



**Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**

**Đề xa tâm tay trẻ em.**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

## **THÀNH PHẦN**

### **Thành phần hoạt chất**

Mỗi ống tiêm đóng sẵn thuốc chứa 300 mg inclisiran natri tương đương với 284 mg inclisiran trong 1,5 ml dung dịch.

Mỗi ml chứa 200 mg inclisiran natri tương đương với 189 mg inclisiran.

### **Thành phần tá dược**

Nước pha tiêm

Natri hydroxide (để điều chỉnh pH)

Acid phosphoric đậm đặc (để điều chỉnh pH)

## **DẠNG BÀO CHẾ**

Dung dịch tiêm.

Dung dịch trong suốt, không màu đến vàng nhạt và không được có hạt.

## **CHỈ ĐỊNH**

Sybrava được chỉ định ở người lớn bị tăng cholesterol máu nguyên phát (tăng cholesterol máu có tính gia đình kiểu dị hợp tử và tăng cholesterol máu không có tính gia đình) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp, như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng:

- phối hợp với statin hoặc statin với các liệu pháp hạ lipid máu khác ở những bệnh nhân không thể đạt được mức LDL-C (cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp) mục tiêu với liều statin tối đa dung nạp được, hoặc
- dùng đơn độc hoặc phối hợp với các liệu pháp hạ lipid máu khác ở những bệnh nhân không dung nạp được statin, hoặc những người bị chống chỉ định dùng statin.

## **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**

## Liều dùng

Liều khuyến cáo là 284 mg inclisiran tiêm dưới da: một liều ban đầu, tiêm nhắc lại lúc 3 tháng, sau đó là mỗi 6 tháng.

### Quên liều

Nếu liều dự định bị quên trong vòng 3 tháng so với lịch trình, nên dùng inclisiran ngay và tiếp tục theo lịch tiêm ban đầu của bệnh nhân.

Nếu liều dự định bị quên quá 3 tháng so với lịch trình, nên dùng lại inclisiran theo một lịch trình mới – liều ban đầu, tiêm nhắc lại lúc 3 tháng, sau đó là mỗi 6 tháng.

### Chuyển đổi điều trị từ thuốc ức chế PCSK9 - kháng thể đơn dòng

Inclisiran có thể được dùng ngay sau liều cuối cùng của thuốc ức chế PCSK9 - kháng thể đơn dòng. Để duy trì giảm LDL-C, khuyến cáo nên sử dụng inclisiran trong vòng 2 tuần sau liều cuối cùng của thuốc ức chế PCSK9 - kháng thể đơn dòng.

### Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

#### *Người cao tuổi ( $\geq 65$ tuổi)*

Không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

#### *Suy gan*

Không cần thiết điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) hoặc trung bình (Child-Pugh loại B). Hiện không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C) (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Cần thận trọng khi sử dụng inclisiran ở bệnh nhân suy gan nặng.

#### *Suy thận*

Không cần thiết điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng hoặc bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Kinh nghiệm về inclisiran ở bệnh nhân suy thận nặng còn hạn chế. Cần thận trọng khi sử dụng inclisiran ở những bệnh nhân này. Xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG để biết các biện pháp thận trọng trong trường hợp thăm phân máu.

#### *Nhóm bệnh nhân trẻ em*

Độ an toàn và hiệu quả của inclisiran ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Hiện không có dữ liệu.

## Cách dùng

Dùng tiêm dưới da.

Inclisiran dùng tiêm dưới da vào vùng bụng; các vị trí tiêm thay thế bao gồm phần trên cánh

tay hoặc đùi. Không nên tiêm thuốc vào các vùng da đang có bệnh hoặc tổn thương như cháy nắng, phát ban da, viêm da hoặc nhiễm khuẩn da.

Mỗi liều 284 mg được dùng bằng cách sử dụng một ống tiêm đóng sẵn thuốc. Mỗi ống tiêm đóng sẵn thuốc chỉ dùng một lần.

Inclisiran chỉ được sử dụng bởi chuyên gia y tế.

### **Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ**

Sybrava nên được kiểm tra bằng mắt trước khi sử dụng. Dung dịch phải trong suốt, không màu đến vàng nhạt và không được có hạt. Nếu dung dịch có chứa các chất dạng hạt có thể nhìn thấy được thì không được sử dụng dung dịch.

Bất kỳ phần thuốc nào không dùng hoặc vật liệu thải đi phải được loại bỏ theo đúng quy định của địa phương.

### **CHÔNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

#### Thâm phân máu

Ảnh hưởng của thâm phân máu đối với dược động học của inclisiran chưa được nghiên cứu. Xem xét rằng inclisiran được thải trừ qua thận, không nên thực hiện thâm phân máu ít nhất 72 giờ sau khi dùng liều inclisiran.

#### Hàm lượng natri

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi liều, tức là về cơ bản 'không có natri'.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

Inclisiran không phải là cơ chất của các chất vận chuyển thuốc thông thường và mặc dù các nghiên cứu *in vitro* không được tiến hành, nó không được dự đoán là cơ chất của cytochrome P450. Inclisiran không phải là chất ức chế hoặc chất gây cảm ứng enzym cytochrome P450 hoặc chất vận chuyển thuốc thông thường. Do đó, không dự kiến có các tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa inclisiran và các thuốc khác. Dựa trên dữ liệu hạn chế hiện có, không dự kiến có các tương tác có ý nghĩa lâm sàng với atorvastatin, rosuvastatin hoặc các statin khác.

#### **Tính tương kỵ**

Do chưa có các nghiên cứu về tính tương hợp, không được trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

### **PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN**

#### **Phụ nữ có thai**

PI\_Sybrava\_PI EU SmPC Dec2020\_V1.1

Không có dữ liệu hoặc số lượng dữ liệu còn hạn chế về việc sử dụng inclisiran ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính đối với sinh sản (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG). Như một biện pháp phòng ngừa, tốt nhất là tránh sử dụng inclisiran trong thời kỳ mang thai.

### Cho con bú

Chưa rõ liệu inclisiran có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Dữ liệu hiện có về dược lực học/độc tính ở động vật cho thấy sự bài tiết của inclisiran vào sữa (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG). Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ.

Cần phải quyết định có nên ngừng cho con bú hoặc ngừng/tránh điều trị bằng inclisiran, có tính đến lợi ích của việc cho con bú sữa mẹ và lợi ích của việc điều trị cho người phụ nữ.

### Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của inclisiran đối với khả năng sinh sản của người. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến khả năng sinh sản (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG).

### ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Sybrava không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

### PHẢN ỨNG BẤT LỢI

#### Tóm tắt hồ sơ về an toàn

Phản ứng bất lợi duy nhất liên quan đến inclisiran là phản ứng bất lợi tại chỗ tiêm (8,2%).

#### Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi được trình bày theo nhóm hệ cơ quan (Bảng 1). Các loại tần suất được định nghĩa là: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ) và không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

#### **Bảng 1 Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng inclisiran**

Nhóm hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi	Loại tần suất
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	Phản ứng bất lợi tại chỗ tiêm <sup>1</sup>	Thường gặp
<sup>1</sup> Xem phần “Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc”		

## Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

### Phản ứng bất lợi tại chỗ tiêm

Phản ứng bất lợi tại chỗ tiêm xảy ra ở 8,2% bệnh nhân dùng inclisiran và 1,8% bệnh nhân dùng giả dược trong các nghiên cứu then chốt. Tỷ lệ bệnh nhân ngừng điều trị ở mỗi nhóm do phản ứng bất lợi tại chỗ tiêm theo thứ tự là 0,2% và 0,0%. Tất cả các phản ứng bất lợi này đều ở mức độ nhẹ hoặc trung bình, thoáng qua và hồi phục mà không để lại di chứng. Các phản ứng bất lợi xảy ra thường xuyên nhất tại chỗ tiêm ở bệnh nhân được điều trị bằng inclisiran là phản ứng tại chỗ tiêm (3,1%), đau tại chỗ tiêm (2,2%), ban đỏ tại chỗ tiêm (1,6%) và phát ban tại chỗ tiêm (0,7%).

## Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

### Người cao tuổi

Trong số 1.833 bệnh nhân được điều trị bằng inclisiran trong các nghiên cứu then chốt, 981 bệnh nhân (54%) từ 65 tuổi trở lên, trong khi 239 bệnh nhân (13%) từ 75 tuổi trở lên. Quan sát không thấy sự khác biệt tổng thể về độ an toàn giữa những bệnh nhân này và những bệnh nhân trẻ hơn.

### Tính sinh miễn dịch

Trong các nghiên cứu then chốt, 1.830 bệnh nhân đã được xét nghiệm kháng thể kháng thuốc. Kết quả dương tính đã được phát hiện ở 1,8% bệnh nhân (33/1.830) trước khi dùng thuốc và ở 4,9% bệnh nhân (90/1.830) trong 18 tháng điều trị bằng inclisiran. Quan sát không thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về hiệu quả lâm sàng, độ an toàn hoặc hồ sơ dược lực học của inclisiran ở những bệnh nhân dương tính với kháng thể kháng inclisiran.

### Các chỉ số xét nghiệm

Trong các nghiên cứu lâm sàng pha III, có sự tăng thường xuyên hơn về transaminase gan trong huyết thanh từ > 1 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) đến ≤ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường ở những bệnh nhân dùng inclisiran (ALT: 19,7% và AST: 17,2%) so với những bệnh nhân điều trị bằng giả dược (ALT: 13,6% và AST: 11,1%). Những sự tăng này không tiến triển vượt quá ngưỡng có ý nghĩa lâm sàng là 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, không có triệu chứng và không liên quan đến phản ứng bất lợi hoặc bằng chứng khác về rối loạn chức năng gan.

## **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Quan sát không thấy phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng nào ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng inclisiran với liều gấp 3 lần liều điều trị. Hiện không có điều trị đặc hiệu đối với quá liều inclisiran.

Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ khi cần.

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

**Nhóm dược lý trị liệu:** Thuốc điều chỉnh lipid, các thuốc điều chỉnh lipid khác.

**Mã ATC:** C10AX16

### **Cơ chế tác động**

Inclisiran là một acid ribonucleic can thiệp nhỏ (siRNA) làm giảm cholesterol, sợi kép, được liên hợp trên sợi cảm ứng với triantennary N-acetylgalactosamine (GalNAc) để tạo điều kiện cho sự hấp thu bởi tế bào gan. Ở tế bào gan, inclisiran sử dụng cơ chế can thiệp RNA và chi phối xúc tác phân hủy mRNA cho proprotein convertase subtilisin kexin type 9. Điều này làm tăng lặp lại chu kỳ và biểu hiện thụ thể LDL-C trên bề mặt tế bào gan, làm tăng hấp thu LDL-C và giảm nồng độ LDL-C trong tuần hoàn.

### Tác dụng dược lực học

Sau một liều tiêm dưới da 284 mg inclisiran, LDL-C giảm rõ rệt trong vòng 14 ngày sau khi dùng. Giảm trung bình 49-51% LDL-C sau 30-60 ngày sử dụng đã được quan sát thấy. Vào ngày thứ 180, nồng độ LDL-C vẫn giảm khoảng 53%.

## **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

### **Hấp thu**

Sau khi dùng một liều đơn tiêm dưới da, nồng độ toàn thân của inclisiran tăng gần tỷ lệ thuận với liều dùng trong khoảng từ 24 mg đến 756 mg. Ở chế độ dùng thuốc khuyến cáo là 284 mg, nồng độ trong huyết tương đạt đỉnh trong khoảng 4 giờ sau liều dùng, với nồng độ tối đa trong huyết tương ( $C_{max}$ ) trung bình là 509 ng/ml. Nồng độ đạt đến mức không thể phát hiện trong vòng 48 giờ sau khi dùng liều. Diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian trong huyết tương (AUC) trung bình từ khi dùng liều được ngoại suy đến vô cực là 7980 ng\*giờ/ml. Các phát hiện về dược động học sau khi tiêm dưới da nhiều lần inclisiran tương tự như khi tiêm một liều duy nhất.

### **Phân bố**

Inclisiran gắn kết với protein *in vitro* 87% ở nồng độ huyết tương lâm sàng liên quan. Sau khi tiêm dưới da một liều đơn inclisiran 284 mg cho người lớn khỏe mạnh, thể tích phân bố biểu kiến khoảng 500 lít. Dựa trên dữ liệu phi lâm sàng, inclisiran đã cho thấy là có sự hấp thu cao và tính chọn lọc cao đối với gan, cơ quan đích để làm giảm cholesterol.

### **Chuyển hóa**

Inclisiran được chuyển hóa chủ yếu bởi các nuclease thành các nucleotide ngắn hơn không có hoạt tính với độ dài khác nhau. Inclisiran không phải là cơ chất của các chất vận chuyển thuốc thông thường và mặc dù các nghiên cứu *in vitro* không được tiến hành, nó không được dự đoán là cơ chất của cytochrome P450.

### **Thải trừ**

Thời gian bán thải pha cuối của inclisiran khoảng 9 giờ và không xảy ra tích lũy khi dùng nhiều liều. Mười sáu phần trăm (16%) inclisiran được thải qua thận.

### **Sự tuyến tính/không tuyến tính**

Trong nghiên cứu lâm sàng pha I, sự tăng nồng độ inclisiran gần như tỷ lệ thuận với liều dùng đã được quan sát thấy sau khi sử dụng các liều inclisiran tiêm dưới da từ 24 mg đến 756 mg. Quan sát thấy không có sự tích lũy và không có sự thay đổi phụ thuộc thời gian sau nhiều liều inclisiran tiêm dưới da.

### **Mối quan hệ dược động học/dược lực học**

Trong nghiên cứu lâm sàng pha I, một sự phân ly đã được quan sát thấy giữa các thông số dược động học của inclisiran và tác dụng dược lực học của LDL-C. Sự phân phối inclisiran có chọn lọc vào các tế bào gan là nơi nó được kết hợp vào phức hợp RISC (RNA-induced silencing complex), dẫn đến thời gian tác dụng dài, vượt quá thời gian tác dụng được dự đoán dựa trên thời gian bán thải trong huyết tương là 9 giờ. Tác dụng tối đa của việc làm giảm LDL-C đã được quan sát thấy với liều 284 mg, với liều cao hơn không tạo ra tác dụng lớn hơn.

### **Các nhóm bệnh nhân đặc biệt**

#### Suy thận

Phân tích dược động học dữ liệu từ một nghiên cứu chuyên biệt về suy thận báo cáo sự tăng  $C_{max}$  của inclisiran theo thứ tự gấp khoảng 2,3 lần, 2 lần và 3,3 lần và tăng AUC của inclisiran theo thứ tự gấp khoảng 1,6 lần, 1,8 lần và 2,3 lần ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin [CrCL] từ 60 ml/phút đến 89 ml/phút), suy thận trung bình (CrCL từ 30 ml/phút đến 59 ml/phút) và suy thận nặng (CrCL từ 15 ml/phút đến 29 ml/phút) so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Mặc dù nồng độ trong huyết tương thoáng qua cao hơn trong 48 giờ, sự giảm LDL-C là tương tự nhau ở tất cả các nhóm về chức năng thận. Dựa trên mô hình dược lực học quần thể, không khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối. Dựa trên các đánh giá về dược động học, dược lực học và độ an toàn, không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình hoặc nặng. Ảnh hưởng của thẩm phân máu đối với dược động học của inclisiran chưa được nghiên cứu. Xem xét rằng inclisiran được thải trừ qua thận, không nên thẩm phân máu trong ít nhất 72 giờ sau khi dùng Sybrava.

#### Suy gan

Phân tích dược động học dữ liệu từ một nghiên cứu chuyên biệt về suy gan báo cáo sự tăng  $C_{max}$  của inclisiran theo thứ tự gấp khoảng 1,1 lần và 2,1 lần và tăng AUC của inclisiran theo thứ tự gấp khoảng 1,3 lần và 2 lần ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) và suy gan trung bình (Child-Pugh loại B) so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Mặc dù nồng độ inclisiran trong huyết tương thoáng qua cao hơn, sự giảm LDL-C tương tự nhau giữa các nhóm bệnh nhân sử dụng inclisiran có chức năng gan bình thường và suy gan nhẹ. Ở bệnh nhân suy gan trung bình, nồng độ PCSK9 ban đầu thấp hơn rõ rệt và sự giảm LDL-C ít hơn so với ở bệnh nhân có chức năng gan bình thường. Không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh loại A và B). Sybrava chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

#### Các nhóm bệnh nhân đặc biệt khác

Một phân tích dược lực học quần thể đã được thực hiện trên dữ liệu từ 4.328 bệnh nhân. Tuổi,

thể trọng, giới tính, chủng tộc và độ thanh thải creatinin không thấy ảnh hưởng có ý nghĩa đến dược lực học của inclisiran. Không khuyến cáo điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có những đặc điểm nhân khẩu học này.

### NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

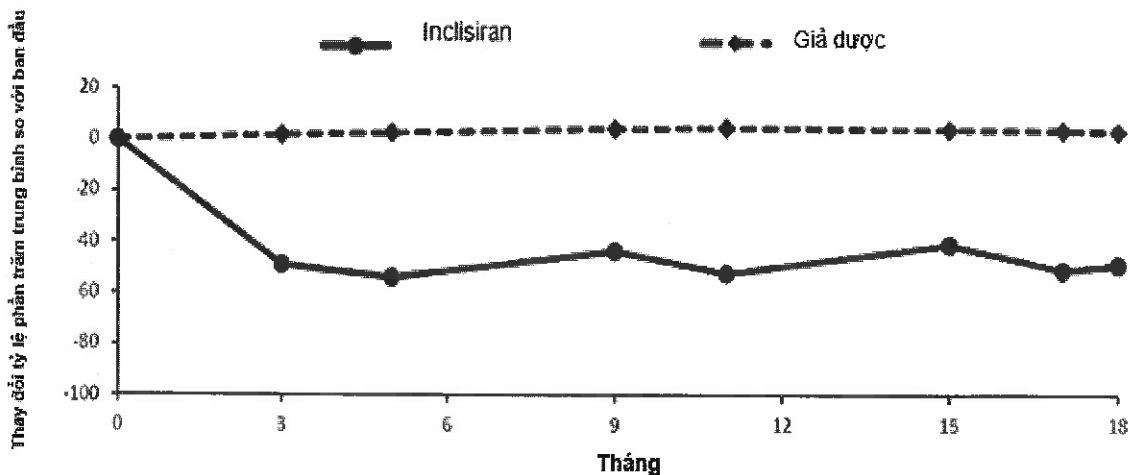
Trong các nghiên cứu lâm sàng và một số ấn bản, liều inclisiran 284 mg tương đương với 300 mg muối natri inclisiran.

Hiệu quả của inclisiran đã được đánh giá trong 3 nghiên cứu pha III ở những bệnh nhân bị bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch (ASCVD) (bệnh mạch vành, bệnh mạch máu não hoặc bệnh động mạch ngoại biên), tương đương nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch (đái tháo đường type 2, tăng cholesterol máu có tính gia đình, hoặc nguy cơ 10 năm là 20% hoặc cao hơn về việc có một biến cố tim mạch được đánh giá theo Thang điểm nguy cơ của Framingham hoặc tương đương) và/hoặc tăng cholesterol máu có tính gia đình (FH). Các bệnh nhân dùng liều statin tối đa được dung nạp, có hoặc không có liệu pháp điều chỉnh lipid máu khác và cần giảm thêm LDL-C (những bệnh nhân không thể đạt được mục tiêu điều trị). Khoảng 17% bệnh nhân không dung nạp statin. Các bệnh nhân được dùng những liều tiêm dưới da inclisiran 284 mg hoặc giả dược vào ngày thứ 1, ngày thứ 90, ngày thứ 270 và ngày thứ 450. Các bệnh nhân được theo dõi cho đến ngày thứ 540.

Ảnh hưởng của inclisiran đối với tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong tim mạch chưa được xác định.

Trong phân tích gộp pha III, inclisiran được dùng tiêm dưới da đã làm giảm từ 50% đến 55% LDL-C ngay từ ngày thứ 90 (Hình 1), được duy trì trong thời gian điều trị dài hạn. LDL-C giảm tối đa vào ngày thứ 150 sau khi dùng liều thứ hai. Sự giảm LDL-C tăng ít nhưng có ý nghĩa thống kê lên đến 65% có liên quan đến nồng độ LDL-C ban đầu thấp hơn (khoảng < 2 mmol/l [77 mg/dl]), nồng độ PCSK9 ban đầu cao hơn, liều statin và cường độ statin cao hơn.

**Hình 1 Thay đổi tỷ lệ phần trăm trung bình so với LDL-C ban đầu ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp được điều trị bằng inclisiran so với giả dược (phân tích gộp)**



Số bệnh nhân	Giả dược			Inclisiran		
Giả dược	1827	1796	1768	1733	1721	1695
Inclisiran	1833	1788	1792	1755	1741	1646

Bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch (ASCVD) và tương đương nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch

Hai nghiên cứu đã được thực hiện ở những bệnh nhân bị bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch và tương đương nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch (ORION-10 và ORION-11). Các bệnh nhân đang sử dụng liệu statin tối đa được dung nạp, có hoặc không có liệu pháp điều chỉnh lipid máu khác, như ezetimibe, và được yêu cầu giảm thêm LDL-C. Vì giảm LDL-C được dự kiến sẽ cải thiện kết quả tim mạch, các đồng tiêu chí chính ở mỗi nghiên cứu là thay đổi tỷ lệ phần trăm về LDL-C từ ban đầu đến ngày thứ 510 so với giả dược và thay đổi tỷ lệ phần trăm LDL-C từ mức ban đầu đến sau ngày thứ 90 và đến ngày thứ 540 để ước tính ảnh hưởng kết hợp lên LDL-C theo thời gian.

ORION - 10 là một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược trong 18 tháng, được thực hiện ở 1.561 bệnh nhân bị bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch.

Tuổi trung bình lúc ban đầu là 66 tuổi (từ 35-90 tuổi), 60% bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi, 31% bệnh nhân là phụ nữ, 86% bệnh nhân là chủng tộc người da trắng, 13% bệnh nhân là chủng tộc người da đen, 1% bệnh nhân là chủng tộc người châu Á và 14% bệnh nhân là chủng tộc người gốc Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha hoặc latin. LDL-C trung bình ban đầu là 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Sáu mươi chín phần trăm (69%) bệnh nhân dùng statin cường độ cao, 19% bệnh nhân dùng statin cường độ trung bình, 1% bệnh nhân dùng statin cường độ thấp và 11% không dùng statin. Các statin được sử dụng phổ biến nhất là atorvastatin và rosuvastatin.

Inclisiran đã làm giảm có ý nghĩa thay đổi tỷ lệ phần trăm trung bình LDL-C so với ban đầu đến ngày thứ 510 so với giả dược là 52% (khoảng tin cậy (CI) 95%: -56%, -49%;  $p < 0,0001$ ) (Bảng 2).

Inclisiran cũng làm giảm có ý nghĩa thay đổi tỷ lệ phần trăm LDL-C từ mức ban đầu đến sau ngày thứ 90 và đến ngày thứ 540 là 54% so với giả dược (khoảng tin cậy 95%: -56%, -51%;  $p < 0,0001$ ). Để biết thêm kết quả, xem Bảng 2.

**Bảng 2 Thay đổi tỷ lệ phần trăm trung bình so với ban đầu và sự khác biệt so với giả dược về các thông số lipid máu ở ngày thứ 510 trong nghiên cứu ORION-10**

Nhóm điều trị	LDL-C	Cholesterol toàn phần	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Giá trị ban đầu trung bình tính bằng mg/dl**	105	181	134	94	122
Ngày thứ 510 (thay đổi tỷ lệ phần trăm trung bình so với ban đầu)					
Giả dược (n=780)	1	0	0	-2	4
Inclisiran (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22

Khác biệt so với giả dược (Giá trị trung bình bình phương tối thiểu) (khoảng tin cậy 95%)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
* Vào ngày thứ 540; thay đổi tỷ lệ phần trăm trung vị về các giá trị Lp(a)					
** Giá trị ban đầu trung bình tính bằng nmol/l đối với Lp(a)					

Vào ngày thứ 510, 84% bệnh nhân bị bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch dùng inclisiran đã đạt được LDL-C mục tiêu < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) so với 18% bệnh nhân dùng giả dược.

Giảm đồng nhất và có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,0001$ ) về thay đổi tỷ lệ phần trăm LDL-C so với ban đầu đến ngày thứ 510 và thay đổi tỷ lệ phần trăm về LDL-C so với ban đầu sau ngày thứ 90 và đến ngày thứ 540 đã được quan sát thấy ở tất cả các phân nhóm bất kể đặc điểm nhân khẩu học ban đầu, đặc điểm của bệnh ban đầu (bao gồm giới tính, tuổi, chỉ số khối cơ thể, chủng tộc và sử dụng statin ban đầu), bệnh đi kèm và vùng địa lý.

ORION-11 là một nghiên cứu quốc tế, đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược trong 18 tháng đánh giá 1.617 bệnh nhân bị bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch hoặc tương đương nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch. Hơn 75% bệnh nhân được điều trị nền bằng statin cường độ cao, 87% bệnh nhân bị bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch và 13% bệnh nhân có tương đương nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch.

Tuổi trung bình lúc ban đầu là 65 tuổi (khoảng từ 20-88 tuổi), 55% bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi, 28% bệnh nhân là phụ nữ, 98% bệnh nhân là chủng tộc người da trắng, 1% bệnh nhân là chủng tộc người da đen, 1% bệnh nhân là chủng tộc người châu Á và 1% bệnh nhân là chủng tộc người gốc Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha hoặc latinh. LDL-C trung bình ban đầu là 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Bảy mươi tám phần trăm (78%) bệnh nhân dùng statin cường độ cao, 16% bệnh nhân dùng statin cường độ trung bình, 0,4% bệnh nhân dùng statin cường độ thấp và 5% bệnh nhân không dùng statin. Các statin được sử dụng phổ biến nhất là atorvastatin và rosuvastatin.

Inclisiran đã làm giảm có ý nghĩa thay đổi tỷ lệ phần trăm trung bình về LDL-C so với ban đầu đến ngày thứ 510 so với giả dược là 50% (khoảng tin cậy 95%: -53%, -47%;  $p < 0,0001$ ) (Bảng 3).

Inclisiran cũng làm giảm có ý nghĩa thay đổi tỷ lệ phần trăm về LDL-C từ ban đầu đến sau ngày thứ 90 và đến ngày thứ 540 là 49% so với giả dược (khoảng tin cậy 95%: -52%, -48%;  $p < 0,0001$ ). Để biết thêm kết quả, xem Bảng 3.

**Bảng 3 Thay đổi tỷ lệ phần trăm trung bình so với ban đầu và khác biệt so với giả dược về các thông số lipid máu vào ngày thứ 510 trong nghiên cứu ORION-11**

Nhóm điều trị	LDL-C	Cholesterol toàn phần	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
---------------	-------	-----------------------	-----------	-------	--------

Giá trị ban đầu trung bình tính bằng mg/dl**	105	185	136	96	107
Ngày thứ 510 (thay đổi tỷ lệ phần trăm trung bình so với ban đầu)					
Giả dược (n=807)	4	2	2	1	0
Inclisiran (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Khác biệt so với giả dược (Giá trị trung bình bình phương tối thiểu) (khoảng tin cậy 95%)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
* Vào ngày thứ 540; thay đổi tỷ lệ phần trăm trung vị về các giá trị Lp(a)					
** Giá trị ban đầu trung bình tính bằng nmol/l đối với Lp(a)					

Vào ngày thứ 510, 82% bệnh nhân bị bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch dùng inclisiran đã đạt được LDL-C mục tiêu < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) so với 16% bệnh nhân dùng giả dược. Ở những bệnh nhân có tương đương nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch, LDL-C mục tiêu < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) đã đạt được ở 78% bệnh nhân dùng inclisiran so với 31% bệnh nhân dùng giả dược.

Giảm đồng nhất và có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) về thay đổi tỷ lệ phần trăm về LDL-C so với ban đầu đến ngày thứ 510 và thay đổi tỷ lệ phần trăm về LDL-C so với ban đầu sau ngày thứ 90 và đến ngày thứ 540 đã được quan sát thấy ở tất cả các phân nhóm bất kể đặc điểm nhân khẩu học ban đầu, đặc điểm của bệnh ban đầu (bao gồm giới tính, tuổi, chỉ số khối cơ thể, chủng tộc và sử dụng statin ban đầu), bệnh đi kèm và vùng địa lý.

#### Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử

ORION-9 là một thử nghiệm quốc tế, đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược trong 18 tháng, được tiến hành ở 482 bệnh nhân bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử (HeFH). Tất cả các bệnh nhân dùng liệu statin tối đa được dung nạp, có hoặc không có liệu pháp điều chỉnh lipid máu khác, như ezetimibe, và cần giảm LDL-C thêm. Chẩn đoán HeFH được thực hiện bằng cách xác định kiểu gen hoặc tiêu chuẩn lâm sàng ("FH xác định" sử dụng tiêu chuẩn của Simon Broome hoặc Tổ chức Y tế thế giới (WHO)/Dutch Lipid Network).

Các đồng tiêu chí chính là thay đổi tỷ lệ phần trăm LDL-C từ ban đầu đến ngày thứ 510 so với giả dược và thay đổi tỷ lệ phần trăm về LDL-C so với ban đầu sau ngày thứ 90 và đến ngày thứ 540 để ước tính ảnh hưởng kết hợp lên LDL-C theo thời gian. Các tiêu chí phụ chủ yếu là thay đổi tuyệt đối về LDL-C so với ban đầu đến ngày thứ 510, thay đổi tuyệt đối về tỷ lệ phần trăm được điều chỉnh theo thời gian về LDL-C so với ban đầu sau ngày thứ 90 và đến ngày

thứ 540 và thay đổi tỷ lệ phần trăm về LDL-C so với ban đầu đến ngày thứ 510 về PCSK9, cholesterol toàn phần, Apo-B và non-HDL-C (không HDL-C (cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao)); Các tiêu chí phụ bổ sung bao gồm đáp ứng của từng bệnh nhân với inclisiran và tỷ lệ bệnh nhân đạt được mục tiêu lipid máu chung về mức độ nguy cơ của họ về bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch.

Tuổi trung bình lúc ban đầu là 55 tuổi (khoảng từ 21-80 tuổi), 22% bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi, 53% bệnh nhân là phụ nữ, 94% bệnh nhân là chủng tộc người da trắng, 3% bệnh nhân là chủng tộc người da đen, 3% bệnh nhân là chủng tộc người châu Á và 3% bệnh nhân là chủng tộc người gốc Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha hoặc latin. LDL-C trung bình ban đầu là 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Bảy mươi bốn phần trăm (74%) bệnh nhân dùng statin cường độ cao, 15% bệnh nhân dùng statin cường độ trung bình và 10% bệnh nhân không dùng statin. Năm mươi hai phần trăm (52%) bệnh nhân được điều trị bằng ezetimibe. Các statin được sử dụng phổ biến nhất là atorvastatin và rosuvastatin.

Inclisiran đã làm giảm có ý nghĩa thay đổi tỷ lệ phần trăm trung bình về LDL-C so với ban đầu đến ngày thứ 510 so với giả dược là 48% (khoảng tin cậy 95%: -54%, -42%;  $p < 0,0001$ ) (Bảng 4).

Inclisiran cũng làm giảm có ý nghĩa thay đổi tỷ lệ phần trăm về LDL-C so với ban đầu sau ngày thứ 90 và đến ngày thứ 540 là 44% so với giả dược (khoảng tin cậy 95%: -48%, -40%;  $p < 0,0001$ ). Để biết thêm kết quả, xem Bảng 4.

**Bảng 4 Thay đổi tỷ lệ phần trăm trung bình so với ban đầu và khác biệt so với giả dược về các thông số lipid máu vào ngày thứ 510 trong nghiên cứu ORION-9**

Nhóm điều trị	LDL-C	Cholesterol toàn phần	Non-HDL-C	Apo-B	Lp(a)*
Giá trị ban đầu trung bình tính bằng mg/dl**	153	231	180	124	121
Ngày thứ 510 (thay đổi tỷ lệ phần trăm trung bình so với ban đầu)					
Giả dược (n=240)	8	7	7	3	4
Inclisiran (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Khác biệt so với giả dược (Giá trị trung bình bình phương tối thiểu) (khoảng tin cậy 95%)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
* Vào ngày thứ 540; thay đổi tỷ lệ phần trăm trung bình về các giá trị Lp(a)					
** Giá trị ban đầu trung bình tính bằng nmol/l đối với Lp(a)					

Vào ngày thứ 510, 52,5% bệnh nhân bị bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch dùng inclisiran đã đạt được LDL-C mục tiêu < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) so với 1,4% bệnh nhân bị bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch dùng giả dược, trong khi ở nhóm có tương đương nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch thì 66,9% bệnh nhân dùng inclisiran đã đạt được LDL-C mục tiêu < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) so với 8,9% bệnh nhân dùng giả dược.

Giảm đồng nhất và có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) về thay đổi tỷ lệ phần trăm về LDL-C so với ban đầu đến ngày thứ 510 và thay đổi tỷ lệ phần trăm về LDL-C so với ban đầu sau ngày thứ 90 và đến ngày thứ 540 đã được quan sát thấy ở tất cả các phân nhóm bất kể đặc điểm nhân khẩu học ban đầu, đặc điểm của bệnh ban đầu (bao gồm giới tính, tuổi, chỉ số khối cơ thể, chủng tộc và sử dụng statin ban đầu), bệnh đi kèm và vùng địa lý.

### **Nhóm bệnh nhân trẻ em**

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đã hoãn nghĩa vụ đệ trình kết quả của các nghiên cứu với inclisiran ở một hoặc nhiều phân nhóm của nhóm bệnh nhân trẻ em trong việc điều trị tăng cholesterol (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** để biết thông tin về việc sử dụng cho trẻ em).

### **DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG**

Trong các nghiên cứu độc tính liều lặp lại được thực hiện trên chuột cống và khí, mức liều không quan sát thấy tác dụng có hại (NOAEL) được xác định là liều cao nhất được tiêm dưới da tạo ra nồng độ đáng kể vượt quá nồng độ tối đa trên người. Các quan sát vi thể từ các nghiên cứu độc tính bao gồm sự tạo không bào trong tế bào gan của chuột cống và đại thực bào hạch bạch huyết của khí, và sự hiện diện của các hạt ura base trong tế bào gan của khí và thận của chuột cống và khí. Những quan sát này không liên quan đến những thay đổi trong các thông số xét nghiệm lâm sàng và không được xem là bất lợi.

Inclisiran không gây ung thư ở chuột cống Sprague Dawley hoặc ở chuột nhắt TgRasH2 sử dụng inclisiran với liều lượng đủ vượt quá liều lâm sàng.

Không quan sát thấy khả năng gây đột biến hoặc gây gãy nhiễm sắc thể của inclisiran trong một loạt các thử nghiệm, bao gồm thử nghiệm gây đột biến vi khuẩn, thử nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể *in vitro* trong tế bào lympho máu ngoại biên của người và thử nghiệm nhân nhỏ ở tủy xương chuột cống *in vivo*.

Các nghiên cứu về sinh sản được thực hiện trên chuột cống và thỏ không cho thấy bằng chứng gây tổn hại đối với thai do inclisiran ở liều cao nhất được sử dụng là liều tạo ra nồng độ đáng kể vượt quá nồng độ tối đa trên người.

Inclisiran không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản hoặc hiệu suất sinh sản của chuột cống đực và cái sử dụng inclisiran trước khi mang thai và trong thời kỳ mang thai. Liều lượng liên quan đến nồng độ toàn thân lớn hơn nhiều lần so với nồng độ trên người ở liều lâm sàng.

Inclisiran đã được quan sát thấy trong sữa của chuột cống cho con bú; tuy nhiên không có bằng chứng về sự hấp thu toàn thân ở chuột cống sơ sinh còn bú.

### **HẠN DÙNG**

24 tháng

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Không bảo quản trên 30°C. Không để đông đá.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 1 ống tiêm đóng sẵn thuốc 1,5 ml.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

TCCS.

**CƠ SỞ SẢN XUẤT**

**Sandoz GmbH**

Biochemiestrasse 10, 6336 Langkampfen, Áo

**PHIÊN BẢN**

PI\_Sybrava \_PI EU SmPC Dec2020\_V1.1

