

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sybrava 284 mg solución inyectable en jeringa precargada



Medicamento con vigilancia adicional.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene inclisiran sodio equivalente a 284 mg de inclisiran en 1,5 ml de solución.

Cada ml contiene inclisiran sodio equivalente a 189 mg de inclisiran.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección (inyectable).

La solución es clara, entre incolora y ligeramente amarilla, y está prácticamente libre de partículas.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

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

- en combinación con una estatina o una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los objetivos de C-LDL con la dosis máxima de una estatina o,
- sola o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a las estatinas, o para aquellos para los que las estatinas están contraindicadas.

Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 284 mg de inclisiran en una única inyección subcutánea administrada en una dosis inicial, otra a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses.

Dosis olvidadas

Si se retrasa la administración de una dosis planificada durante un periodo inferior a 3 meses, se debe administrar inclisiran y mantener la dosificación de acuerdo al calendario inicial del paciente.

Si se retrasa la administración de una dosis planificada durante un periodo superior a 3 meses, se debe iniciar un nuevo calendario de dosificación – se debe administrar inclisiran en una dosis inicial, otra a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses.

Transición desde el tratamiento con anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9

Inclisiran se puede administrar inmediatamente después de la última dosis de un anticuerpo monoclonal inhibidor de PCSK9. Para mantener la reducción de C-LDL se recomienda administrar inclisiran 2 semanas después de la última dosis del anticuerpo monoclonal inhibidor de PCSK9.

Poblaciones especiales

Edad avanzada (edad ≥ 65 años)

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A) o moderada (clase Child-Pugh B). No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C) (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Inclisiran se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No son necesarios ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave o pacientes con enfermedad renal terminal (ver sección Propiedades farmacocinéticas). La experiencia con inclisiran es limitada en pacientes con insuficiencia renal grave. Inclisiran se debe usar con precaución en estos pacientes. Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo para precauciones en caso de hemodiálisis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de inclisiran en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Inclisiran es de administración subcutánea en el abdomen, algunos lugares alternativos de inyección son la parte superior del brazo o el muslo. Las inyecciones no deben hacerse en áreas con enfermedad cutánea activa o con heridas como quemaduras de sol, erupción cutánea, inflamación o infecciones cutáneas.

Cada dosis de 284 mg se administra mediante una jeringa precargada. Cada jeringa precargada es de un único uso.

Inclisiran está previsto para administrarse por un profesional sanitario.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hemodiálisis

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

Contenido en sodio

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inclisirán no es un sustrato de los transportadores de fármacos habituales y aunque no se llevaron a cabo estudios *in vitro*, no se espera que sea un sustrato del citocromo P450. Inclisirán no es un inhibidor ni un inductor enzimático del citocromo P450 o de los transportadores de fármacos habituales. Por lo tanto inclisirán no se espera que presente interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos. En base a los datos disponibles limitados, no se esperan interacciones clínicamente significativas con atorvastatina, rosuvastatina o con otras estatinas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de inclisirán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de inclisirán durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si inclisirán se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que inclisirán se excretan en la leche (para mayor información ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con inclisirán tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de inclisirán en la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Sybrava sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La única reacción adversa asociada a inclisirán fue la reacción en el lugar de inyección (8,2%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 1). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$) y no conocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con inclisirán

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción adversa en el lugar de inyección ¹	Frecuente

¹ Ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas en el lugar de inyección

Las reacciones adversas en el lugar de inyección en los ensayos pivotaes ocurrieron en un 8,2% y un 1,8% de los pacientes tratados con inclisirán y con placebo respectivamente. La proporción de pacientes en cada grupo que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas en el lugar de inyección fue de 0,2% y 0,0% respectivamente. Todas estas reacciones adversas fueron de gravedad leve o moderada, transitorias y resueltas sin secuelas. Las reacciones adversas más frecuentes en el lugar de administración en pacientes tratados con inclisirán fueron; reacción en el lugar de inyección (3,1%), dolor en el lugar de inyección (2,2%), eritema en el lugar de inyección (1,6%) y erupción en el lugar de inyección (0,7%).

Poblaciones especiales

Edad avanzada

De los 1.833 pacientes tratados con inclisirán en los ensayos pivotaes, 981 (54%) tenían 65 años o más, mientras que 239 (13%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias en seguridad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

Immunogenicidad

En los estudios pivotaes, a 1.830 pacientes se les hicieron pruebas de anticuerpos anti-fármaco. Se detectó positividad confirmada en un 1,8% (33/1.830) de los pacientes antes de la dosificación y en un 4,9% (90/1.830) de pacientes durante el periodo de 18 meses de tratamiento con inclisirán. No se observaron diferencias clínicamente significativas en los perfiles de eficacia clínica, seguridad o farmacodinámicos de inclisirán en los pacientes con pruebas positivas de anticuerpos anti-inclisirán.

Valores de laboratorio

En los ensayos de Fase III, en los pacientes en tratamiento con inclisirán hubo elevaciones más frecuentes de transaminasas séricas hepáticas $>1x$ por encima del límite de normalidad (ULN) y $\leq 3x$ ULN en pacientes con inclisirán (ALT: 19,7% y AST: 17,2%) que en pacientes con placebo (ALT: 13,6% y AST: 11,1%). Estas elevaciones no progresaron hasta exceder el umbral clínicamente relevante de $3x$ ULN, fueron asintomáticos y no estuvieron asociados a reacciones adversas o otras evidencias de disfunción hepática.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Sobredosis

No se observaron reacciones adversas clínicamente relevantes en voluntarios sanos que recibieron inclisirán en dosis de hasta tres veces la dosis terapéutica. No hay tratamiento específico para la sobredosis de inclisirán. En el caso de sobredosis, se debe tratar al paciente sintomáticamente y se deben instaurar medidas de soporte si son necesarias.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, otros agentes modificadores de los lípidos, código ATC: C10AX16.

Mecanismo de acción

Inclisirán es un reductor del colesterol, ácido ribonucleico de interferencia pequeño (siRNA) bicatenario, en el que la cadena sentido está conjugada con un complejo de N-acetilgalactosamina triantenaria (GalNAc) para facilitar la captación por los hepatocitos. En los hepatocitos, inclisirán utiliza el mecanismo de interferencia del ARN y dirige la ruptura catalítica del ARNm de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Esto hace que se incremente el reciclado y la expresión del receptor del C-LDL en la superficie celular de los hepatocitos, aumentando la recaptación de C-LDL y reduciendo los niveles circulantes de C-LDL.

Efectos farmacodinámicos

Tras una única administración subcutánea de 284 mg de inclisirán, la reducción del C-LDL fue evidente en los 14 días después de la dosis. Entre 30 y 60 días después de la dosis, se observaron reducciones medias de C-LDL del 49-51%. En el día 180, los niveles de C-LDL se mantuvieron reducidos en aproximadamente un 53%.

Eficacia clínica y seguridad

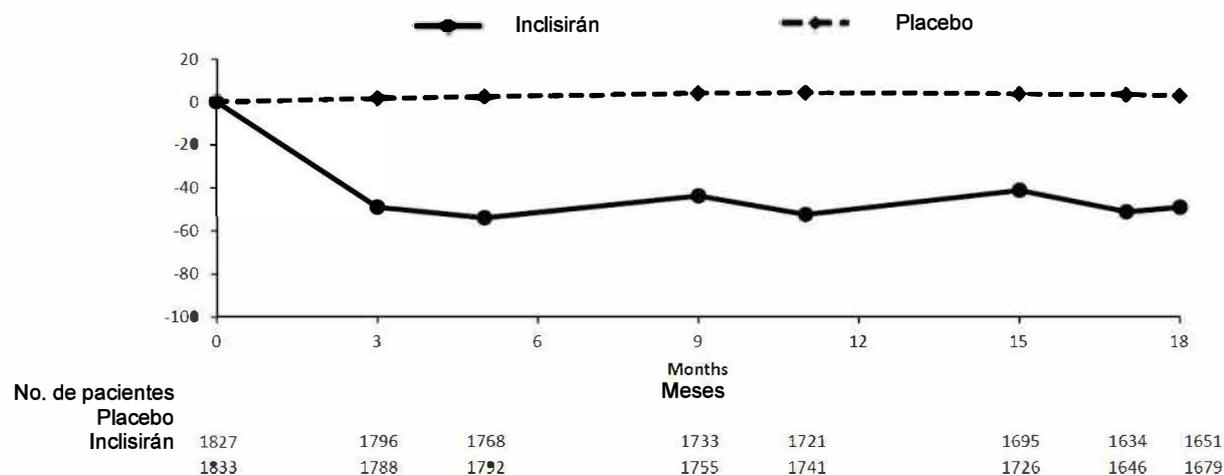
En los ensayos clínicos y en algunas publicaciones, la dosis de 284 mg de inclisirán es equivalente y se menciona como 300 mg de sal de sodio de inclisirán.

La eficacia de inclisirán se evaluó en tres ensayos fase III en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) (enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica), enfermedades de riesgo equivalente a la ECVA (diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia familiar o riesgo a 10 años del 20% o más de tener eventos cardiovasculares evaluados mediante la escala de riesgo Framingham Risk Score o equivalente) y/o hipercolesterolemia familiar (HF). Los pacientes estaban tomando la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos modificadores de los lípidos y requirieron reducciones adicionales de C-LDL (pacientes que no lograban alcanzar los objetivos de su tratamiento). Aproximadamente 17% de los pacientes eran intolerantes a las estatinas. A los pacientes se les administraron inyecciones subcutáneas de 284 mg de inclisirán o de placebo en el día 1, día 90, día 270 y día 450. Se siguió a los pacientes hasta el día 540.

Todavía no se ha determinado el efecto de inclisirán en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

En el análisis agrupado de fase III, la administración subcutánea de inclisirán redujo el C-LDL entre un 50% y un 55% desde el día 90 (Figura 1), y se mantuvo durante la terapia a largo plazo. Las reducciones máximas de C-LDL se alcanzaron el día 150 tras una segunda administración. Un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo de la reducción de C-LDL de hasta un 65%, se asoció con niveles basales más bajos de C-LDL (aproximadamente <2 mmol/l [77 mg/dl]), niveles basales más altos de PCSK9, dosis más altas de estatinas y estatinas de alta intensidad.

Figura 1 Porcentaje medio de cambio desde el C-LDL basal en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta tratados con inclisirán comparado con placebo (análisis agrupado)



ECVA y enfermedad de riesgo equivalente a ECVA

Se llevaron a cabo dos estudios en pacientes con ECVA y enfermedad de riesgo equivalente a ECVA (ORION-10 y ORION-11). Los pacientes tomaban una dosis máxima tolerada de estatinas con o sin otras terapias modificadoras de los lípidos, como ezetimiba, y requerían reducciones adicionales de C-LDL. Dado que la reducción del C-LDL se espera que mejore los resultados cardiovasculares, los objetivos principales de cada ensayo fueron el porcentaje de cambio de C-LDL desde los niveles basales hasta el día 510 respecto a placebo y porcentaje de cambio de C-LDL ajustado en el tiempo desde los niveles basales tras el día 90 y hasta el día 540 para estimar el efecto integral sobre el C-LDL a lo largo del tiempo.

ORION-10 fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 18 meses de duración que se llevó a cabo en 1.561 pacientes con ECA.

La edad media basal fue de 66 años (rango:35 a 90 años), 60% tenía ≥ 65 años, 31% eran mujeres, 86% eran de raza blanca, 13% de raza negra, 1% asiática y 14% hispana o latina. El nivel basal medio de C-LDL fue de 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Sesenta y nueve por ciento (69%) estaban tomando estatinas de alta intensidad, 19% estatinas de intensidad moderada, 1% estatinas de baja intensidad y 11% no tomaban estatinas. Las estatinas más comúnmente administradas fueron atorvastatina y rosuvastatina.

Inclisiran redujo significativamente el porcentaje medio de cambio de C-LDL desde los niveles basales hasta el día 510 en un 52% comparado con placebo (95% CI: -56%, -49%; $p < 0,0001$) (Tabla 2).

Inclisiran también redujo significativamente el porcentaje de cambio de C-LDL ajustado en el tiempo desde los niveles basales tras el día 90 y hasta el día 540 en un 54% comparado con placebo (95% CI: -56%, -51%; $p < 0,0001$). Para resultados adicionales, ver Tabla 2.

Tabla 2 Porcentaje medio de cambio desde niveles basales y diferencia respecto a placebo en los parámetros lipídicos a día 510 en ORION-10

Grupo de tratamiento	C-LDL	Colesterol total	C-no-HDL	Apo-B	Lp(a)*
Valor medio basal en mg/dl**	105	181	134	94	122
Día 510 (porcentaje medio de cambio desde nivel basal)					
Placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
Inclisirán (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Diferencia respecto a placebo (LS media) (95% CI)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)
*A día 540; valores de porcentaje medio de cambio de Lp(a)					
**Valor medio basal en nmol/l para Lp(a)					

A día 510, el 84% de los pacientes con ECVA tratados con inclisirán alcanzaron el objetivo de C-LDL <1,8 mmol/l (70 mg/dl) comparado con el 18% de los pacientes con placebo.

Se observaron reducciones consistentes y estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) en el porcentaje de cambio de C-LDL desde los niveles basales hasta el día 510 y porcentajes de cambio de C-LDL ajustados en el tiempo desde niveles basales y hasta el día 90 y hasta el día 540 en todos los subgrupos independientemente de los basales demográficos y de características de la enfermedad (incluyendo género, edad, índice de masa corporal, raza y uso de estatinas), comorbilidades y regiones geográficas.

ORION-11 fue un ensayo internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 18 meses de duración que evaluó 1.617 pacientes con ECA o enfermedad de riesgo equivalente a ECA. Más del 75% de los pacientes recibían estatinas de alta intensidad como tratamiento de base, 87% de los pacientes tenía ECA y 13% enfermedad de riesgo equivalente a ECA.

La edad media basal fue de 65 años (rango: 20 a 88 años), 55% tenían ≥ 65 años, 28% eran mujeres, 98% de raza blanca, 1% de raza negra, 1% asiática y 1% hispana o latinas. La media basal de C-LDL fue de 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Setenta y ocho por ciento (78%) tomaban estatinas de alta intensidad, 16% estatinas de intensidad moderada, 0,4% estatinas de baja intensidad y un 5% no tomaba estatinas. Las estatinas más comúnmente administradas fueron atorvastatina y rosuvastatina.

Inclisirán redujo significativamente el porcentaje medio de cambio de C-LDL desde los niveles basales hasta el día 510 comparado con placebo en un 50% (95% CI: -53%, -47%; $p < 0,0001$) (Tabla 3).

Inclisirán también redujo significativamente el porcentaje de cambio ajustado en tiempo de C-LDL desde niveles basales tras el día 90 y hasta el día 540 en un 49% comparado con placebo (95% CI: -52%, -47%; $p < 0,0001$). Para resultados adicionales, ver Tabla 3.

Tabla 3 Porcentaje medio de cambio desde los niveles basales y diferencia con placebo en los parámetros lipídicos a día 510 en ORION-11

Grupo de tratamiento	C-LDL	Colesterol total	C-no-HDL	Apo-B	Lp(a)*
Valor medio basal en mg/dl**	105	185	136	96	107
Día 510 (porcentaje medio de cambio desde nivel basal)					
Placebo (n=807)	4	2	2	1	0
Inclisirán (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Diferencia respecto a placebo (LS media) (95% CI)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)
*A día 540; valores de porcentaje medio de cambio de Lp(a)					
**Valor medio basal en nmol/l para Lp(a)					

A día 510, se consiguió el objetivo de C-LDL de <1,8 mmol/l (70 mg/dl) en un 82% de los pacientes con inclisirán con ECA comparado con un 16% de los pacientes con placebo. En los pacientes con enfermedad de riesgo equivalente a ECA, el objetivo de C-LDL <2,6 mmol/l (100 mg/dl) se consiguió en un 78% de los pacientes con inclisirán comparado con un 31% de los pacientes con placebo.

Se observó un porcentaje de cambio de C-LDL consistente y estadísticamente significativo ($p < 0,05$) desde niveles basales hasta el día 510 y un porcentaje de cambio ajustado en el tiempo de C-LDL desde niveles basales después del día 90 y hasta el día 540 en todos los subgrupos independientemente de los factores demográficos, características de la enfermedad (incluyendo género, edad, índice de masa corporal, raza y uso basal de estatinas), comorbilidad y regiones geográficas.

Hipercolesterolemia heterocigótica familiar

ORION-9 fue un ensayo internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 18 meses de duración en 482 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe). Todos los pacientes tomaban la dosis máxima tolerada de estatinas con o sin otros tratamientos modificadores de los lípidos, como ezetimiba, y requirieron reducción adicional de C-LDL. El diagnóstico de HFHe se realizó por genotipo o por criterios clínicos ("HF confirmada" utilizando los criterios de Simon Broome o de WHO/Dutch Lipid Network criteria).

Las variables coprimarias del ensayo fueron el porcentaje de cambio de C-LDL desde los niveles basales hasta el día 510 respecto a placebo y el porcentaje de cambio ajustado en el tiempo de C-LDL desde los niveles basales hasta el día 90 y hasta el día 540 para estimar el efecto integrado de C-LDL a lo largo del tiempo. Las variables secundarias clave fueron el cambio absoluto de C-LDL desde el basal hasta el día 510, el cambio absoluto de C-LDL ajustado en el tiempo tras el día 90 y hasta el día 540 y el porcentaje de cambio desde el basal hasta el día 510 en PCSK9, colesterol total, Apo-B y C-no-HDL. Las variables secundarias adicionales fueron la respuesta individual a inclisirán y la proporción de pacientes que alcanzan los objetivos globales de lípidos para su nivel de riesgo de ECA.

La edad media basal fue de 55 años (rango: 21 a 80 años), 22% tenían ≥ 65 años, 53% eran mujeres, 94% eran de raza blancas, 3% de raza negra, 3% asiática y 3% hispana o latina. El nivel basal medio de C-LDL fue de 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Setenta y cuatro (74%) tomaban estatinas de alta intensidad, 15% estatinas de media intensidad y 10% no tomaban estatinas. Cincuenta y dos (52%) de los pacientes estaban tratados con ezetimiba. Las estatinas más comúnmente administradas eran atorvastatina y rosuvastatina.

Inclisirán redujo significativamente el porcentaje medio de C-LDL desde los niveles basales hasta el día 510 comparado con placebo en una 48% (95% CI: -54%, -42%; $p < 0,0001$) (Tabla 4).

Inclisirán también redujo significativamente el porcentaje de cambio ajustado en el tiempo de C-LDL desde los niveles basales después del día 90 y hasta el día 540 en un 44% comparado con placebo (95% CI: -48%, -40%; $p < 0,0001$). Para resultados adicionales, ver Tabla 4.

Table 4 Porcentaje medio de cambio desde niveles basales y diferencia con placebo en los parámetros lipídicos en el día 510 in ORION-9

Grupo de tratamiento	C-LDL	Colesterol total	C-no-HDL	Apo-B	Lp(a)*
Valor medio basal en mg/dl**	153	231	180	124	121
Día 510 (porcentaje medio de cambio desde nivel basal)					
Placebo (n=240)	8	7	7	3	4
Inclisirán (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Diferencia respecto a placebo (LS media) (95% CI)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)
*A día 540; valores de porcentaje medio de cambio de Lp(a)					
**Valor medio basal en nmol/l para Lp(a)					

A día 510, 52,5% de los pacientes con inclisirán con ECA alcanzaron su objetivo de C-LDL de $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) comparado con un 1,4% de los pacientes con placebo con ECA, mientras que el grupo con enfermedad de riesgo equivalente a ECA, el 66,9% de los pacientes de inclisirán alcanzaron su objetivo de C-LDL de $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) comparado con el 8,9% de los pacientes con placebo.

Se observaron porcentajes de cambio de C-LDL desde niveles basales hasta el día 510 consistentes y estadísticamente significativos ($p < 0,05$) y porcentajes de cambio de C-LDL ajustados en el tiempo desde los niveles basales hasta el día 90 y hasta el día 540 en todos los subgrupos independientemente de los factores demográficos, características de la enfermedad (incluyendo género, edad, índice de masa corporal, raza y uso de estatinas), comorbilidades y regiones geográficas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con inclisirán en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento del colesterol elevado (ver sección Posología y forma de administración para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una administración subcutánea única, la exposición sistémica de inclisirán aumentó proporcionalmente a la dosis en un rango aproximado de 24 mg a 756 mg. En el régimen recomendado de dosificación de 284 mg, las concentraciones plasmáticas alcanzaron un pico aproximadamente 4 horas tras la dosis con una C_{max} de 509 ng/ml. Las concentraciones alcanzaron niveles indetectables a las 48 horas después de la dosificación. El área media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde dosificación extrapolada al infinito fue de 7980 ng*h/ml. Los hallazgos farmacocinéticos tras múltiples administraciones subcutáneas de inclisirán fueron similares a los de la administración de una dosis única.

Distribución

A concentraciones plasmáticas relevantes, inclisiran se une a proteínas en un 87% en estudios *in vitro*. Tras una administración subcutánea única de una dosis de 284 mg de inclisiran en adultos sanos, el volumen aparente de distribución es de aproximadamente 500 litros. En base a los datos no clínicos, inclisiran ha mostrado tener una alta recaptación y una alta selectividad por el hígado, el órgano objetivo para la reducción del colesterol.

Biotransformación

Inclisiran se metaboliza principalmente por nucleasas en nucleótidos inactivos más cortos de longitud variable. Inclisiran no es un sustrato de transportadores de fármacos habituales y aunque no se llevaron a cabo estudios *in vitro*, no se espera que sea un sustrato del citocromo P450.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal de inclisiran es de aproximadamente 9 horas y no hay acumulación con dosis múltiples. Un dieciséis por ciento (16%) de inclisiran se aclara a través del riñón.

Linealidad/no-linealidad

En el ensayo clínico de fase I, se observó un aumento aproximado de exposición a inclisiran proporcional a la dosis, con un rango entre 24 y 756 mg, tras la administración de dosis subcutáneas de inclisiran. No se observó ni acumulación ni cambios tiempo-dependientes tras múltiples dosificaciones subcutáneas de inclisiran.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

En el ensayo de fase I, se observó una disociación entre los parámetros farmacocinéticos de inclisiran y los efectos farmacodinámicos de C-LDL. La distribución selectiva de inclisiran a hepatocitos, en la que se incorpora al Complejo de Silenciamiento inducido por ARN (RISC), da lugar a una larga duración de la acción más allá de lo anticipado en base a la semiliberación plasmática de 9 horas. Se observó el efecto máximo de reducción de C-LDL con la dosis de 284 mg, dosis mayores no produjeron mayores efectos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El análisis de datos farmacocinéticos de un ensayo dedicado a la insuficiencia renal resultó en un aumento de la C_{max} de inclisiran de aproximadamente 2,3, 2,0 y 3,3 veces y un aumento del AUC de inclisiran de aproximadamente 1,6, 1,8 y 2,3 veces en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCL] de 60 ml/min a 89 ml/min), moderada (CrCL de 30 ml/min a 59 ml/min) y grave (CrCL de 15 ml/min a 29 ml/min) respectivamente y en comparación con pacientes con función renal normal. A pesar de la mayor exposición plasmática transitoria a lo largo de 48 horas, la reducción de C-LDL fue similar en todos los grupos de función renal. En base a la modelación farmacocinética de la población, no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal terminal. En base a la evaluación farmacocinética, farmacodinámica y de seguridad, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado el efecto de la hemodiálisis sobre la farmacocinética de inclisiran. Considerando que inclisiran se elimina vía renal, no se debería llevar a cabo la hemodiálisis hasta 72 horas después de la administración de Sybrava .

Insuficiencia hepática

El análisis de datos farmacocinéticos de un ensayo dedicado a la insuficiencia hepática resultó en un aumento de la C_{max} de inclisirán de aproximadamente 1,1 y 2,1 veces y en un aumento del AUC de inclisirán de aproximadamente 1,3 y 2,0 veces respectivamente en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase Child-Pugh A) o moderada (clase Child-Pugh B) en relación a los pacientes con función hepática normal. A pesar de la mayor exposición plasmática transitoria, las reducciones de C-LDL fueron similares entre los grupos de pacientes a los que se administró inclisirán con función hepática normal y con insuficiencia hepática leve. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, los niveles de PCSK9 eran notablemente más bajos y la reducción de C-LDL fue menor que la observada en pacientes con función hepática normal. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase Child-Pugh A y B). Sybrava no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C).

Otras poblaciones especiales

Se llevó a cabo un análisis farmacodinámico de la población con datos de 4.328 pacientes. No se vió una influencia significativa de la edad, peso corporal, género, raza ni aclaramiento de creatinina sobre la farmacodinamia de inclisirán. No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con estos datos demográficos.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos a dosis repetidas en ratas y monos, se identificaron los niveles sin efecto adverso observable (NOAEL) a las dosis máximas administradas subcutáneamente que dieron lugar a exposiciones considerablemente superiores a la exposición humana máxima. Las observaciones microscópicas de los estudios toxicológicos incluyeron vacuolización de hepatocitos en ratas y macrófagos en ganglios linfáticos de monos, y la presencia de gránulos basófilos en hepatocitos de monos y en riñones de ratas y monos. Estas observaciones no se asociaron con cambios en los parámetros clínicos de laboratorio y no se consideran adversos.

Inclisirán no fue carcinogénico en ratas Sprague-Dawley ni en ratones TgRasH2 a los que se administró inclisirán a dosis suficientemente en exceso respecto a las dosis clínicas.

No se encontró potencial mutagénico ni clastogénico de inclisirán en una batería de test, incluyendo una determinación de mutagenicidad bacteriana, determinación de la aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos de sangre humana periférica y una determinación *in vivo* de micronucleos de médula ósea de ratas.

Los estudios de reproducción llevados a cabo en ratas y ratones no revelaron evidencia de daño fetal debido a inclisirán a las dosis más altas administradas, lo que produjo una exposición considerablemente en exceso de la exposición humana máxima.

Inclisirán no afectó a la fertilidad ni al desarrollo reproductivo de ratas macho y hembras expuestas a inclisirán antes de la gestación y durante la gestación. Las dosis se asociaron a exposiciones sistémicas varias veces mayores a la exposición humana a dosis clínicas.

Inclisirán se ha observado en leche de ratas lactantes, sin embargo, no hay evidencia de absorción sistémica en ratas neonatos lactantes.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Ácido fosfórico, concentrado (para ajuste de pH)

Incompatibilidades

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

Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. No congelar.

Naturaleza y contenido del envase

1,5 ml de solución en una jeringa precargada (vidrio Tipo I) con un tapón de émbolo (goma recubierta de bromobutilo de fluorotec) con aguja y cubierta rígida para la aguja.

Envase de una jeringa precargada.

Precauciones especiales de eliminación

Sybrava se debe inspeccionar visualmente antes de la administración. La solución debe ser clara, entre incolora y ligeramente amarilla, y estar prácticamente libre de partículas. No se debe usar la solución si contiene fragmentos de partículas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fecha última revisión: EMA 14 dic 2021