

PRESSITEADE

Euroopa Ravimiamet andis müügiloo ravimile LEQVIO® (inklisiraan), mis on esimene kaks korda aastas annustatav siRNA klassi kuuluv ravim kolesteroolitaseme langetamiseks^{*1,2}

- *Leqvio (inklisiraan) on esimene ja ainus Euroopa Liidus müügiloo saanud LDL-kolesterooli (LDL-C) vähendav lühike interfereeriv ribonukleiinhape (siRNA)^{1,2}.*
- *Euroopas põhjustavad südame- ja veresoonekonna haigused igal aastal 3,9 miljonit surmajuhtu ning 80% kõrge riskiga patsientidest ei saavuta ravijuhendis soovitatud LDL-C eesmärkväärtust hoolimata statiinide laialdasest kasutamisest³⁻⁶.*
- *Leqvio (inklisiraan) müügiluba põhineb kliinilise uuringuprogrammi ORION tulemustel, milles ilmnes efektiivne ja püsiv kuni 52% suurune LDL-C taseme langus patsientidel, kellel on kõrge LDL-C tase vaatamata eelnevale maksimaalses talutavas annuses statiinravile^{1,7,8}.*

Euroopa Komisjon andis 9. detsembril 2020 müügiloo ravimile Leqvio (inklisiraan) hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemia raviks täiskasvanutel. Heakskiit põhineb kliinilise uuringuprogrammi ORION tulemustel, kus Leqvio (inklisiraan) näitas efektiivset ja püsivat kuni 52% suurust LDL-C taseme langust patsientidel, kellel oli kõrge LDL-C tase vaatamata eelnevale maksimaalses talutavas annuses statiinravile^{1,7,8}. Leqvio (inklisiraan) manustatakse 2 korda aastas*, mis võib toetada pikaajalise ravisoostumuse paranemist^{2,7,8}.

Leqvio (inklisiraan) on oma klassi esimene siRNA, mis tagab tõhusa ja püsiva LDL-C languse patsientidel, kellel on ateroskleroosiline südame- ja veresoonekonna haigus (ASVH), ASVH-ga samaväärne riskiseisund või heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia (HeFH), mis on põhilised südamelihase infarkti ja insuldi riskifaktorid^{2,7,8}.

Ateroskleroosiline südame- ja veresoonekonna haigus (ASVH)

Ateroskleroos tähendab aja jooksul toimuvat lipiidide, peamiselt LDL-C, kuhjumist arterite seinas. Ateroskleroosilise naastu rebendi tagajärjel võib tekkida ateroskleroosiline kardiovaskulaarne sündmus nagu südamelihase infarkt või insult^{9,10}. Südamelihase infarkt ja insult moodustavad 85% kõigist



kardiovaskulaarsetest surmadest¹¹. ASVH on kõige sagedasem surma põhjus Euroopa Liidus³.

Leqvio (inklisiraan)

Leqvio (inklisiraan) on näidustatud esmase hüperkolesteroleemia (heterosügootne perekondlik ja mitteperekondlik) või segatüüpi düslipideemia raviks täiskasvanutele koos dieediga:

- kombinatsioonis statiini või statiini ja teiste lipiidisisaldust vähendavate ravimitega patsientidel, kellel statiini maksimaalse talutava annusega ei saavutata LDL-kolesterooli eesmärgväärtust, või
- üksikravimina või kombinatsioonis teiste lipiidisisaldust vähendavate ravimitega patsientidel, kes ei talu ravi statiinidega või kellele statiinid on vastunäidustatud^{1,2}.

ORION uuringuprogramm

Inklisiraani efektiivsust hinnati kolmes topeltpimesas III faasi randomiseeritud kontrolluuringus ORION-9, -10, ja -11 3714 patsiendil, kellel oli aterosklerootiline südame- ja veresoonkonna haigus, (südame isheemiatõbi, tserebrovaskulaarne haigus või perifeersetes arterites haigus), ASVH-ga samaväärsed riskiseisundid (2. tüüpi suhkurtõbi, perekondlik hüperkolesteroleemia või kardiovaskulaarse sündmuse tekkerisk 10 aasta jooksul 20% või enam Framinghami riskiskoori või samaväärse näitaja alusel) ja/või perekondlik hüperkolesteroleemia. Patsiendid võtsid maksimaalses talutavas annuses statiini koos muu lipiidisisaldust muutva raviga või ilma ning vajasis täiendavat LDL-C sisalduse vähendamist (patsiendid ei olnud saavutanud ravieesmärke). Patsientidele süstiti subkutaanselt 284 mg inklisiraani või platseebot, 1., 90., 270. ja 450. päeval, kusjuures mõlemad olid lisatud uuritavate standardravile. Patsiente jälgiti kuni 540. päevani. III faasi liitanalüüsi põhjal vähenes subkutaanselt manustatud inklisiraani toimet LDL-C sisaldus 50...55% juba 90. päeval, mis püsis pikaajalise ravi käigus ($p < 0,0001$)^{2,7,8}.

III faasi uuringutes oli inklisiraan hästi talutav. Raporteeritud kõrvaltoimetest esines kõige sagedamini ($\geq 3\%$ -l inklisiraaniga ravitud patsientidest ja sagedamini kui platseeborühmas) süstekoha reaktsioone, liigesevalu, kuseteede infektsioone, kõhulahtisust, bronhiiti, valu jäsemetes ja hingeldust. Nende seas esines kõige sagedamini süstekoha reaktsioone. Need olid üldiselt kerged ning mitte ükski neist ei olnud raskekujuline ega püsiv^{2,7,8}.

Leqvio (inklisiraan) on esimene ja ainus siRNA, mis vähendab LDL-C taset ning võib aidata pikendada südame- ja veresoonkonna haigusega patsientide elulemust¹². Leqvio (inklisiraan) manustatakse kahe annusena aastas* ning see tagab efektiivse ja püsiva LDL-C taseme languse lisaks statiinidele^{2,7,8}. Erinevalt teistest ravimitest takistab Leqvio (inklisiraan) valgu tootmist maksas, soodustades LDL-C sisenemist maksarakkudesse ja eemaldamist vereringest². Leqvio (inklisiraan) annustab tervishoiutöötaja ühe subkutaanse süstena ravi



alguses, uuesti 3 kuu möödudes ja pärast seda iga 6 kuu järel². Kolmes kliinilises uuringus nähti Leqvio (inklisiraan) patsientidel püsivat LDL-C taseme langust kuni 52%^{7,8}.

**Ravimit annustatakse ühe subkutaanse süstena ravi alguses, uuesti 3 kuu möödudes ja pärast seda iga 6 kuu järel.*

Viited:

1. Euroopa Ravimiamet. Leqvio (inklisiraan) Kättesaadav: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio>. Kasutatud: veebruar 2021.
2. Leqvio (inklisiraan). Ravimi omaduste kokkuvõte. Jaanuar 2021 Kättesaadav: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_et.pdf. Kasutatud: veebruar 2021.
3. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. Kättesaadav: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017> Kasutatud: veebruar 2021
4. Bruckert E, Parhofer KG, Gonzalez-Juanatey JR, et al. Proportion of High-Risk/Very High-Risk Patients in Europe with Low-Density Lipoprotein Cholesterol at Target According to European Guidelines: A Systematic Review. *Adv Ther.* 2020;37(5):1724–1736.
5. Lansberg P, Lee A, Lee ZV, et al. Nonadherence to statins: individualized intervention strategies outside the pill box. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:91–102.
6. Wong ND, Young D, Zhao Y, et al. Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2012. *J Clin Lipidol.* 2016;10(5):1109–1118.
7. Raal F, Kallend D, Ray K, et al. Inclisiran for Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520–1530.
8. Ray K, Wright R, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507–1519.
9. Mayo Clinic. Arteriosclerosis / atherosclerosis. Kättesaadav: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/arteriosclerosis-atherosclerosis/symptoms-causes/syc-20350569>. Kasutatud: veebruar 2021.
10. Goldstein J, Brown M. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell.* 2015;161(1):161–172.
11. Maailma Terviseorganisatsioon. Cardiovascular diseases (CVDs). Kättesaadav: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Kasutatud: veebruar 2021.
12. Stoeckenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol.* 2018;14(6):433–442.

Tähelepanu! Enne ravimi väljakirjutamist tutvuge täieliku ravimi omaduste kokkuvõttega.

Leqvio (inklisiraan) 284 mg süstelahus süstlis. **Näidustus:** Leqvio on näidustatud esmase hüperkolesteroleemia (heterosügootne perekondlik ja mitteperekondlik) või segatüüpi düslipideemia raviks täiskasvanutele koos dieediga:

- kombinatsioonis statiini või statiini ja teiste lipiidisisaldust vähendavate ravimitega patsientidel, kellel statiini maksimaalse talutava annusega ei saavutata LDL-kolesterooli eesmärkväärtust, või

- üksikravimina või kombinatsioonis teiste lipiidisaldust vähendavate ravimitega patsientidel, kes ei talu ravi statiinidega või kellele statiinid on vastunäidustatud.

Annustamine: Soovitav annus on 284 mg inkliiraani, manustatuna ühe subkutaanse süstena ravi alguses, uuesti 3 kuu möödudes ja pärast seda iga 6 kuu järel. Vahelejäädud annused: Kui plaanilise annuse manustamine hilineb vähem kui 3 kuud, tuleb manustada inkliiraani annus ja seejärel jätkata ravimi manustamist vastavalt patsiendi algele raviskeemile. Kui plaanilise annuse manustamine hilineb rohkem kui 3 kuud, tuleb manustamisskeemiga uuesti alustada ning manustada inkliiraani annuse kohe, seejärel 3 kuu möödudes ja pärast seda iga 6 kuu tagant. Ravivahetus – üleminek monoklonaalse antikeha PCSK9 inhibiitoritelt: Inkliiraani manustamist võib alustada kohe pärast monoklonaalse antikeha PCSK9 inhibiitori viimast annust. LDL-kolesterooli (LDL-C) languse säilitamiseks on soovitatav inkliiraani annus manustada 2 nädala jooksul pärast monoklonaalse antikeha PCSK9 inhibiitori viimast annust. Patsientide erirühmad. Eakad (≥65-aastased):

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Maksakahjustus. Kerge (Child-Pugh' klass A) või mõõduka (Child-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Raske maksakahjustusega patsientidel peab inkliiraani kasutama ettevaatusega. Neerukahjustus. Kerge, mõõduka või raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel on inkliiraani kasutamise kogemus piiratud. Nendel patsientidel peab inkliiraani kasutama ettevaatusega. Hemodialüüsi korral rakendatavad ettevaatusabinõud – vt lõik 4.4 ravimi omaduste kokkuvõttest. Lapsed. Inkliiraani ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. **Manustamisviis:** Subkutaanne. Inkliiraan on ette nähtud süstimiseks alakõhu naha alla; teised võimalikud süstekohad on õlavarre või reiepiirkond. Ravimit ei tohi süstida aktiivsest nahahaigusest haaratud või nahakahjustuse (päikesepõletus, nahalööbed, põletik või nahainfektsioonid) piirkonda. Iga 284 mg annus manustatakse ühest süstlist. Iga süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Inkliiraani peab manustama tervishoiutöötaja.

Vastunäidustused: Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel: Hemodialüüs. Hemodialüüsi mõju inkliiraani farmakokineetikale ei ole uuritud. Võttes arvesse seda, et inkliiraan eritub neerude kaudu, ei tohi hemodialüüsi teostada vähemalt 72 tundi pärast inkliiraani manustamist. Naatriumisisaldus. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Koostoimed: Inkliiraan ei ole tavaliste ravimitransporterite substraat ja, kuigi *in vitro* katsed puuduvad, ei ole see eeldatavasti tsütokroom P450 substraat. Inkliiraan ei ole tsütokroom P450 ensüümide või tavaliste ravimitransporterite inhibiitor ega indutseerija. Seetõttu ei ole inkliiraani kasutamisel oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste ravimitega. Olemasolevate piiratud andmete põhjal ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid atorvastatiini, rosuvastatiini või teiste statiinidega oodata. **Fertiilsus, rasedus ja imetamine:**

Rasedus. Inkliiraani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Ettevaatusena on parem vältida inkliiraani kasutamist raseduse ajal. Imetamine. Ei ole teada, kas inkliiraan eritub rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et inkliiraan eritub piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või inkliiraani ravi katkestamine/vältimine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele. Fertiilsus. Puuduvad andmed inkliiraani toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsed ei näidanud mingit toimet fertiilsusele. **Kõrvaltoimed:** Sage (≥1/100 kuni <1/10): kõrvaltoimed süstekohas. **Pakendi iseloomustus ja sisu:** 1,5 ml lahust kolvi, nõela ja jäiga nõelakaitsega süstli. Pakendis on üks süstel. **Retseptiravim.**

Müügiloa hoidja: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Iirimaa. **Lisateave:** www.ravimiamet.ee ja **müügiloa hoidja esindus:** SIA Novartis Baltics Eesti filiaal, Pärnu mnt 141, 11314, Tallinn, tel: 6 630 810. **Koostatud:** jaanuar 2021