

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**22.12.2021 № 2846**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/19037/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**26.03.2024 № 517**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**  
**СІБРАВА**  
**(SYBRAVA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* Інклісіран натрію;

1 попередньо наповнений шприц містить 1,5 мл розчину, що містить Інклісірану Натрію еквівалентно 284 мг Інклісірану.

1 мл містить Інклісірану натрію, що еквівалентно 189 мг Інклісірану;

*допоміжні речовини:* Вода для ін'єкцій, гідроксид натрію (для коригування рН), фосфорна кислота (для коригування рН), азот (газ вільного об'єму).

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій в попередньо наповненому шприці.

*Основні фізико-хімічні властивості:* Прозорий розчин, безбарвний або блідо-жовтого кольору, практично не містить частинок.

**Фармакотерапевтична група.**

Ліпід-модифікуючі засоби, інші ліпід-модифікуючі засоби.

Код АТХ: С10АХ16.

**Фармакологічні властивості.**

*Механізм дії*

Інклісіран - це дволанцюжкова мала інтерферуюча рибонуклеїнова кислота (siРНК), що знижує рівень холестерину, кон'югована на кодуєчому ланцюзі з триантенним N-ацетилгалактозаміном (GalNAc) для полегшення поглинання гепатоцитами. У гепатоцитах інклісіран використовує механізм РНК-інтерференції та направляє каталітичний розпад мРНК на пропротеїнову конвертазу субтилізин-кексину типу 9. Це збільшує рециркуляцію та експресію рецепторів ХС-ЛПНГ (холестерин (ліпопротеїди низької густини) (LDL-C) на поверхні клітин гепатоцитів, що збільшує поглинання ХС-ЛПНГ та знижує його рівень в кровообігу.

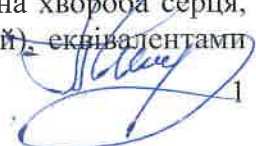
*Фармакодинаміка.*

Після одноразового підшкірного введення 284 мг інклісірану зниження ХС-ЛПНГ було помітним протягом 14 днів. Середнє зниження ХС-ЛПНГ на 48-51% спостерігалось через 30-60 днів після введення дози. На 180 день рівень ХС-ЛПНГ був все ще знижений приблизно на 53%.

Клінічна ефективність та безпека

У клінічних дослідженнях та деяких публікаціях доза 284 мг інклісірану є еквівалентною та позначається як 300 мг солі інклісірану натрію.

Ефективність інклісірану оцінювали в трьох дослідженнях III фази у пацієнтів з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (АССЗ) (ішемічна хвороба серця, цереброваскулярне захворювання або захворювання периферичних артерій), еквівалентами

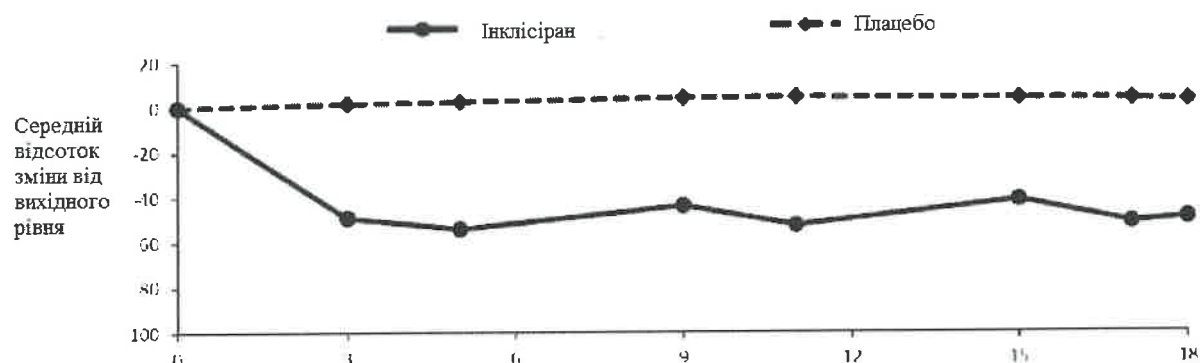


ризик ACC3 (діабет 2 типу, сімейна гіперхолестеринемія або 10-річний ризик серцево-судинних явищ 20% і вище, оцінений за шкалою ризику Фремінгема або еквівалентною шкалою) та/або сімейною гіперхолестеринемією (СГ). Пацієнти отримували максимально переносиму дозу статину, з іншою ліпід-модифікуючою терапією або без неї, та потребували додаткового зниження ХС-ЛПНГ (пацієнти, в яких цілі лікування не досягались). Приблизно 17% пацієнтів мали непереносимість статину. Пацієнтам вводили підшкірні ін'єкції 284 мг інклісірану або плацебо на 1-й, 90-й, 270-й та 450-й день. За пацієнтами спостерігали до 540-го дня.

Вплив інклісірану на серцево-судинну захворюваність та смертність не визначався.

У зведеному аналізі фази III інклісіран, що вводився підшкірно, знижував ХС-ЛПНГ на 50-55% вже на 90-й день (Рис. 1), і цей показник зберігався під час тривалої терапії. Максимальне зниження ХС-ЛПНГ досягалось на 150-й день після другого введення. Невеликі, але статистично значущі збільшення ХС-ЛПНГ до 65% були пов'язані з нижчими вихідними рівнями ХС-ЛПНГ (приблизно <2 ммоль/л [77 мг/дл]), вищими вихідними рівнями PCSK9, вищими дозами статину та його інтенсивністю.

**Рис. 1 Середній відсоток зміни від вихідного рівня ХС-ЛПНГ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією та змішаною дисліпідемією які отримували інклісіран порівняно з плацебо (зведений аналіз)**



Кількість пацієнтів

|            |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Плацебо    | 1827 | 1795 | 1768 | 1733 | 1721 | 1695 | 1631 | 1551 |
| Інклісіран | 1833 | 1788 | 1792 | 1785 | 1741 | 1726 | 1646 | 1579 |

### ACC3 та еквівалентні ризику ACC3

Було проведено два дослідження у пацієнтів з ACC3 та еквівалентом ризику ACC3 (ORION-10 та ORION-11). Пацієнти отримували максимально переносиму дозу статину, з іншою ліпід-модифікуючою терапією (наприклад, езетиміб) або без неї, та потребували додаткового зниження ХС-ЛПНГ. Оскільки, зниження ХС-ЛПНГ має покращувати серцево-судинні наслідки, супутніми первинними кінцевими точками у кожному дослідженні були відсоток зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня порівняно з плацебо та скоригований за часом відсоток зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90-го дня та до 540-го дня для оцінки сумарного впливу на ХС-ЛПНГ з часом.

ORION-10 - це багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване 18-місячне дослідження за участю 1561 пацієнта з ACC3.

Середній вік на вихідному рівні становив 66 років (діапазон: від 35 до 90 років), 60% пацієнтів були віком  $\geq 65$  років, 31% - жінок, 86% - європеїднa раса, 13% - чорношкірі, 1% - азіати та 14% - іспанського чи латиноамериканського походження. Середній вихідний рівень ХС-ЛПНГ становив 2,7 ммоль/л (105 мг/дл). 69% пацієнтів отримували високі дози статинів, 19% - середні дози статинів, 1% - низькі дози, а 11% не застосовували статини. Найчастіше застосовуваними статинами були аторвастатин та розувастатин.

Інклісіран суттєво зменшував середній відсоток зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня порівняно з плацебо на 52% (95% ДІ: -56%, -49%;  $p < 0,0001$ ) (Таблиця 2).

Інклісіран також суттєво зменшував скоригований за часом відсоток зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90-го дня та до 540-го дня на 54% порівняно з плацебо (95% ДІ: -56%, -51%;  $p < 0,0001$ ). Додаткові результати див. у Таблиці 2.

**Таблиця 2 Середній відсоток зміни від вихідного рівня і різниця з плацебо за ліпідними параметрами на 510-й день у дослідженні ORION-10**

| Група лікування  | ХС-ЛПНГ        | Загальний холестерин | Не ХС-ЛПНГ     | Апо-В          | Лп(а) *        |
|--|----------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| Середнє вихідне значення, мг/дл**                      | 105            | 181                  | 134            | 94             | 122            |
| День 510 (середній відсоток зміни від вихідного рівня) |                |                      |                |                |                |
| Плацебо (n=780)  | 1              | 0                    | 0              | -2             | 4              |
| Інклісіран (n=781)                                     | -51            | -34                  | -47            | -45            | -22            |
| Різниця з плацебо (середній LS) (95% ДІ)               | -52 (-56, -49) | -33 (-35, -31)       | -47 (-50, -44) | -43 (-46, -41) | -26 (-29, -22) |
| *На 540-й день; медіана відсотка зміни значень Лп(а)   |                |                      |                |                |                |
| **Середнє вихідне значення Лп(а), нмоль/л              |                |                      |                |                |                |

На 510-й день цільовий показник ХС-ЛПНГ  $< 1,8$  ммоль/л (70 мг/дл) був досягнутий у 84% пацієнтів з АССЗ в групі інклісірану порівняно з 18% пацієнтів в групі плацебо.

Послідовне та статистично значуще ( $p < 0,0001$ ) зменшення відсотка зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня та скоригованого за часом відсотка зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90-го та до 540-го днів спостерігались у всіх підгрупах, незалежно від вихідних демографічних показників, вихідних характеристик захворювання (включаючи стать, вік, індекс маси тіла, раси та застосування статинів), супутніх захворювань та географічного регіону.

ORION-11 – це міжнародне багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване 18-місячне дослідження за участю 1617 пацієнтів з АССЗ або еквівалентами ризику АССЗ. Більше 75% пацієнтів отримували фонове лікування високими дозами статинів, 87% пацієнтів мали АССЗ і 13% - еквіваленти ризику АССЗ.

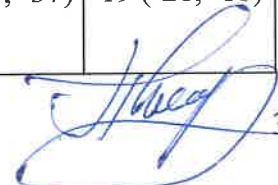
Середній вік на вихідному рівні становив 65 років (діапазон: від 20 до 88 років), 55% пацієнтів були віком  $\geq 65$  років, 28% - жінками, 98% - європеїдної раси, 1% чорношкірими, 1% - азіатами та 1% - іспанського та латиноамериканського походження. Середній вихідний рівень ХС-ЛПНГ становив 2,7 ммоль/л (105 мг/дл). 78% пацієнтів отримували високі дози статинів, 16% - середні дози статинів, 0,4% - низькі дози, а 5% не застосовували статини. Найчастіше застосовуваними статинами були аторвастатин та розувастатин.

Інклісіран суттєво зменшував середній відсоток зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня порівняно з плацебо на 50% (95% ДІ: -53%, -47%;  $p < 0,0001$ ) (Таблиця 3).

Інклісіран також суттєво зменшував скоригований за часом відсоток зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90-го дня та до 540-го дня на 49% порівняно з плацебо (95% ДІ: -52%, -48%;  $p < 0,0001$ ). Додаткові результати див. у Таблиці 3.

**Таблиця 3 Середній відсоток зміни від вихідного рівня та різниця з плацебо за ліпідними параметрами на 510-й день у дослідженні ORION-11**

| Група лікування  | ХС-ЛПНГ        | Загальний холестерин | Не ХС-ЛПНГ     | Апо-В          | Лп(а)*         |
|--|----------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| Середнє вихідне значення, мг/дл**                      | 105            | 185                  | 136            | 96             | 107            |
| День 510 (середній відсоток зміни від вихідного рівня) |                |                      |                |                |                |
| Плацебо (n=807)  | 4              | 2                    | 2              | 1              | 0              |
| Інклісіран (n=810)                                     | -46            | -28                  | -41            | -38            | -19            |
| Різниця з плацебо (середній LS) (95% ДІ)               | -50 (-53, -47) | -30 (-32, -28)       | -43 (-46, -41) | -39 (-41, -37) | -19 (-21, -16) |



\*На 540-й день; медіана відсотка зміни значень Лп(а)

\*\*Середнє вихідне значення Лп(а), ммоль/л

На 510-й день цільовий показник ХС-ЛПНГ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) був досягнутий у 82% пацієнтів з АССЗ в групі інклісірану порівняно з 16% пацієнтів в групі плацебо. У пацієнтів з еквівалентом ризику АССЗ цільовий показник ХС-ЛПНГ <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) був досягнутий у 78% пацієнтів в групі інклісірану порівняно з 31% пацієнтів в групі плацебо.

Послідовне та статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зменшення відсотка зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня та скоригованого за часом відсотка зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90-го та до 540-го днів спостерігались у всіх підгрупах, незалежно від вихідних демографічних показників, вихідних характеристик захворювання (включаючи стать, вік, індекс маси тіла, раси та застосування статинів), супутніх захворювань та географічного регіону.

#### Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія

ORION-9 – це міжнародне багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване 18-місячне дослідження за участю 482 пацієнтів з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (ГеСГ). Усі пацієнти отримували максимально переносиму дозу статину, з іншою ліпід-модифікуючою терапією (наприклад, езетиміб) або без неї, та потребували додаткового зниження ХС-ЛПНГ. Діагноз ГеСГ ставили на підставі генотипування або клінічних критеріїв («підтверджена СГ», використовуючи або критерії Саймона Брума, або ВООЗ/мережі Dutch Lipid Network).

Супутніми первинними кінцевими точками були відсоток зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня порівняно з плацебо та скоригований за часом відсоток зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90-го дня та до 540-го дня для оцінки сумарного впливу на ХС-ЛПНГ з часом. Ключовими вторинними кінцевими точками були абсолютна зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня, скоригована за часом абсолютна зміна ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90-го дня та до 540-го дня та відсоток зміни PCSK9, загального холестерину, Апо-В і не-ХС-ЛПВГ від вихідного рівня до 510-го дня. Додаткові вторинні кінцеві точки включали індивідуальну реакцію на інклісіран та частку пацієнтів, які досягли загальних цільових ліпідних рівнів з урахуванням їхнього рівня ризику АССЗ.

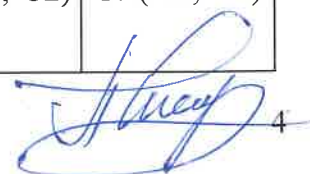
Середній вік на вихідному рівні становив 55 років (діапазон: від 21 до 80 років), 22% пацієнтів були віком  $\geq 65$  років, 53% - жінками, 94% - європеїдної раси, 3% - чорношкірими, 3% - азіатами та 3% - іспанського та латиноамериканського походження. Середній вихідний рівень ХС-ЛПНГ становив 4,0 ммоль/л (153 мг/дл). 74% пацієнтів отримували високі дози статинів, 15% - середні дози статинів, а 10% не застосовували статини. 52% пацієнтів отримували езетиміб. Найчастіше застосовуваними статинами були аторвастатин та розувастатин.

Інклісіран суттєво зменшував середній відсоток зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня порівняно з плацебо на 48% (95% ДІ: -54%, -42%;  $p < 0,0001$ ) (Таблиця 4).

Інклісіран також суттєво зменшував скоригований за часом відсоток зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90-го дня та до 540-го дня на 44% порівняно з плацебо (95% ДІ: -48%, -40%;  $p < 0,0001$ ). Додаткові результати див. у Таблиці 4.

**Таблиця 4 Середній відсоток зміни від вихідного рівня та різниця з плацебо за ліпідними параметрами на 510-й день у дослідженні ORION-9**

| Група лікування  | ХС-ЛПНГ        | Загальний холестерин | Не ХС-ЛПВГ     | Апо-В          | Лп(а)*         |
|--|----------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| Середнє вихідне значення, мг/дл**                      | 153            | 231                  | 180            | 124            | 121            |
| День 510 (середній відсоток зміни від вихідного рівня) |                |                      |                |                |                |
| Плацебо (n=240)  | 8              | 7                    | 7              | 3              | 4              |
| Інклісіран (n=242)                                     | -40            | -25                  | -35            | -33            | -13            |
| Різниця з плацебо (середній LS) (95% ДІ)               | -48 (-54, -42) | -32 (-36, -28)       | -42 (-47, -37) | -36 (-40, -32) | -17 (-22, -12) |



\*На 540-й день; медіана відсотка зміни значень Лп(а)

\*\*Середнє вихідне значення Лп(а), ммоль/л

На 510-й день цільовий показник ХС-ЛПНГ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) був досягнутий у 52,5% пацієнтів з АССЗ в групі інклісірану порівняно з 1,4% пацієнтів з АССЗ в групі плацебо, в той час як у популяції з еквівалентами ризику АССЗ цільовий показник ХС-ЛПНГ <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) був досягнутий у 66,9% пацієнтів в групі інклісірану порівняно з 8,9% пацієнтів в групі плацебо.

Послідовне та статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зменшення відсотка зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня до 510-го дня та скоригованого за часом відсотка зміни ХС-ЛПНГ від вихідного рівня після 90-го та до 540-го днів спостерігались у всіх підгрупах, незалежно від вихідних демографічних показників, вихідних характеристик захворювання (включаючи стать, вік, індекс маси тіла, раси та застосування статинів), супутніх захворювань та географічного регіону.

#### Діти

Європейське агентство з лікарських засобів надало звільнення від зобов'язання щодо подання результатів досліджень інклісірану в одній чи кількох підгрупах дітей при лікуванні підвищених рівнів холестерину (інформацію про застосування у дітей див. у розділі 4.2).

#### *Фармакокінетика*

##### Поглинання

Після одноразового підшкірного введення системний вплив інклісірану збільшувався приблизно пропорційно дозі в діапазоні від 24 мг до 756 мг. При рекомендованому режимі дозування 284 мг концентрація в плазмі досягала піку приблизно через 4 години після введення, із середнім значенням  $C_{max}$  509 нг/мл. Концентрації досягали рівня нижче порогу чутливості протягом 48 годин після введення. Середня площа під кривою "концентрація в плазмі/час", екстрапольована до нескінченності, становила 7980 нг\*год/мл. Фармакокінетичні результати після багаторазового підшкірного введення інклісірану були подібними до одноразової дози.

##### Розподіл

Інклісіран на 87% зв'язується з білками *in vitro* при відповідних клінічних концентраціях у плазмі крові. Після одноразового підшкірного введення 284 мг інклісірану здоровим дорослим очевидний об'єм розподілу становить приблизно 500 л. На підставі неклінічних даних встановлено, що інклісіран добре засвоюється та має високу селективність до печінки - органу-мішені для зниження рівня холестерину.

##### Біотрансформація

Інклісіран в основному метаболізується нуклеазами до коротших неактивних нуклеотидів різної довжини. Інклісіран не є субстратом для звичайних транспортерів лікарських засобів і, хоча дослідження *in vitro* не проводились, не передбачається, що він є субстратом цитохрому Р450.

##### Виведення

Кінцевий період напіввиведення інклісірану становить приблизно 9 годин; при багаторазовому дозуванні накопичення не відбувається. 16% інклісірану виводиться з сечею.

##### Лінійність/нелінійність

У клінічному дослідженні фази I спостерігалось приблизно пропорційне дозі збільшення впливу інклісірану після підшкірного введення доз в діапазоні від 24 мг до 756 мг. Після багаторазового підшкірного введення інклісірану накопичення та залежних від часу змін не спостерігалось.

##### Фармакокінетичний/фармакодинамічний взаємозв'язок

У клінічному дослідженні фази I спостерігалась відсутність взаємозв'язку між фармакокінетичними параметрами інклісірану та фармакодинамічним впливом на ХС-ЛПНГ. Селективна доставка інклісірану до гепатоцитів, де він входить до індукованого РНК



комплексу сайленсінгу (RISC), обумовлює тривалу дію, що перевищує очікувану на основі періоду напіввиведення з плазми крові 9 годин. Максимальний вплив на зменшення ХС-ЛПНГ спостерігався при застосуванні дози 284 мг, при цьому вищі дози не зумовлювали більшого ефекту.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Сібрава показаний для лікування дорослих пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) або змішаною дисліпідемією як доповнення до дієти:

- у поєднанні зі статином або статином та іншими гіполіпідемічними засобами у пацієнтів, в яких цільовий рівень ХС-ЛПНГ не може бути досягнутий за допомогою максимально переносимої дози статину, або
- окремо чи в поєднанні з іншими гіполіпідемічними засобами лікування у пацієнтів з непереносимістю або протипоказаннями до статину.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Інклісіран не є субстратом для звичайних транспортерів лікарських засобів і, хоча дослідження *in vitro* не проводились, не передбачається, що він є субстратом цитохрому Р450. Інклісіран не є інгібітором або індуктором ферментів цитохрому Р450 або звичайних транспортерів лікарських засобів. Отже, клінічно значущих взаємодій інклісірану з іншими лікарськими засобами не очікується. Виходячи з обмежених даних, клінічно значущих взаємодій з аторвастатином, розувастатином або іншими статинами не очікується.

#### ***Особливості застосування.***

##### ***Ниркова недостатність***

Під час фармакокінетичного аналізу даних спеціального дослідження при нирковій недостатності повідомлялось про збільшення *C<sub>max</sub>* інклісірану приблизно в 2,3, 2,0 та 3,3 рази, а також збільшення AUC інклісірану приблизно в 1,6, 1,8 та 2,3 рази у пацієнтів з легкою (кліренс креатиніну [CrCL] від 60 мл/хв до 89 мл/хв), помірною (CrCL від 30 мл/хв до 59 мл/хв) та тяжкою (CrCL від 15 мл/хв до 29 мл/хв) нирковою недостатністю відповідно, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Незважаючи на вищу минущу експозицію в плазмі протягом 48 годин, зниження ХС-ЛПНГ було подібним у всіх групах ниркової функції. На підставі популяційного фармакодинамічного моделювання коригування дози у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності не рекомендується. Виходячи з фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей та оцінки безпеки коригування дози пацієнтам із легкою, помірною та тяжкою нирковою недостатністю не потрібне. Вплив гемодіалізу на фармакокінетику інклісірану не досліджувався. Враховуючи, що інклісіран виводиться нирками, гемодіаліз не слід проводити протягом принаймні 72 годин після введення інклісірану.

##### ***Печінкова недостатність***

Під час фармакокінетичного аналізу даних спеціального дослідження при печінковій недостатності повідомлялось про збільшення *C<sub>max</sub>* інклісірану приблизно в 1,1 та 2,1 рази, а також збільшення AUC інклісірану приблизно в 1,3 та 2,0 рази відповідно у пацієнтів з легкою (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) та помірною (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) печінковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. Незважаючи на вищу минущу експозицію в плазмі протягом 48 годин, зниження ХС-ЛПНГ було подібним між групами пацієнтів з нормальною функцією печінки та легкою печінковою недостатністю, які отримували інклісіран. У пацієнтів з помірною печінковою недостатністю вихідні рівні PCSK9 були помітно нижчими, а зниження ХС-ЛПНГ меншим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією печінки. Коригування дози пацієнтам із легкою та помірною печінковою недостатністю (клас А та В за класифікацією Чайлда-П'ю) не потрібно. Інклісіран

не вивчався у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю).

#### Інші особливі категорії

Популяційний фармакодинамічний аналіз був проведений за даними щодо 4328 пацієнтів. Встановлено, що вік, маса тіла, стать, раса та кліренс креатиніну суттєво не впливають на фармакодинаміку інклісірану. Коригування дози пацієнтам за такими демографічними показниками не рекомендується.

#### Гемодіаліз

Вплив гемодіалізу на фармакокінетику інклісірану не досліджувався. Враховуючи, що інклісіран виводиться нирками, гемодіаліз не слід проводити протягом принаймні 72 годин після введення інклісірану.

#### Вміст натрію

Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто вважається таким, що "не містить натрію".

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### *Вагітність.*

Дані щодо застосування інклісірану у вагітних відсутні або обмежені. Дослідження на тваринах не вказують на прямі або непрямі шкідливі ефекти щодо репродуктивної токсичності. В якості запобіжного заходу бажано уникати застосування інклісірану під час вагітності.

#### *Лактація*

Невідомо, чи проникає інклісіран у грудне молоко. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані у тварин показали виділення інклісірану в молоко. Ризик для новонароджених/немовлят виключити не можна.

Рішення про припинення грудного вигодовування або припинення/утримання від терапії інклісіраном слід приймати, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь лікування для жінки.

#### *Репродуктивна функція*

Дані про вплив інклісірану на репродуктивну функцію людини відсутні. Дослідження на тваринах не показали жодного впливу на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Інклісіран не впливає або незначною мірою впливає на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами або роботі з іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

##### Дозування

Рекомендована доза становить 284 мг інклісірану, що вводиться у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції: на початку лікування, потім через 3 місяці, після чого кожні 6 місяців.

##### Пропуск дози

Якщо запланована доза пропущена менше ніж на 3 місяці, інклісіран слід ввести і продовжувати лікування відповідно до початкового графіку пацієнта.

Якщо запланована доза пропущена більше ніж на 3 місяці, слід розпочати новий графік лікування - інклісіран слід ввести на початку, потім через 3 місяці, після чого кожні 6 місяців.

##### Переведення з лікування інгібітором моноклональних антитіл до PCSK9

Інклісіран можна вводити відразу після останньої дози інгібітора моноклональних антитіл до PCSK9. Для підтримки зниження рівня ХС-ЛПНГ рекомендується вводити інклісіран протягом 2 тижнів після останньої дози інгібітора моноклональних антитіл до PCSK9.

##### Особливі категорії пацієнтів

*Пацієнти літнього віку (≥65 років)*

У пацієнтів літнього віку коригування дози не потрібне.



### *Печінкова недостатність*

Для пацієнтів з легкою (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) або помірною (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) печінковою недостатністю коригування дози не потрібне. Дані щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) відсутні. Інклісіран слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю.

### *Ниркова недостатність*

Для пацієнтів з легкою, помірною, тяжкою нирковою недостатністю та з термінальною стадією ниркової недостатності коригування дози не потрібне. Досвід застосування інклісірану у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю обмежений. У цих пацієнтів інклісіран слід застосовувати з обережністю. Запобіжні заходи у разі гемодіалізу див. у розділі 4.4.

### *Діти*

Безпека та ефективність інклісірану у дітей віком до 18 років не встановлені.

Дані відсутні.

### Спосіб застосування

Препарат призначений для підшкірного застосування.

Інклісіран призначений для підшкірного введення в зону живота; альтернативними місцями ін'єкцій є плече або стегно. Не слід робити ін'єкції в ділянки шкірних захворювань або травм, таких як сонячні опіки, висипання, запалення або шкірні інфекції.

Кожну дозу 284 мг вводять за допомогою одного попередньо наповненого шприца. Кожен попередньо заповнений шприц призначений лише для одноразового використання.

Інклісіран повинен вводиться медичним працівником.

### *Передозування.*

Жодних клінічно значущих побічних реакцій не спостерігалось у здорових добровольців, які отримували інклісіран у дозах, що перевищують терапевтичну. Спеціального антидоту при передозуванні інклісіраном немає. У разі передозування пацієнта слід лікувати симптоматично та за необхідності вживати допоміжних заходів.

### *Побічні реакції.*

#### Резюме профілю безпеки

Єдиними побічними реакціями, пов'язаними з інклісіраном, були побічні реакції у місці введення (8,2%).

#### Перелік побічних реакцій

Побічні реакції наведено відповідно до основних класів систем органів (Таблиця 1). Частоту визначено наступним чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідомо (не може бути оцінено на основі наявних даних).

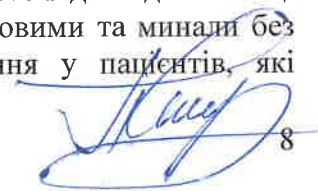
**Таблиця 1 Побічні реакції, що виникали у пацієнтів, які отримували інклісіран**

| Клас систем органів                                     | Побічна реакція                               | Категорія частоти |
|---|---|-------------------|
| Загальні розлади та реакції у місці введення            | Побічні реакції у місці введення <sup>1</sup> | Часто             |
| <sup>1</sup> Див. розділ "Опис деяких побічних реакцій" |   |                   |

#### Опис деяких побічних реакцій

##### Побічні реакції у місці введення

Під час опорних досліджень побічні реакції у місці введення виникали у 8,2% та 1,8% пацієнтів в групі інклісірану та плацебо відповідно. Частка пацієнтів у кожній групі, які припинили лікування через побічні реакції у місці введення, становила 0,2% та 0,0% відповідно. Усі ці побічні реакції були легкого або середнього ступеня тяжкості, тимчасовими та минули без наслідків. Найбільш частими побічними реакціями у місці введення у пацієнтів, які





отримували інклісіран, були реакції у місці ін'єкції (3,1%), біль у місці ін'єкції (2,2%), еритема у місці ін'єкції (1,6%) та висип у місці ін'єкції (0,7%).

#### Особливі категорії пацієнтів

##### Пацієнти літнього віку

З 1833 пацієнтів, які отримували інклісіран під час опорних досліджень, 981 (54%) був віком 65 років і старше, а 239 (13%) - 75 років і старше. Загальних відмінностей у безпеці між цими пацієнтами та пацієнтами молодшого віку не спостерігалось.

##### Імуногенність

Під час досліджень 1830 пацієнтів пройшли тести на антитіла до препарату. Підтверджена позитивність була виявлена у 1,8% (33/1830) пацієнтів до введення дози та у 4,9% (90/1,830) пацієнтів протягом 18 місяців лікування інклісіраном. Клінічно значущих відмінностей у профілях клінічної ефективності, безпеки та фармакодинаміки інклісірану у пацієнтів, які мали позитивний результат на антитіла до інклісірану, не спостерігалось.

##### Лабораторні показники

Під час клінічних досліджень фази III спостерігались більш часті підвищення рівня печінкових трансаміназ у сироватці від  $> 1x$  верхньої межі норми (ВМН) до  $\leq 3x$  ВМН у пацієнтів, які отримували інклісіран (АЛТ: 19,7%; АСТ: 17,2%), порівняно з плацебо (АЛТ: 13,6%; АСТ: 11,1%). Ці підвищення не перевищували клінічно значущий поріг  $3x$  ВМН, проходили безсимптомно та не були пов'язані з побічними реакціями або іншими ознаками дисфункції печінки.

##### Повідомлення про підозри на небажані явища

Повідомлення про підозри на небажані явища після реєстрації лікарського засобу є важливим, так як воно уможливує подальший моніторинг співвідношення користі до ризику лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозри на небажані явища за допомогою національної системи звітності, вказаної у Додатку V.

#### **Термін придатності.**

3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Не вимагає особливих умов зберігання. Не заморожувати.

#### **Упаковка.**

По 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці, по 1 попередньо наповненому шприці в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

1. Новартіс Фарма ГмбХ, Німеччина

Або

2. Сандоз ГмбХ, Австрія

Або

3. Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ГмбХ, Австрія

#### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

1. Рунштрассе 25 та Обер Турнштрассе 8 - 10, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина.


Або

2. Біохеміштрассе 10, Лангкампфен, 6336, Австрія.

Або

3. Біохеміштрассе 10, Лангкампфен, 6336, Австрія.

Дата останнього перегляду.

 узгоджено  
30.01.2024

