

Departamento de Registro Farmacéutico

SYBRAVA™

(inclisirán)

284 mg/1,5 ml, solución inyectable

Prospecto internacional

Autor del IPL:	Mohammed Abrar Hussain
Autor de la CDS:	J. Lin
Aprobación por el GLC:	24 de marzo de 2020
Fecha de entrada en vigor:	23 de abril de 2020, corr. 3 de diciembre de 2020
N.º de referencia (SLC):	No aplicable
Versión del documento:	Última

Propiedad de Novartis

Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

Sybrava® solución inyectable

Otros fármacos modificadores de los lípidos.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Sybrava se suministra como solución inyectable. La solución es límpida, entre incolora y amarillo pálido, y esencialmente exenta de partículas.

Sustancia activa

Cada mililitro (ml) contiene inclisirán sódico equivalente a 189 mg de inclisirán.

Cada jeringa precargada contiene 1,5 ml de solución con 284 mg de inclisirán (equivalentes a 300 mg de inclisirán sódico).

Excipientes

Agua para inyectables, hidróxido de sodio (para ajustar el pH), ácido fosfórico (para ajustar el pH).

INDICACIONES

Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta

Sybrava® está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como complemento de la dieta:

- en combinación con una estatina o estatina con otras terapias reductoras de lípidos en pacientes que no pueden alcanzar los objetivos de colesterol LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina o,
- solo o en combinación con otras terapias para reducir los lípidos en pacientes que son intolerantes a las estatinas o para quienes una estatina está contraindicada.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada de Sybrava es de 284 mg administrados en una sola inyección subcutánea: al inicio, de nuevo a los 3 meses y luego cada 6 meses.

Omisión de una dosis

- Si se omite una dosis prevista de Sybrava y han pasado menos de 3 meses desde la fecha en la que debía haberse administrado, hay que inyectarla y seguir respetando el calendario de administración original.

- Si se omite una dosis prevista de Sybrava y han pasado más de 3 meses desde la fecha en la que debía haberse inyectado, hay que comenzar un nuevo calendario de administración: Sybrava deberá administrarse al inicio, de nuevo a los 3 meses y luego cada 6 meses.

Transición terapéutica a partir de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9

Se puede administrar Sybrava inmediatamente después de la última dosis de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la proproteína convertasa-subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9). Para mantener la reducción de C-LDL se recomienda administrar Sybrava en un plazo máximo de 2 semanas desde la última dosis del anticuerpo monoclonal inhibidor de la PCSK9.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (leve, moderada o severa) o insuficiencia renal terminal. En los pacientes en hemodiálisis no se debe realizar esta hasta que hayan pasado al menos 72 horas desde la administración de Sybrava (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado la administración a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Sybrava en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Sybrava debe ser administrado por un profesional sanitario.

Sybrava debe inyectarse por vía subcutánea en el abdomen. Las inyecciones no deben administrarse en zonas en las que haya afecciones o lesiones cutáneas activas, como quemaduras solares, erupciones, inflamación o infecciones de la piel.

Antes de administrar Sybrava hay que inspeccionar visualmente la solución por si contiene partículas visibles, en cuyo caso no debe utilizarse.

Cada dosis de 284 mg se administra mediante una única jeringa precargada. Cada jeringa precargada es para un solo uso.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hemodiálisis

No se ha estudiado el efecto de la hemodiálisis en la farmacocinética de inclisirán. Teniendo en cuenta que inclisirán se elimina por vía renal, no se debe realizar una hemodiálisis hasta al menos 72 horas después de la administración de inclisirán.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Se evaluó la seguridad de Sybrava en tres ensayos de fase III comparativos con placebo en los que participaron 3655 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), equivalentes de riesgo de ECVA o hipercolesterolemia familiar (HF), tratados con estatinas en las dosis máximas toleradas y Sybrava o placebo; de ellos, 1833 pacientes recibieron inclisirán durante un plazo de hasta 18 meses (duración media del tratamiento: 526 días).

Los datos de seguridad de los tres estudios pivotaes de fase III comparativos con placebo mostraron que la incidencia de eventos adversos surgidos durante el tratamiento (EAST) era similar entre los pacientes tratados con Sybrava y los que recibieron placebo. La mayoría fueron EAST leves y sin relación con Sybrava ni con el placebo. Las únicas reacciones adversas asociadas con Sybrava en los ensayos pivotaes fueron eventos adversos en la zona de inyección.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con inclisirán

Reacciones adversas	Placebo (N=1822) %	Sybrava (N=1833) %	Categoría de frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Eventos adversos en la zona de inyección ¹	1,8	8,2	Frecuente

¹Los eventos adversos más frecuentes son: reacción en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección.

Descripción de reacciones adversas específicas

Eventos adversos en la zona de inyección

En los ensayos pivotaes, se produjeron eventos adversos en la zona de inyección en el 8,2% de los pacientes tratados con Sybrava y el 1,8% de los que recibieron placebo. La proporción de pacientes que dejaron de recibir el tratamiento debido a eventos adversos en la zona de inyección fue del 0,2% entre los tratados con Sybrava y del 0,0% entre los que recibieron placebo. Todas estas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado y transitorias, y se resolvieron sin dejar secuelas. Los eventos adversos en la zona de inyección observados con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con Sybrava fueron reacción en la zona de inyección (3,1%), dolor en la zona de inyección (2,2%), eritema en la zona de inyección (1,6%) y erupción en la zona de inyección (0,7%).

Inmunogenia

En los ensayos pivotaes, se realizaron pruebas de determinación de anticuerpos contra el fármaco en 1830 pacientes. Se confirmó la positividad de la prueba en el 1,8% de los pacientes (33/1830) antes de la administración y en el 4,9% (90/1830) durante los 18 meses de tratamiento con Sybrava. No se observaron diferencias clínicamente significativas de la eficacia clínica, la seguridad o el perfil farmacodinámico de Sybrava entre los pacientes con anticuerpos contra el inclisirán.

INTERACCIONES

Sybrava no es sustrato, inhibidor ni inductor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450) ni de los transportadores habituales de fármacos, por lo que no se prevén interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos. Las evaluaciones de las interacciones farmacológicas han mostrado que no se producen interacciones clínicamente trascendentes con la atorvastatina, la rosuvastatina u otras estatinas (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

No hay datos sobre el uso de Sybrava en embarazadas que permitan documentar un riesgo asociado al medicamento. Los estudios sobre la reproducción llevados a cabo en ratas y conejos no mostraron un riesgo de aumento de las anomalías fetales con la administración subcutánea de inclisirán durante la organogénesis en dosis que daban lugar a exposiciones (AUC) 16 y 39 veces superiores, respectivamente, a las observadas con la dosis humana máxima recomendada (DHMR; véase Datos en animales).

Datos en animales

En estudios del desarrollo embriofetal llevados a cabo en ratas hembras Sprague-Dawley gestantes y conejas blancas de Nueva Zelanda gestantes, se administró inclisirán por vía subcutánea en dosis de 50, 100 y 150 mg/kg una vez al día durante el período de organogénesis (ratas: entre los días 6 y 17

posteriores al apareamiento; conejas: entre los días 7 y 19 posteriores al apareamiento). No hubo signos de muerte embrifetal, fetotoxicidad ni teratogenia. Las dosis más altas estudiadas se asociaron a márgenes de seguridad equivalentes a exposiciones (AUC) 16,0 y 39,3 veces superiores, respectivamente, a las observadas con la DHMR.

En las ratas, se detectó inclisirán en el plasma fetal; por lo general, las concentraciones aumentaban al aumentar la dosis, pero eran notablemente inferiores a las maternas (entre 65 y 154 veces más bajas). En ninguno de los grupos de dosis se detectó inclisirán en el hígado de los fetos. En los conejos, el inclisirán estaba por debajo del límite inferior de cuantificación tanto en el plasma como en el hígado de los fetos.

En el estudio del desarrollo pre- y posnatal llevado a cabo en ratas Sprague-Dawley gestantes, se administró inclisirán una vez al día por vía subcutánea en dosis de 50, 100 y 150 mg/kg desde el día 6 posterior al apareamiento hasta el día 20 de la lactancia. El inclisirán se toleró bien y no se observaron signos de toxicidad materna ni efectos sobre el desempeño materno. No se observaron efectos adversos en la progenie.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si el inclisirán se excreta en la leche materna humana tras administrar Sybrava. No hay datos de los efectos del inclisirán sobre los bebés alimentados con leche materna ni sobre la producción de esta. El inclisirán estaba presente en la leche de las ratas tras inyectarlo por vía subcutánea una vez al día. Sin embargo, no se observaron indicios de absorción sistémica en las crías de rata lactantes. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben ponderarse en función de la necesidad clínica de la madre de recibir Sybrava y de los posibles efectos adversos de Sybrava en el lactante.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Infertilidad

No hay datos acerca del efecto de Sybrava sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas hembra y ratas macho tratadas con dosis que daban lugar a exposiciones (AUC) 20,4 y 44,1 veces superiores, respectivamente, a las observadas con la DHRM (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

No se observó ningún efecto adverso de trascendencia clínica en los voluntarios sanos que recibieron inclisirán en dosis hasta tres veces superiores a la terapéutica. No se dispone de ningún tratamiento específico para la sobredosis de Sybrava. En caso de sobredosis, se debe administrar un tratamiento sintomático e instaurar las medidas de apoyo pertinentes.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

El inclisirán es un ácido ribonucleico interferente pequeño (ARNip o siRNA) bicatenario hipocolesterolemiante, conjugado en la hebra codificante con *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) triantenaria para facilitar su captación por los hepatocitos. En estas células, el inclisirán utiliza el mecanismo de la ribointerferencia y dirige la degradación catalítica del ARNm de la PCSK9. Ello aumenta el reciclado y la expresión de los receptores de C-LDL en la superficie de los hepatocitos, lo que a su vez incrementa la captación del C-LDL y disminuye las concentraciones de este en la circulación sanguínea.

Farmacodinámica

Tras una única administración subcutánea de 284 mg de Sybrava, en el plazo de 14 días pudo apreciarse una disminución del C-LDL. Se observó una reducción media del C-LDL del 49%-51% entre 30 y 60 días después de la administración. En el día 180, el descenso de las concentraciones de C-LDL seguía siendo del 53% aproximadamente.

En los estudios de fase III, tras cuatro dosis de Sybrava administradas el día 1, el día 90 (~3 meses), el día 270 (~6 meses) y el día 450 (~12 meses), disminuyeron las concentraciones de C-LDL, colesterol total, apolipoproteína B (Apo B), colesterol transportado por las lipoproteínas que no son de alta densidad (C-no-HDL) y lipoproteína (a) (Lp(a)).

Electrofisiología cardíaca

En un ensayo aleatorizado con doble enmascaramiento, comparativo con placebo y tratamiento activo, y de diseño cruzado de tres vías, se administró a 48 sujetos sanos una dosis de inclisirán de 852 mg por vía subcutánea (el triple de la dosis máxima recomendada), moxifloxacino y placebo. No se observó un aumento del intervalo QTc ni de ningún otro parámetro electrocardiográfico con la dosis supraterapéutica de inclisirán.

Farmacocinética

Absorción

Tras una única administración subcutánea, la exposición sistémica al inclisirán aumentó de manera lineal y proporcional a la dosis en el intervalo comprendido entre 24 y 756 mg. Con la pauta posológica recomendada de 284 mg de inclisirán, las concentraciones plasmáticas alcanzaban su máximo unas 4 horas después de la administración, con una $C_{m\acute{a}x}$ media de 509 ng/ml. Las concentraciones descendían hasta niveles indetectables entre 24 y 48 horas después de la administración. La media del $AUC_{(0-\infty)}$ fue de 7980 ng•h/ml. Se observó una acumulación mínima o nula del inclisirán en plasma tras administraciones repetidas.

Distribución

En las concentraciones plasmáticas de interés clínico, el grado de unión del inclisirán a las proteínas es del 87% *in vitro*. Tras administrar una única dosis subcutánea de inclisirán de 284 mg a adultos sanos, el volumen aparente de distribución es de unos 500 l. Se ha observado que el inclisirán es captado en gran proporción y de manera muy selectiva en el hígado, que es el órgano efector para la reducción de las concentraciones de colesterol.

Biotransformación y metabolismo

El inclisirán es metabolizado fundamentalmente por nucleasas a nucleótidos inactivos más cortos de longitudes diversas. No es sustrato de enzimas del CYP450 ni de transportadores.

Eliminación

La vida media terminal de eliminación del inclisirán es de unas 9 horas y no se observa acumulación con las administraciones múltiples. El 16% del inclisirán se elimina por vía renal.

Linealidad o alinealidad

En el estudio clínico de fase I, la exposición al inclisirán aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis tras administrar dosis subcutáneas comprendidas entre 24 y 756 mg. No se observaron ni acumulación ni variaciones cronodependientes tras dosis repetidas de inclisirán por vía subcutánea.

En el estudio clínico de fase I se observó una disociación entre los parámetros farmacocinéticos del inclisirán y los efectos farmacodinámicos sobre el C-LDL. El ingreso selectivo del inclisirán al interior de los hepatocitos, donde se incorpora al complejo silenciador inducido por ARN (RISC), da lugar a un efecto prolongado, más duradero de lo que cabía prever a partir de la vida media de eliminación de 9 horas. El máximo efecto de reducción del C-LDL se observó con la dosis de 284 mg; dosis superiores no produjeron mayores efectos.

Evaluación del potencial de interacción farmacológica *in vitro*

No se han realizado estudios clínicos formales de interacción farmacológica. El inclisirán no es sustrato, inhibidor ni inductor de las enzimas del CYP450 ni de transportadores y no se prevé que dé lugar a interacciones farmacológicas o se vea afectado por inhibidores o inductores de las enzimas del CYP450 o de transportadores. En un análisis farmacocinético poblacional, el uso concomitante de inclisirán no afectaba de manera relevante a las concentraciones de atorvastatina ni de rosuvastatina.

Poblaciones especiales

Se llevó a cabo un análisis farmacodinámico poblacional de los datos de 4328 pacientes. La edad, el peso corporal y el sexo biológico no inflúan en grado significativo en la farmacodinámica del inclisirán. No se considera necesario ajustar la dosis en función de estos factores demográficos.

Disfunción renal

El análisis farmacocinético de los datos de un estudio específico de disfunción renal mostró que la $C_{máx}$ del inclisirán era unas 2,3, 2,0 y 3,3 veces mayor y el AUC del inclisirán era unas 1,6, 1,8 y 2,3 veces mayor en los pacientes con disfunción renal leve, moderada y severa, respectivamente, que en los que tenían una función renal normal. Aunque durante 24-48 horas la exposición plasmática fue transitoriamente más alta, el descenso de la concentración de C-LDL fue similar en todos los grupos de función renal. Según el modelo farmacodinámico poblacional, no hace falta ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal terminal. Basándose en las evaluaciones farmacocinéticas, farmacodinámicas y de la seguridad, no se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal (leve, moderada o severa). No se ha estudiado el efecto de la hemodiálisis sobre la farmacocinética del inclisirán. Dado que este fármaco se elimina por vía renal, no se debe hemodializar al paciente hasta que hayan pasado al menos 72 horas desde la administración de Sybrava.

Disfunción hepática

El análisis farmacocinético de los datos de un estudio específico de disfunción hepática mostró que la $C_{máx}$ del inclisirán era unas 1,1 y 2,1 veces mayor y el AUC del inclisirán era unas 1,3 y 2,0 veces mayor en los pacientes con disfunción hepática leve y moderada, respectivamente, que en los que tenían una función hepática normal. Aunque la exposición plasmática fue transitoriamente más alta, el descenso de la concentración de C-LDL fue similar en los grupos de pacientes tratados con inclisirán que tenían una función hepática normal y los que presentaban una disfunción hepática leve. En los pacientes con disfunción hepática moderada, las concentraciones iniciales de PCSK9 eran notablemente inferiores y la concentración de C-LDL descendió menos que en los pacientes con función hepática normal. No hace falta ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). No se ha estudiado Sybrava en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Sybrava en tres ensayos de fase III de 18 meses, aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, llevados a cabo en pacientes con ECVA, equivalentes de riesgo de ECVA o HFHe.

Los pacientes estaban tomando la dosis máxima tolerada de estatinas con o sin otro tratamiento hipolipidemiante (como la ezetimiba) y precisaban una reducción mayor del C-LDL. Aproximadamente el 17% de ellos eran intolerantes a las estatinas. Se administraron inyecciones subcutáneas de 284 mg de Sybrava o placebo el día 1, el día 90 (~3 meses), el día 270 (~9 meses) y el día 450 (~15 meses). Se siguió a los pacientes hasta el día 540 (~18 meses).

Análisis conjunto de los estudios de fase III

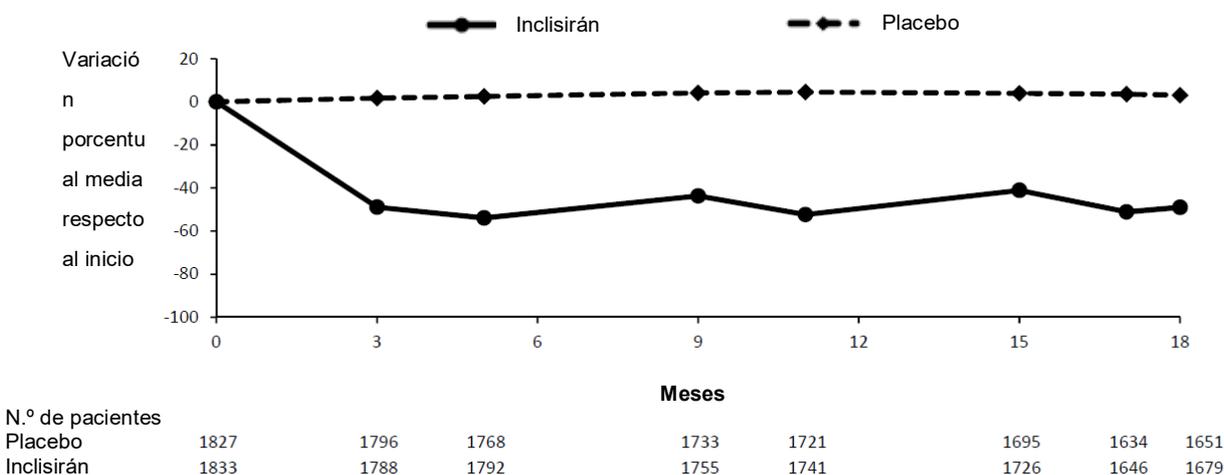
En el análisis conjunto de los estudios de fase III, Sybrava, administrado por vía subcutánea, redujo la concentración de C-LDL entre un 50% y un 55% ya desde el día 90 (Figura 1), descenso que se mantuvo durante el tratamiento prolongado. El máximo descenso del C-LDL se logró en el día 150, después de la segunda administración. Se observaron reducciones del C-LDL algo mayores (pero

estadísticamente significativas), de hasta el 65%, en los pacientes con concentraciones iniciales más bajas de C-LDL (aproximadamente <2 mmol/l [77 mg/dl]), concentraciones iniciales más altas de PCSK9, dosis más altas de estatinas y estatinas de mayor potencia.

Se observó un descenso del C-LDL en todos los subgrupos considerados: por edad, raza, sexo biológico, región geográfica, índice de masa corporal, riesgo según el National Cholesterol Education Program de los Estados Unidos, tabaquismo actual, factores de riesgo de cardiopatía coronaria al inicio, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura, tolerancia a la glucosa (es decir, presencia de diabetes mellitus de tipo 2, de síndrome metabólico o de ninguno de los dos), hipertensión arterial y concentración de triglicéridos al inicio.

El inclisiran también redujo el C-no-HDL, la Apo B, el colesterol total y la Lp(a) en los pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta. No se observaron variaciones clínicamente significativas del colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) ni de los triglicéridos.

Figura 1 Variación porcentual media del C-LDL respecto al inicio en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta tratados con inclisirán, en comparación con el placebo (análisis conjunto)



Hiperlipidemia primaria en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica

Se llevaron a cabo dos estudios en pacientes con ECVA y equivalentes de riesgo de ECVA (ORION-10 y ORION-11).

En ambos estudios, los criterios de valoración principales fueron la variación porcentual del C-LDL entre el inicio y el día 510 en comparación con el placebo, y la variación porcentual del C-LDL respecto al inicio, ajustada en función del tiempo, después del día 90 y hasta el día 540, para estimar el efecto integrado sobre el C-LDL a lo largo del tiempo.

Los criterios de valoración secundarios clave fueron la variación absoluta del C-LDL entre el inicio y el día 510; la variación absoluta del C-LDL respecto al inicio, ajustada en función del tiempo, después del día 90 y hasta el día 540, y la variación porcentual de las concentraciones de PCSK9, colesterol total, Apo B y C-no-HDL entre el inicio y el día 510. Otros criterios de valoración secundarios fueron el grado de respuesta individual a Sybrava y la proporción de pacientes que lograron las metas globales de concentraciones lipídicas correspondientes a su nivel de riesgo de ECVA.

El estudio ORION-10 era un ensayo multicéntrico de 18 meses aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, que se llevó a cabo en 1561 pacientes con ECVA. Los pacientes estaban tomando la dosis máxima tolerada de estatinas con o sin otro tratamiento hipolipemiante, como la ezetimiba, y precisaban una reducción mayor del C-LDL. Se administraron inyecciones subcutáneas de 284 mg de Sybrava o placebo el día 1, el día 90 (~3 meses), el día 270 (~9 meses) y el día 450 (~15 meses).

La media de edad al inicio era de 66 años (intervalo: 35 a 90 años), el 60% tenían ≥ 65 años, el 31% eran mujeres, el 86% eran blancos, el 13% eran negros, el 1% eran asiáticos y el 14% se identificaron

como de origen étnico hispano o latino. La concentración media de C-LDL al inicio era de 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Tomaban estatinas de gran potencia el 69% de los pacientes, de potencia intermedia el 19%, y de baja potencia el 1%; el 11% no tomaba ninguna estatina. Las estatinas más utilizadas eran atorvastatina y rosuvastatina.

Por lo que respecta a la variación porcentual del C-LDL desde el inicio hasta el día 510, Sybrava logró una reducción significativa del 52% en comparación con el placebo (IC del 95%: -56%; -49%; $p < 0,0001$) (Tabla 2 y Figura 2).

En cuanto a la variación porcentual del C-LDL respecto al inicio, ajustada en función del tiempo, después del día 90 y hasta el día 540, Sybrava también logró una reducción significativa del 54% en comparación con el placebo (IC del 95%: -56%; -51%; $p < 0,0001$). En la Tabla 2 se ofrecen más resultados.

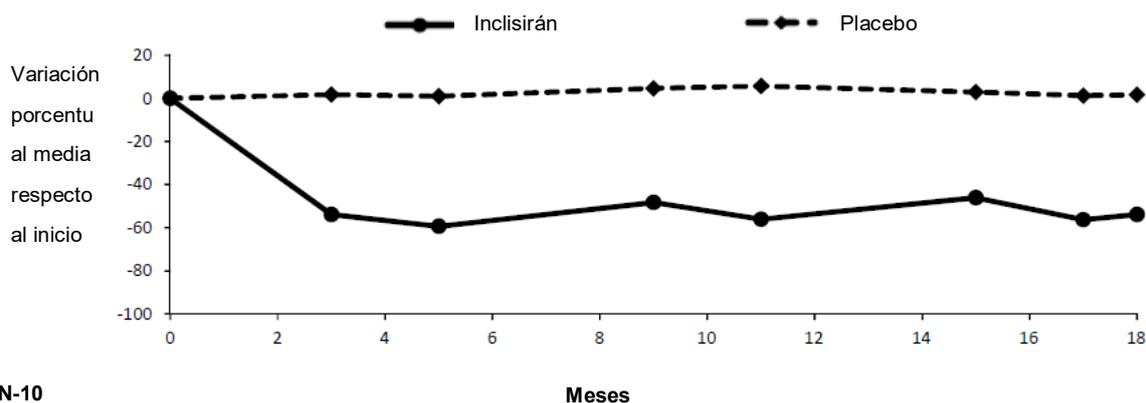
Tabla 2 Parámetros lipídicos: variación porcentual media entre el inicio y el día 510, y diferencia respecto al placebo (estudio ORION-10)

Grupo de tratamiento	C-LDL	Colesterol total	C-no-HDL	Apo B	Lp(a)*
Día 510 (variación porcentual media respecto al inicio)					
Placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
Inclisirán (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Diferencia respecto al placebo (MMC) (IC del 95%)	-52 (-56; -49)	-33 (-35; -31)	-47 (-50; -44)	-43 (-46; -41)	-26 (-29; -22)

Apo B = apolipoproteína B; C-LDL = colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; C-no-HDL = colesterol de las lipoproteínas que no son de alta densidad; IC = intervalo de confianza; Lp(a) = lipoproteína (a); MMC = media minimocuadrática.

*En el día 540; variación porcentual mediana de los valores de Lp(a).

Figura 2 Variación porcentual media del C-LDL respecto al inicio en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta y ECVA tratados con inclisirán, en comparación con el placebo (estudio ORION-10)

**ORION-10**

N.º de pacientes

	0	3	5	9	11	15	17	18
Placebo	780	762	745	724	715	698	666	670
Inclisirán	781	758	757	737	731	721	691	705

En el día 510, habían logrado la meta de una concentración de C-LDL <1,8 mmol/l (70 mg/dl) el 84% de los pacientes con ECVA tratados con Sybrava, frente al 18% de los tratados con placebo.

El estudio ORION-11 era un ensayo de 18 meses, internacional y multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que se evaluó a 1617 pacientes con ECVA o equivalentes de riesgo de ECVA (definidos como diabetes mellitus de tipo 2, HF o un riesgo del 20% o superior de sufrir un evento cardiovascular en el plazo de 10 años según la escala de riesgo de Framingham o equivalente). Más del 75% de los pacientes recibían un tratamiento de base con una estatina de gran potencia, el 87% de los pacientes padecían una ECVA y el 13% presentaban un equivalente de riesgo de ECVA. Los pacientes estaban tomando la dosis máxima tolerada de estatinas con o sin otro tratamiento hipolipidemiante, como la ezetimiba, y precisaban una reducción mayor del C-LDL. Se administraron inyecciones subcutáneas de 284 mg de Sybrava o placebo el día 1, el día 90 (~3 meses), el día 270 (~9 meses) y el día 450 (~15 meses).

La media de edad al inicio era de 65 años (intervalo: 20 a 88 años), el 55% tenían ≥ 65 años, el 28% eran mujeres, el 98% eran blancos, el 1% eran negros, el 1% eran asiáticos y el 1% se identificaron como de origen étnico hispano o latino. La concentración media de C-LDL al inicio era de 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Tomaban estatinas de gran potencia el 78% de los pacientes, de potencia intermedia el 16%, y de baja potencia el 0,4%; el 5% no tomaba ninguna estatina. Las estatinas más utilizadas eran atorvastatina y rosuvastatina.

Por lo que respecta a la variación porcentual del C-LDL desde el inicio hasta el día 510, Sybrava logró una reducción significativa del 50% en comparación con el placebo (IC del 95%: -53%; -47%; $p < 0,0001$) (Tabla 3 y Figura 3).

En cuanto a la variación porcentual del C-LDL respecto al inicio, ajustada en función del tiempo, después del día 90 y hasta el día 540, Sybrava también logró una reducción significativa del 49% en comparación con el placebo (IC del 95%: -52%; -47%; $p < 0,0001$). En la Tabla 3 se ofrecen más resultados.

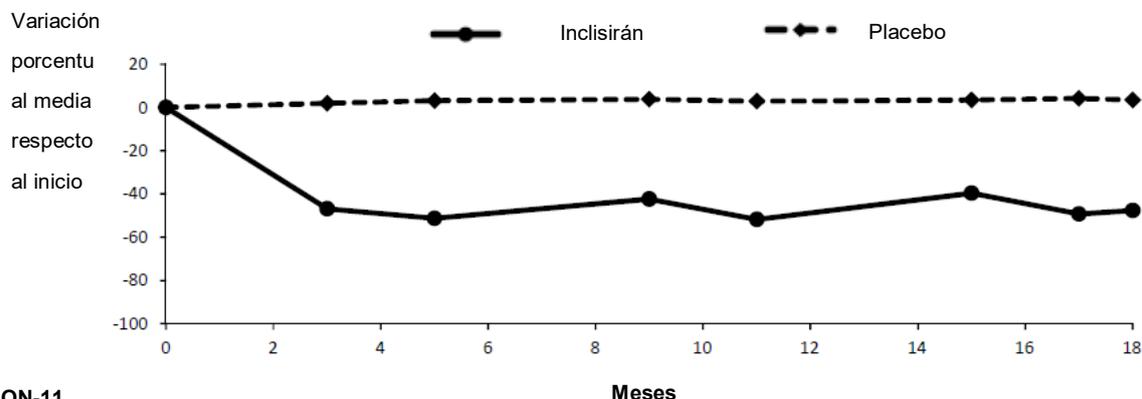
Tabla 3 Parámetros lipídicos: variación porcentual media entre el inicio y el día 510, y diferencia respecto al placebo (estudio ORION-11)

Grupo de tratamiento	C-LDL	Colesterol total	C-no-HDL	Apo B	Lp(a)*
Día 510 (variación porcentual media respecto al inicio)					
Placebo ($n=807$)	4	2	2	1	0
Inclisirán ($n=810$)	-46	-28	-41	-38	-19
Diferencia respecto al placebo (MMC) (IC del 95%)	-50 (-53; -47)	-30 (-32; -28)	-43 (-46; -41)	-39 (-41; -37)	-19 (-21; -16)

Apo B = apolipoproteína B; C-LDL = colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; C-no-HDL = colesterol de las lipoproteínas que no son de alta densidad; IC = intervalo de confianza; Lp(a) = lipoproteína (a); MMC = media minimocuadrática.

*En el día 540; variación porcentual mediana de los valores de Lp(a).

Figura -3 Variación porcentual media del C-LDL respecto al inicio en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta y ECVA o equivalentes de riesgo de ECVA tratados con inclisirán, en comparación con el placebo (estudio ORION-11)



ORION-11

N.º de pacientes

Placebo	807	797	785	774	773	764	739	749
Inclisirán	810	790	796	778	773	768	724	742

En el día 510, habían logrado la meta de una concentración de C-LDL <1,8 mmol/l (70 mg/dl) el 82% de los pacientes con ECVA tratados con Sybrava, frente al 16% de los tratados con placebo. En cuanto a los pacientes con un equivalente de riesgo de ECVA, habían logrado la meta de una concentración de C-LDL <2,6 mmol/l (100 mg/dl) el 78% de los tratados con Sybrava, frente al 31% de los tratados con placebo.

En un análisis conjunto de los dos estudios en pacientes con ECVA (ORION-10 y ORION-11), se observaron una variación porcentual del C-LDL entre el inicio y el día 510 y una variación porcentual respecto al inicio, ajustada en función del tiempo, después del día 90 y hasta el día 540 que eran constantes y estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Esta observación se dio en todos los subgrupos, con independencia de las características demográficas y nosológicas iniciales (sexo biológico, edad, índice de masa corporal, raza y uso de estatinas al inicio), las enfermedades concomitantes y la región geográfica (Figura 4).

Figura 4 Diferencias entre tratamientos en la variación porcentual del C-LDL entre el inicio y el día 510: análisis conjunto de los estudios ORION-10 y ORION-11

Subgrupo	Inclisirán N	Placebo N	MMC de la diferencia porcentual del C-LDL	IC del 95%
Global				
Global	1591	1587	-54,8	-57,0 a -52,7
Sexo biológico				
Hombres	1114	1129	-54,0	-56,6 a -51,5
Mujeres	477	458	-57,0	-61,2 a -52,8
Edad <65 años o ≥65 años				
<65 años	664	699	-55,4	-59,0 a -51,8
≥65 años	927	888	-54,4	-57,1 a -51,6
Edad <75 años o ≥75 años				
<75 años	1359	1342	-54,9	-57,3 a -52,5
≥75 años	232	245	-54,9	-59,7 a -50,0
Índice de masa corporal				
≤30,0	821	768	-53,0	-55,9 a -50,0
>30,0	770	817	-57,0	-60,2 a -53,8
Raza				
Blanca	1444	1481	-55,1	-57,4 a -52,9
Negra	122	95	-52,7	-62,7 a -42,8
Otra	25	11	-46,1	-79,9 a -12,3
Tratamiento con estatinas al inicio				
Toman estatinas	1467	1458	-55,2	-57,5 a -52,9
No toman estatinas	124	129	-50,2	-55,9 a -44,4
Potencia del tratamiento con estatinas				
Toman estatinas de gran potencia	1171	1174	-55,2	-57,8 a -52,6
No toman estatinas de gran potencia	420	413	-54,1	-57,8 a -50,3
Tratamiento hipolipidemiante (THL)				
Cualquier estatina	1467	1458	-55,2	-57,5 a -52,9
THL distinto de las estatinas	65	53	-55,6	-64,1 a -47,2
Ningún THL	59	76	-46,2	-54,3 a -38,2
Metabolopatía				
Diabetes	667	603	-55,8	-59,4 a -52,1
Síndrome metabólico	425	454	-57,2	-61,2 a -53,2
Ninguno de los dos	499	530	-51,9	-55,6 a -48,2
Categoría de riesgo				
ECVA	1493	1482	-55,3	-57,6 a -53,1
Equivalente de riesgo de ECVA	98	105	-47,2	-56,1 a -38,3
Función renal (FGe, Cockcroft Gault)				
Normal	823	854	-55,2	-58,2 a -52,2
Disfunción leve	584	540	-53,5	-57,1 a -49,9
Disfunción moderada	180	188	-57,7	-64,5 a -50,9
Triglicéridos al inicio en mg/dl				
≤132	797	799	-53,6	-56,6 a -50,6
>132	794	788	-56,0	-59,2 a -52,9
C-LDL al inicio en mg/dl				
≤96	819	807	-62,3	-67,2 a -57,4
>96	772	780	-53,1	-55,5 a -50,6
Cuartiles de C-LDL al inicio en mg/dl				
≤80	402	418	-64,5	-69,6 a -59,4
>80 - ≤96	417	389	-58,6	-62,7 a -54,5
>96 - ≤120	370	404	-51,2	-55,0 a -47,3
>120	402	376	-44,3	-48,1 a -40,6
Origen étnico				
Hispano o latino	113	108	-43,1	-52,1 a -34,2
Ni hispano ni latino	1478	1479	-55,7	-57,9 a -53,4
Región geográfica				
América del Norte	781	780	-57,0	-60,1 a -53,8
Europa	750	746	-51,7	-54,9 a -48,5
Sudáfrica	60	61	-66,3	-74,9 a -57,7

Inclisirán mejor

Placebo mejor

HFHe

El estudio ORION-9 fue un ensayo internacional y multicéntrico de 18 meses, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, que se llevó a cabo en 482 pacientes con HFHe. Todos los pacientes presentaban HFHe, estaban tomando las dosis máximas toleradas de estatinas con o sin otro tratamiento hipolipidemiante, como ezetimiba, y precisaban una reducción mayor del C-LDL. El diagnóstico de HFHe se había realizado mediante genotipado o según criterios clínicos («certeza

de HF» aplicando los criterios del registro Simon Broome o bien los de la OMS/Red de Clínicas de Lípidos Holandesa [DLCN]).

Los criterios de valoración principales eran la variación porcentual del C-LDL entre el inicio y el día 510 (~17 meses) en comparación con el placebo y la variación porcentual del C-LDL respecto al inicio, ajustada en función del tiempo, después del día 90 (~3 meses) y hasta el día 540 (~18 meses), para estimar el efecto integrado sobre el C-LDL a lo largo del tiempo. Los criterios de valoración secundarios clave eran la variación absoluta del C-LDL entre el inicio y el día 510; la variación absoluta del C-LDL respecto al inicio, ajustada en función del tiempo, después del día 90 y hasta el día 540; y la variación porcentual de las concentraciones de PCSK9, colesterol total, Apo B y C-no-HDL entre el inicio y el día 510. Otros criterios de valoración secundarios eran el grado de respuesta individual a Sybrava y la proporción de pacientes que lograban las metas globales de concentraciones lipídicas correspondientes a su nivel de riesgo de ECVA.

La media de edad al inicio era de 55 años (intervalo: 21 a 80 años), el 22% tenían ≥ 65 años, el 53% eran mujeres, el 94% eran blancos, el 3% eran negros, el 3% eran asiáticos y el 3% se identificaron como de origen étnico hispano o latino. La concentración media de C-LDL al inicio era de 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Tomaban estatinas de gran potencia el 74% de los pacientes y de potencia intermedia el 15%; el 10% no tomaba ninguna estatina. El 52% de los pacientes estaban en tratamiento con ezetimiba. Las estatinas más utilizadas eran atorvastatina y rosuvastatina.

Por lo que respecta a la variación porcentual del C-LDL desde el inicio hasta el día 510, Sybrava logró una reducción significativa del 48% en comparación con el placebo (IC del 95%: -54%; -42%; $p < 0,0001$) (Tabla 4 y Figura 5).

En cuanto a la variación porcentual del C-LDL respecto al inicio, ajustada en función del tiempo, después del día 90 y hasta el día 540, Sybrava también logró una reducción significativa del 44% en comparación con el placebo (IC del 95%: -48%; -40%; $p < 0,0001$). En la Tabla 4 se ofrecen más resultados.

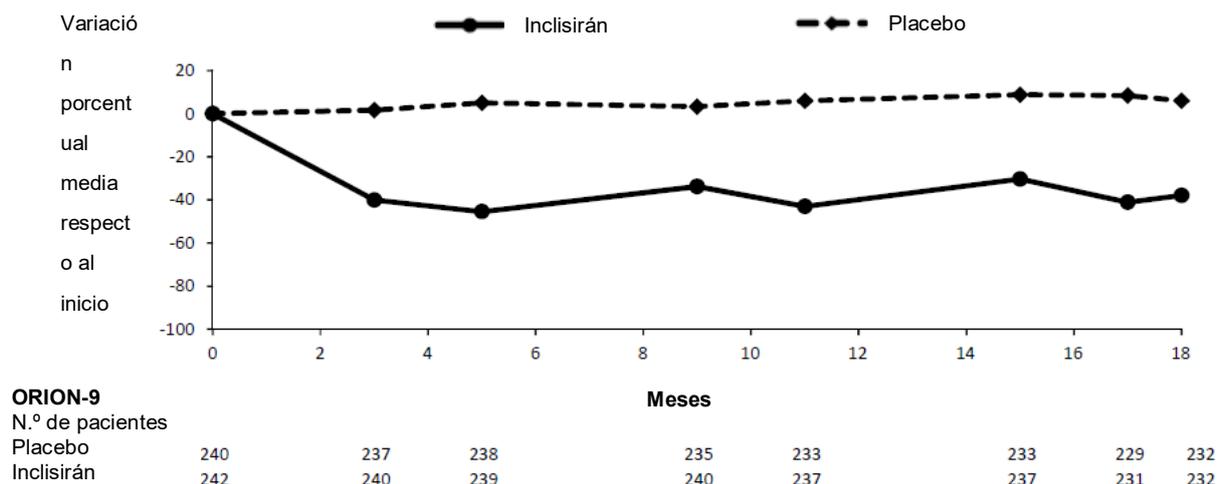
Tabla 4 Parámetros lipídicos en pacientes con HFHe: variación porcentual media entre el inicio y el día 510, y diferencia respecto al placebo (estudio ORION-9)

Grupo de tratamiento	C-LDL	Colesterol total	C-no-HDL	Apo B	Lp(a)*
Día 510 (variación porcentual media respecto al inicio)					
Placebo (n=240)	8	7	7	3	4
Inclisiran(n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Diferencia respecto al placebo (MMC) (IC del 95%)	-48 (-54; -42)	-32 (-36; -28)	-42 (-47; -37)	-36 (-40; -32)	-17 (-22; -12)

Apo B = apolipoproteína B; C-LDL = colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; C-no-HDL = colesterol de las lipoproteínas que no son de alta densidad; IC = intervalo de confianza; Lp(a) = lipoproteína (a); MMC = media minimocuadrática.

*En el día 540; variación porcentual mediana de los valores de Lp(a).

Figura 5 Variación porcentual media del C-LDL respecto al inicio en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta y HFHe tratados con inclisirán, en comparación con el placebo (estudio ORION-9)



En el día 510, habían logrado la meta de una concentración de C-LDL <1,8 mmol/l (70 mg/dl) el 53% de los pacientes con ECVA tratados con Sybrava, frente al 1% de los tratados con placebo. En cuanto a los pacientes con un equivalente de riesgo de ECVA, habían logrado la meta de una concentración de C-LDL <2,6 mmol/l (100 mg/dl) el 67% de los tratados con Sybrava, frente al 9% de los tratados con placebo.

En todos los subgrupos se observó una variación porcentual del C-LDL entre el inicio y el día 510 y una variación porcentual respecto al inicio, ajustada en función del tiempo, después del día 90 y hasta el día 540 que eran constantes y estadísticamente significativas ($p < 0,05$), con independencia de las características demográficas y nosológicas iniciales (sexo biológico, edad, índice de masa corporal, raza y uso de estatinas al inicio), las enfermedades concomitantes y la región geográfica.

Sybrava® reduce el C-LDL y se prevé que mejore los resultados cardiovasculares.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos, procedentes de los estudios habituales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas y poder cancerígeno, no revelan ningún riesgo especial para el ser humano.

Toxicidad tras dosis repetidas

En los estudios toxicológicos de administración de dosis repetidas llevados a cabo en ratas y macacos se identificaron las dosis máximas sin efecto adverso observado (NOAEL) como las dosis más altas de inclisirán administradas por vía subcutánea (250 y 300 mg/kg, respectivamente) y se

asociaron a márgenes de seguridad correspondientes a exposiciones (AUC) 54,9 veces superiores, en ratas, y 112 veces superiores, en macacos, a las observadas con la DHMR.

Carcinogenia y mutagenia

Se evaluó el poder cancerígeno del inclisirán en un estudio de 6 meses en ratones TgRasH2 y un estudio de 2 años en ratas Sprague-Dawley. Se administró inclisirán a ratones TgRasH2 de ambos sexos mediante inyección subcutánea una vez cada 28 días en dosis de 300, 600 y 1500 mg/kg. Se administró inclisirán a ratas Sprague-Dawley de ambos sexos mediante inyección subcutánea una vez cada 28 días en dosis de 40, 95 y 250 mg/kg. El inclisirán no mostró efectos cancerígenos con las dosis estudiadas, incluidas las más altas, que se asociaban a unos márgenes de seguridad correspondientes a exposiciones 256 veces superiores, en ratones, y 60,7 veces superiores, en ratas, a las observadas con la DHMR, basadas en el AUC.

No se apreciaron indicios de poder mutágeno o clastógeno en un conjunto de pruebas que comprendían una prueba de mutagenia bacteriana, un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos periféricos humanos y un ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de rata.

Toxicidad para la función reproductora

En un estudio sobre la fecundidad de animales macho, se administró inclisirán por inyección subcutánea a ratas Sprague-Dawley macho en dosis de 10, 50 y 250 mg/kg una vez cada dos semanas, antes del período de apareamiento y durante este. El inclisirán no se asoció con manifestaciones de toxicidad paterna ni con efectos sobre la espermatogénesis, la fecundidad o el desarrollo embrionario temprano. La dosis más alta de las estudiadas se asoció a un margen de seguridad correspondiente a exposiciones (AUC) 44,1 veces superiores a las observadas con la DHMR.

En un estudio sobre la fecundidad de animales hembra, se administró inclisirán por inyección subcutánea a ratas Sprague-Dawley hembras en dosis de 10, 50 y 250 mg/kg una vez cada 4 días antes del período de apareamiento y durante este, y luego una vez al día durante la gestación hasta 7 días después del apareamiento. La alta dosis administrada antes de la gestación, de 250 mg/kg, se redujo a 150 mg/kg para la administración diaria durante la gestación. El inclisirán no provocó manifestaciones de toxicidad materna ni efectos adversos sobre la fecundidad de las hembras o el desarrollo embrionario temprano. La dosis más alta de las estudiadas se asoció a un margen de seguridad correspondiente a exposiciones (AUC) 20,4 veces superiores a las observadas con la DHMR.

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto no debe mezclarse con otros medicamentos.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Almacenar a no más de 25°C. No congelar.

Sybrava no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Sybrava debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante:

Ver envase secundario.

Prospecto internacional

Información publicada en: Abril de 2020, corr. en diciembre de 2020

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza
