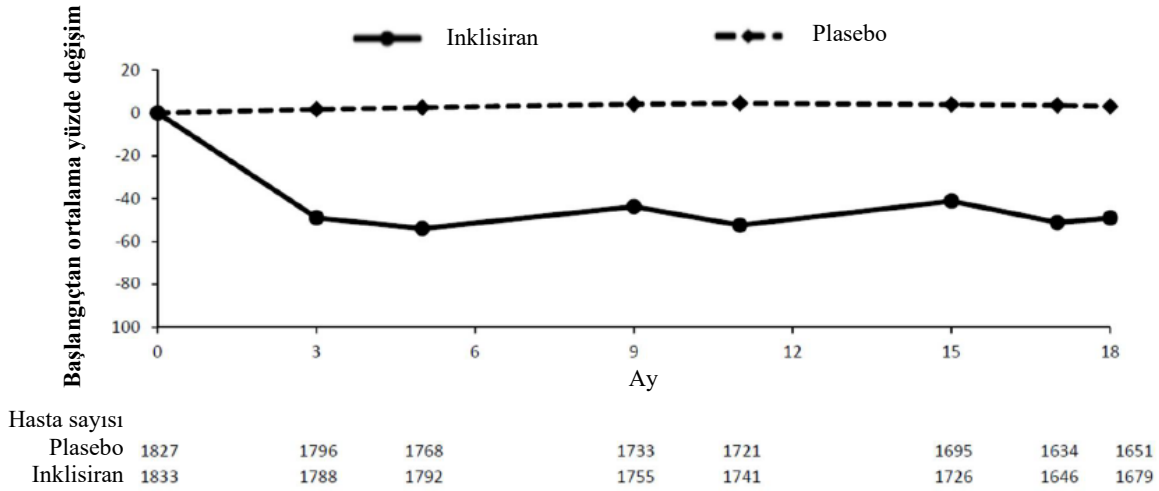
Klinik çalışmalarda ve bazı yayınlarda 284 mg inklisiran dozu, 300 mg inklisiran sodyum tuzuna eşdeğerdir ve refere edilir.

Inklisiranın etkililiği, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKVH) (koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık veya periferik arter hastalığı), ASKVH risk eşdeğerleri (tip 2 diyabet, ailesel hiperkolesterolemi veya Framingham Risk Skoru veya eşdeğeri ile değerlendirilen kardiyovasküler olaya ilişkin 10 yıllık riskin %20 veya daha fazla olması) ve/veya ailesel hiperkolesterolemisi (FH) olan hastalarda üç faz III çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar maksimum dozda tolere edilebilen statin tedavileri ile birlikte veya birlikte olmadan lipit düşürücü tedavi alan ve ilave LDL-K düşüşüne ihtiyaç duyuyordu (tedavi hedefine ulaşamayan hastalar). Hastaların yaklaşık %17'sinde statin intoleransı vardı. Hastalara 1. gün, 90. gün, 270. gün ve 450. günde 284 mg LYPTİMZİA veya plasebo subkutan enjeksiyon ile uygulanmıştır. Hastalar 540. güne kadar izlenmiştir.

Inklisiranın kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi henüz belirlenmemiştir.

Birleştirilmiş Faz III analizinde, subkutan uygulanan LYPTİMZİA, LDL-K'ü 90. gün kadar erken bir dönemde %50 ile %55 arasında düşürmüş (Şekil 1) olup bu etki uzun süreli tedavi sırasında devam etmiştir. Maksimal LDL-K azalması, ikinci bir uygulamayı takiben 150. günde elde edilmiştir. %65'e varan küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı daha fazla LDL-K azalmaları; daha düşük başlangıç LDL-K seviyeleri (yaklaşık <2 mmol/l [77 mg/dl]), daha yüksek başlangıç PCSK9 seviyeleri ve daha yüksek statin dozları ve statin yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir.

Şekil 1 **Plasebo ile karşılaştırıldığında LYPTİMZİA ile tedavi edilen primer hiperkolesterolemi ve karışık dislipidemi hastalarında başlangıç LDL-K'e göre ortalama yüzde değişim (birleştirilmiş analiz)**



ASKVH ve ASKVH risk eşdeğerleri

ASKVH ve ASKVH risk eşdeğeri olan hastalarda (ORION-10 ve ORION-11) iki çalışma yapılmıştır. Hastalar maksimum dozda tolere edilebilen statin tedavileri ile birlikte veya birlikte olmadan lipit düşürücü tedavi, ezetimib gibi, alan ve ilave LDL-K düşüşüne ihtiyaç duyuyordu. LDL-K'nın düşürülmesinin kardiyovasküler sonuçları iyileştirmesi beklendiğinden, her çalışmadaki ortak birincil sonlanım noktaları, plaseboya göre başlangıçtan 510. güne kadar LDL-K'daki değişim yüzdesi ve zaman içinde LDL-K'nın üzerindeki doğrulanmış etkiyi tahmin etmek için 90. günden 540. güne kadarki başlangıca göre LDL-K'daki zamana göre düzeltilmiş yüzde değişimi olmuştur.

ORION-10, ASKVH'li 1.561 hastada yürütülen çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü 18 aylık bir çalışmadır.

Başlangıçta ortalama yaş 66'dır (aralık: 35 ila 90 yaş), hastaların %60'ı ≥ 65 yaşında, %31'i kadın, %86'sı Beyaz, %13'ü Siyah, %1'i Asyalı ve %14'ü Hispanik veya Latin etnik kökenlidir. Ortalama başlangıç LDL-K'sı 2,7 mmol/l (105 mg/dl) olarak ölçülmüştür. Yüzde altmış dokuzu (%69) yüksek yoğunluklu statin, %19'u orta yoğunlukta statin, %1'i düşük yoğunluklu statin alıyordu ve %11'i statin kullanmıyordu. En sık uygulanan statinler atorvastatin ve rosuvastatindir.

LYPTİMZİA, LDL-K'daki ortalama yüzde değişimi, plaseboya kıyasla başlangıç değerinden 510. güne kadar %52 oranında önemli ölçüde azaltmıştır (%95 GA: -%56, -%49; p <0,0001) (Tablo 2).

LYPTİMZİA ayrıca LDL-K'daki zamana göre düzeltilmiş yüzde değişikliğini, plaseboya kıyasla 90. günden sonra başlangıca göre 540. güne kadar %54 oranında azaltmıştır (%95 GA: -%56, -%51; p <0,0001). Ek sonuçlar için Tablo 2'ye bakınız.

Tablo 2 ORION-10'da 510. günde başlangıca göre ortalama yüzde değişimi ve lipid parametrelerinde plasebodan fark

Tedavi grubu	LDL-K	Toplam kolesterol	HDL-K dışı	Apo-B	Lp (a)*
Ortalama başlangıç değeri mg/dl**	105	181	134	94	122
Gün 510 (başlangıca göre ortalama yüzde değişimi, %)					
Plasebo (n=780)	1	0	0	-2	4
LYPTİMZİA (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Plasebodan fark (LS ortalaması) (%95 GA)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)

* 540. günde; Lp (a) değerlerinde medyan yüzde değişimi

** Lp (a) için ortalama başlangıç değeri nmol/l cinsinden

Plasebo hastalarının %18'ine kıyasla ASKVH'ı olan LYPTİMZİA hastalarının %84'ü 510. günde <1,8 mmol/l (70 mg/dl) olan LDL-K hedefine ulaşmıştır.

Başlangıçtaki demografik özelliklerden, başlangıçtaki hastalık karakteristiklerinden (cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, ırk ve başlangıçta statin kullanımı dahil), komorbiditelerden ve coğrafi bölgelerden bağımsız olarak tüm gruplarda başlangıçtan 510. Güne kadarki LDL-K yüzde değişimde ve başlangıca göre 90. günden 540. güne kadar zamana göre düzeltilmiş LDL-K yüzde değişimde tutarlı ve istatistiksel olarak anlamlı (p <0,0001) düşüşler gözlenmiştir.

ORION-11, ASKVH veya ASKVH risk eşdeğeri olan 1.617 hastayı değerlendiren uluslararası, çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, 18 aylık bir çalışmadır. Hastaların %75'inden fazlası yüksek yoğunluklu statin tedavisi alıyordu ve %87'sinde ASKVH ve %13'ünde ASKVH risk eşdeğeri vardı.

Başlangıçta ortalama yaş 65'tir (aralık: 20 ila 88 yaş); hastaların %55'i > 65 yaş, %28'i kadın, %98'i Beyaz, %1'i Siyah, %1'i Asyalı ve %1'i Hispanik veya Latin etnik kökenlidir. Ortalama başlangıç LDL-K 2,7 mmol/l'dir (105 mg/dl). %78'i yüksek yoğunluklu statin, %16'sı orta yoğunluklu statin, %0,4'ü düşük yoğunluklu statin alıyordu ve %5'i statin kullanmıyordu. En sık uygulanan statinler atorvastatin ve rosuvastatindir.

LYPTİMZİA, LDL-K'daki ortalama yüzde değişikliği plaseboya kıyasla başlangıç değerinden 510. güne kadar %50 oranında önemli ölçüde azaltmıştır (%95 GA: -%53, -%47; p <0,0001) (Tablo 3).

LYPTİMZİA ayrıca LDL-K'daki zamana göre düzeltilmiş yüzde değişikliğini, plaseboya kıyasla başlangıca göre 90. günden sonra 540. güne kadar %49 oranında azaltmıştır (%95 GA: -%52, -%47; p <0,0001). Ek sonuçlar için Tablo 3'e bakınız.

Tablo 3 ORION-11'de 510. günde başlangıca göre ortalama yüzde değişim ve lipid parametrelerindeki plasebodan fark

Tedavi grubu	LDL-K	Toplam kolesterol	HDL-K dışı	Apo-B	Lp (a)*
Ortalama başlangıç değeri mg/dl**	105	185	136	96	107
Gün 510 (başlangıca göre ortalama yüzde değişimi)					
Plasebo (n=807)	4	2	2	1	0
LYPTİMZİA (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Plasebodan fark (LS ortalaması) (%95 GA)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)

* 540. günde; Lp (a) değerlerinde medyan yüzde değişimi

** Lp (a) için ortalama başlangıç değeri nmol/l cinsinden

510. günde, <1,8 mmol/l (70 mg/dl) olan LDL-K hedefine, plasebo hastalarının %16'sına kıyasla ASKVH'ı olan LYPTİMZİA hastalarının %82'si ulaşmıştır. ASKVH risk eşdeğeri olan hastalarda, plasebo hastalarının %31'ine kıyasla LYPTİMZİA hastalarının %78'i, <2,6 mmol/l (100 mg/dl) LDL-K hedefine ulaşmıştır.

Başlangıçtaki demografik özelliklerden, başlangıçtaki hastalık karakteristiklerinden (cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, ırk ve başlangıçta statin kullanımı dahil), komorbiditelerden ve coğrafi bölgelerden bağımsız olarak tüm gruplarda LDL-K yüzde değişiminde ve başlangıca göre 90. günden 540. güne kadarki zamana göre düzeltilmiş LDL-K yüzde değişiminde tutarlı ve istatistiksel olarak anlamlı (p <0,05) düşüşler gözlenmiştir.

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi

ORION-9, heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan (HeFH) 482 hastada yürütülen uluslararası, çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü 18 aylık bir çalışmadır. Tüm hastalar ezetimib gibi diğer lipid modifiye edici tedavilerle birlikte veya tek başına maksimum tolere edilen statin dozlarını alıyor ve ek LDL-K düşüşü gerekiyordu. HeFH tanısı genotipleme veya klinik kriterler (Simon Broome ya da WHO/Dutch Lipid Network kriterleri kullanılarak "kesin AH") ile konulmuştur.

Ortak birincil sonlanım noktaları; zamanla LDL-K üzerindeki doğrulanmış etkiyi tahmin etmek için plaseboya göre başlangıçtan 510. güne kadar LDL-K'daki değişim yüzdesi ve 90. günden 540. güne kadar LDL-K'daki zamana göre düzeltilmiş yüzde değişim olmuştur. Anahtar ikincil sonlanım noktaları, LDL-K'da başlangıçtan 510. güne kadarki mutlak değişim, 90. günden 540. güne kadarki LDL-K'da başlangıca kıyasla zamana göre düzeltilmiş mutlak değişim ve PCSK9, toplam kolesterol, Apo-B ve non-HDL-K'da başlangıçtan 510. güne kadarki yüzde değişimidir.

Ek ikincil sonlanım noktaları, LYPTİMZİA'ya bireysel yanıt verme ve ASKVH risk seviyeleri için global lipid hedeflerine ulaşan hastaların oranını içermektedir.

Başlangıçta ortalama yaş 55 olmuştur (aralık: 21 ila 80 yıl); %22'si >65 yaşında, %53'ü kadın, %94'ü Beyaz, %3'ü Siyah, %3'ü Asyalı ve %3'ü Hispanik veya Latin etnik kökenlidir. Ortalama başlangıç LDL-K'si 4.0 mmol/l'dir (153 mg/dl). Yüzde yetmiş dördü (%74) yüksek yoğunluklu statin, %15 orta yoğunlukta statin alıyordu ve %10'u statin kullanmıyordu. Hastaların yüzde elli ikisi (%52) ezetimib ile tedavi edilmiştir. En sık uygulanan statinler atorvastatin ve rosuvastatindir.

LYPTİMZİA, LDL-K'daki ortalama yüzde değişikliğini plaseboya kıyasla başlangıçtan 510. güne kadar %48 oranında önemli ölçüde azaltmıştır (%95 GA: -%54, -%42; p <0,0001) (Tablo 4).

LYPTİMZİA ayrıca LDL-K'daki zamana göre düzeltilmiş yüzde değişimi, plaseboya kıyasla 90. günden sonra başlangıca göre 540. güne kadar %44 oranında azaltmıştır (%95 GA: -%48, -%40; p <0,0001). Ek sonuçlar için Tablo 4'e bakınız.

Tablo 4 ORION-9'da 510. günde başlangıca göre ortalama yüzde değişimi ve lipid parametrelerindeki plasebodan fark

Tedavi grubu	**LDL-K**	**Toplam kolesterol**	**HDL-C dışı**	**Apo-B**	**Lp (a)***
Ortalama başlangıç değeri mg/dl**	153	231	180	124	121
Gün 510 (başlangıca göre ortalama yüzde değişimi, %)					
Plasebo (n=240)	8	7	7	3	4
LYPTİMZİA (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Plasebodan fark (LS ortalaması) (%95 GA)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)

* 540. günde; Lp (a) değerlerinde medyan yüzde değişimi

** Lp (a) için ortalama başlangıç değeri nmol/l cinsinden

510. günde, ASKVH olan plasebo hastalarının %1,4'üne kıyasla ASKVH olan LYPTİMZİA hastalarının %52,5'i LDL-K <1,8 mmol/l (70 mg/dl) hedefine ulaşırken, ASKVH risk eşdeğerleri olan grupta, plasebo hastalarının %8,9'una kıyasla LYPTİMZİA hastalarının %66,9'u LDL-K <2,6 mmol/l (100 mg/dl) hedefine ulaşmıştır.

Başlangıçtaki demografik özelliklerden, başlangıçtaki hastalık karakteristiklerinden (cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, ırk ve başlangıçta statin kullanımı dahil), komorbiditelerden ve coğrafi bölgelerden bağımsız olarak tüm gruplarda başlangıçtan 510. güne kadar LDL-K'da tutarlı ve istatistiksel olarak anlamlı (p <0,05) yüzde değişim ve başlangıca kıyasla 90. günden 540. güne kadar LDL-K'da tutarlı ve istatistiksel olarak anlamlı zamana göre düzeltilmiş yüzde değişim (p <0,05) gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, yüksek kolesterol tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda LYPTİMZİA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Tek bir subkutan uygulamayı takiben, inklisirana sistemik maruziyet, yaklaşık olarak dozla orantılı bir şekilde 24 mg ila 756 mg aralığında artmıştır. Önerilen 284 mg doz rejiminde, plazma konsantrasyonları dozdan yaklaşık 4 saat sonra pik seviyesine ulaşmıştır ve ortalama C_{maks} 509 ng/ml olmuştur. Konsantrasyonlar, dozun uygulanmasından sonraki 48 saat içinde saptanamayan seviyelere ulaşmıştır. Doz uygulamasından sonra sonsuz zamana ekstrapole edilen plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki ortalama alan 7980 ng*saat/ml olmuştur. Inklisiranın çoklu subkutan uygulamalarını takiben farmakokinetik bulgular, tek doz uygulamaya benzer olmuştur.

Dağılım:

Inklisiran, ilgili klinik plazma konsantrasyonlarında *in vitro* olarak %87 oranında proteine bağlanmıştır. Sağlıklı erişkinlerde tek bir deri altı 284 mg inklisiran dozunu takiben, dağılım hacmi yaklaşık 500 litredir. Klinik dışı verilere göre, inklisiranın kolesterol düşürmede hedef organ olan karaciğerden yüksek alımının olduğu ve bu organ için seçiciliğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

Inklisiran temel olarak nükleazlar tarafından değişen uzunluktaki daha kısa inaktif nükleotidlere metabolize edilir. Inklisiran, yaygın ilaç taşıyıcıları için bir substrat değildir ve *in vitro* çalışmalar yapılmış olmamasına rağmen sitokrom P450 için bir substrat olması beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Inklisiranın terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 9 saattir ve çoklu dozlarda birikme olmaz. Inklisiranın %16'sı böbrekten atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Faz I klinik çalışmada, inklisiranın 24 mg ila 756 mg arasında değişen subkutan dozlarının uygulanmasından sonra inklisiran maruziyetinde yaklaşık olarak dozla orantılı bir artış gözlenmiştir. Inklisiranın çoklu subkutan dozlarından sonra hiçbir birikim ve zamana bağlı değişiklik gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Böbrek yetmezliği:

Özel bir böbrek yetmezliği çalışmasından elde edilen verilerin farmakokinetik analizi, hafif (kreatinin klerensi [CrCL] 60 ml/dk ila 89 ml/dk), orta (CrCL 30 ml/dk ila 59 ml/dk) ve şiddetli (CrCL 15 ml/dk ila 29 ml/dk) böbrek bozukluğu hastalarında, normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre sırasıyla inklisiran C_{maks}'ta yaklaşık 2,3, 2,0 ve 3,3 kat artış ve inklisiran EAA değerinde yaklaşık 1,6, 1,8 ve 2,3 kat artış bildirmiştir. 48 saat boyunca daha yüksek geçici plazma maruziyetlerine rağmen, LDL-K'da azalma tüm böbrek fonksiyon gruplarında benzer olmuştur. Popülasyon farmakodinamik modellemesine dayalı olarak, son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda doz ayarlaması önerilmez. Farmakokinetik, farmakodinamik ve güvenlilik değerlendirmelerine göre, hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Hemodiyalizin inklisiran farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Inklisiranın renal yoldan atıldığı düşünülürse LYPTİMZİA dozundan sonra en az 72 saat hemodiyaliz yapılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Özel bir karaciğer yetmezliği çalışmasından elde edilen verilerin farmakokinetik analizi, normal karaciğer fonksiyonu olan hastalara kıyasla hafif (Child-Pugh sınıf A) ve orta (Child-Pugh sınıf B) şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda inklisiran C_{maks}'ta yaklaşık 1,1 ve 2,1 kat artış ve inklisiran EAA'da yaklaşık 1,3 ve 2,0 kat artış bildirmiştir. Daha yüksek geçici inklisiran plazma maruziyetlerine rağmen, LDL-K'daki azalmalar, normal karaciğer fonksiyonu ve hafif karaciğer yetmezliği olan inklisiran uygulanan hasta grupları arasında benzer olmuştur. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç PCSK9 seviyeleri belirgin şekilde daha düşük ve LDL-K'da azalma, normal karaciğer fonksiyonu olan hastalarda gözlenenden daha az olmuştur. Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A ve B) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. LYPTİMZİA, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda çalışılmamıştır.

Diğer özel popülasyonlar

4.328 hastadan elde edilen veriler üzerinde bir popülasyon farmakodinamik analizi gerçekleştirilmiştir. Yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, ırk ve kreatinin klirensi, inklisiran farmakodinamiğini önemli ölçüde etkilememiştir. Bu demografik özelliklere sahip hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

Faz I klinik çalışmada, inklisiran farmakokinetik parametreleri ile LDL-K farmakodinamik etkileri arasında bir ayrışma gözlenmiştir. Inklisiranın, RNA ile indüklenen sessizleştirici komplekse (RISC) bağlandığı hepatositlere seçici olarak uygulanması, 9 saatlik plazma eliminasyon yarı ömrü baz alındığında, beklenenin ötesinde daha uzun bir etki süresi ile sonuçlanır. LDL-K'yı düşürmede maksimum etkiler 284 mg'lık bir dozla gözlenmiştir ve daha yüksek dozlar daha fazla etki üretmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda ve maymunlarda yürütülen tekrarlı doz toksikoloji çalışmalarında, yan etki gözlenmeyen seviyeler (NOAEL), maksimum insan maruziyetini önemli ölçüde aşan

maruziyetlere neden olan subkutan olarak uygulanan en yüksek dozlar olarak tanımlanmıştır. Toksikoloji çalışmalarından elde edilen mikroskobik gözlemler, sıçanların hepatositlerinde ve maymunların lenf düğümü makrofajlarında vakuolasyonu ve maymunların hepatositlerinde ve sıçanların ve maymunların böbreklerinde bazofilik granüllerin varlığını içermiştir. Bu gözlemler, klinik laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerle ilişkili değildir ve olumsuz olarak kabul edilmez.

Inklisiran, Sprague-Dawley sıçanlarında veya TgRasH2 farelerinde inklisiranın klinik dozlarından yeterince fazla dozlarda uygulanmasında karsinojenik etki göstermemiştir.

Bakteriyel mutajenisitenin değerlendirildiği, insan periferal kan lenfositlerinde *in vitro* kromozomal aberasyon deneyi ve *in vivo* sıçan kemik iliği mikronükleus deneyi dahil olmak üzere bir dizi testte inklisiran mutajenik veya klastojenik potansiyel sergilememiştir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmaları, maksimum insan maruziyetini önemli ölçüde aşan en yüksek dozlarda, fetüste inklisirana bağı bir zarar oluştuğuna dair hiçbir kanıt bulunmamıştır.

Inklisiran, gebelikten önce ve gebelik sırasında inklisirana maruz kalan erkek ve dişi sıçanların fertilitesini veya üreme performansını etkilememiştir. Dozlar, klinik dozlardaki insan maruziyetinden birçok kez daha fazla sistemik maruziyetlerle ilişkilendirilmiştir.

Inklisiran emziren sıçanların sütünde gözlemlenmiştir; bununla birlikte, emziren sıçanlarda sistemik absorpsiyon kanıtı yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Konsantre fosforik asit (pH ayarlaması için)

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İğne ve sert iğne korumalı piston tıpalı (bromobütil, florotek kaplı kauçuk) kullanıma hazır enjektör içinde (Tip I cam) 1,5 ml çözelti.

Bir adet kullanıma hazır enjektörlük ambalaj boyutu.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ilkelerine uygun olarak imha edilmelidir.

LYPTİMZİA, uygulamadan önce görsel olarak incelenmelidir. Çözelti berrak, renksiz ila soluk sarı olmalı ve esasen partikül içermemelidir. Çözelti görünür partikül madde içeriyorsa, çözelti kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Limited Şirketi

Barbaros Mahallesi, Mor Sümbül Sokak

Nidakule, No:7/3f, İç Kapı No:27

Ataşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/242

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

02.08.2024

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ