

## INSERTO

### Sybrava™

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

Sybrava está indicado como complemento de los cambios en el estilo de vida, incluida la dieta, para reducir aún más el nivel de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en adultos con las siguientes afecciones que reciben la dosis máxima tolerada de una estatina, con o sin otros tratamientos reductores del C-LDL:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe), o
- Hipercolesterolemia no familiar con enfermedad cardiovascular aterosclerótica

No se ha determinado el efecto de Sybrava en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

## 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

Ninguna.

## 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 inclisiran 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 inclisiran

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

<sup>1</sup>Los 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 embrionaria, 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 inclisiran 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 inclisiran en el hígado de los fetos. En los conejos, el inclisiran 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 inclisiran 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 inclisiran 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 inclisiran se excreta en la leche materna humana tras administrar Sybrava. No hay datos de los efectos del inclisiran sobre los bebés alimentados con leche materna ni sobre la producción de esta. El inclisiran 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. 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 DHMR (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

## **SOBREDOSIS**

No se observó ningún efecto adverso de trascendencia clínica en los voluntarios sanos que recibieron inclisiran 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 hipocolesterolemizante, 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  $C_{\text{máx}}$  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 influían 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  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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 hipolipemizante (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*

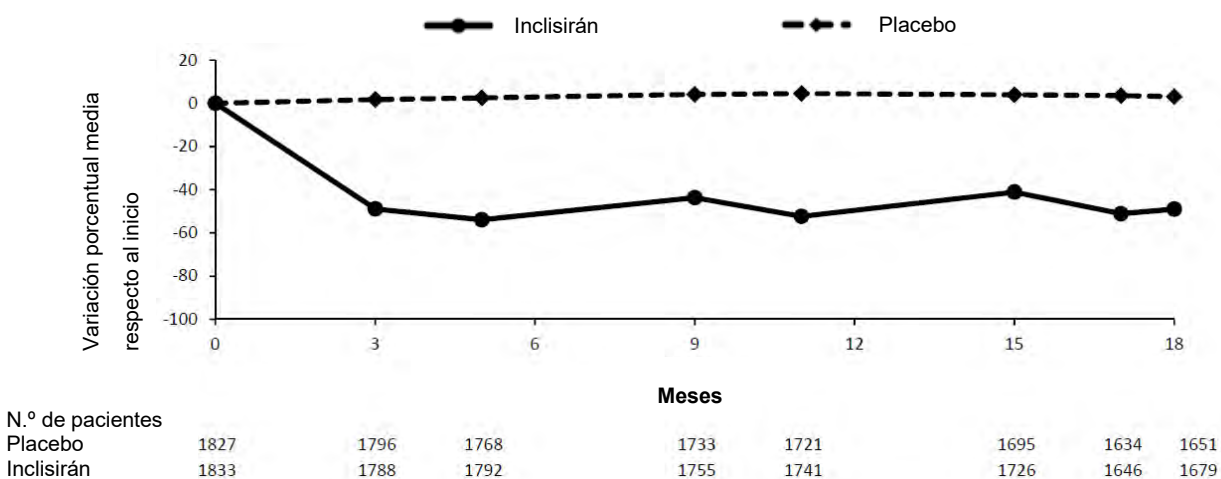
En el análisis conjunto de los estudios de fase III, Sybrava, administrado por vía subcutánea, redujo la concentración de C-LDL entre un 50% y un 55% ya desde el día 90 (Figura 1), descenso que se mantuvo durante el tratamiento prolongado. El máximo descenso del C-LDL se logró en el día 150, después 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 inclisirán 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 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 CLDL a lo largo del tiempo.

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 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 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.

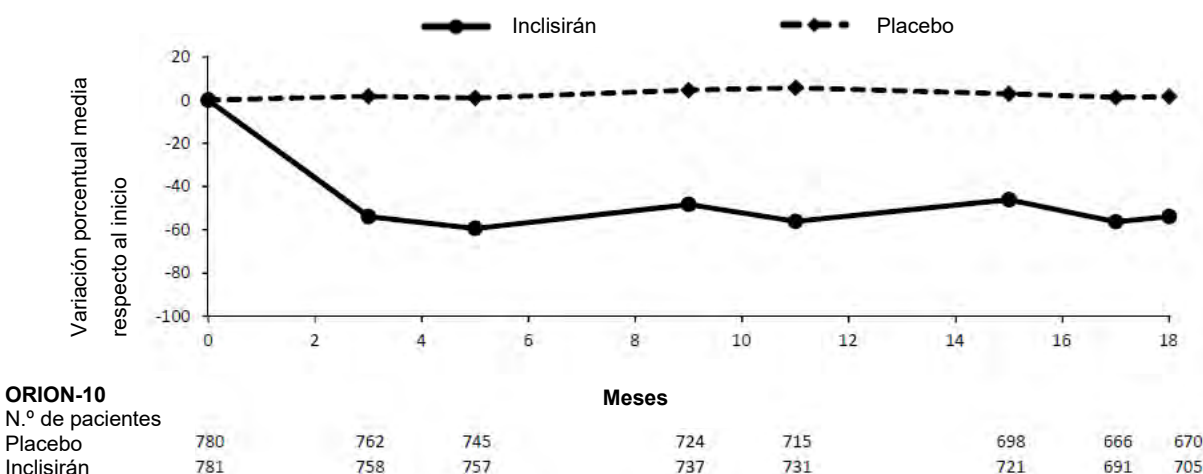
**Tabla 2 Parámetros lipídicos: variación porcentual media entre el inicio y el día 510, y diferencia respecto al placebo (estudio ORION-10)**

| 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<br>(-56; -49) | -33<br>(-35; -31) | -47<br>(-50; -44) | -43<br>(-46; -41) | -26<br>(-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)**



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.

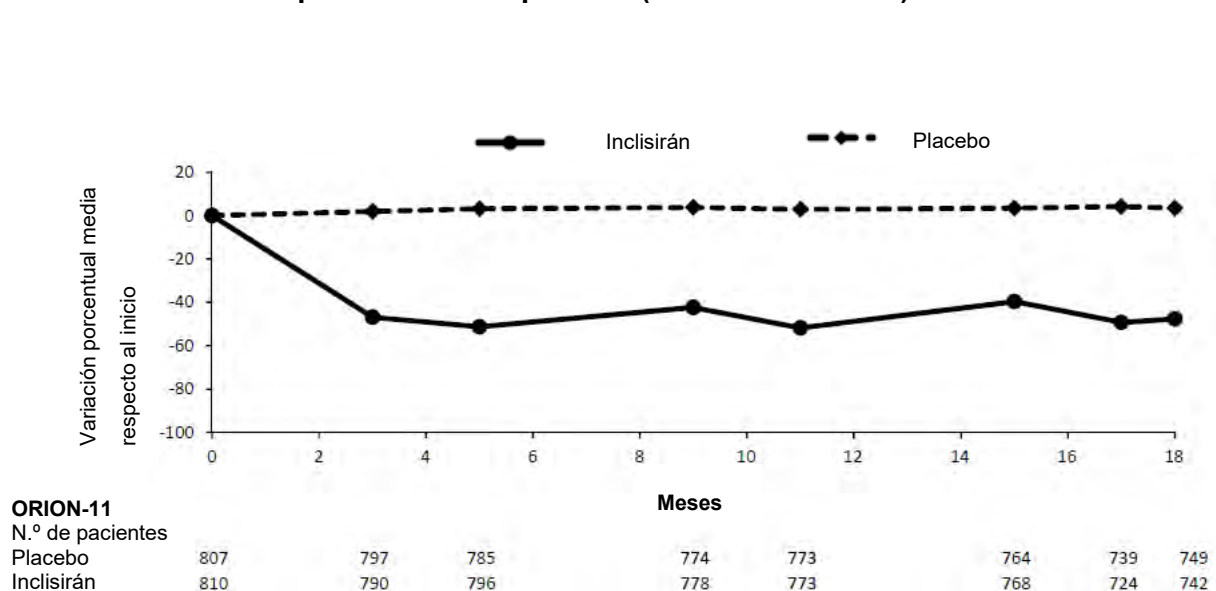
**Tabla 3** Parámetros lipídicos: variación porcentual media entre el inicio y el día 510, y diferencia respecto al placebo (estudio ORION-11)

| 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<br>(-53; -47) | -30<br>(-32; -28) | -43<br>(-46; -41) | -39<br>(-41; -37) | -19<br>(-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)



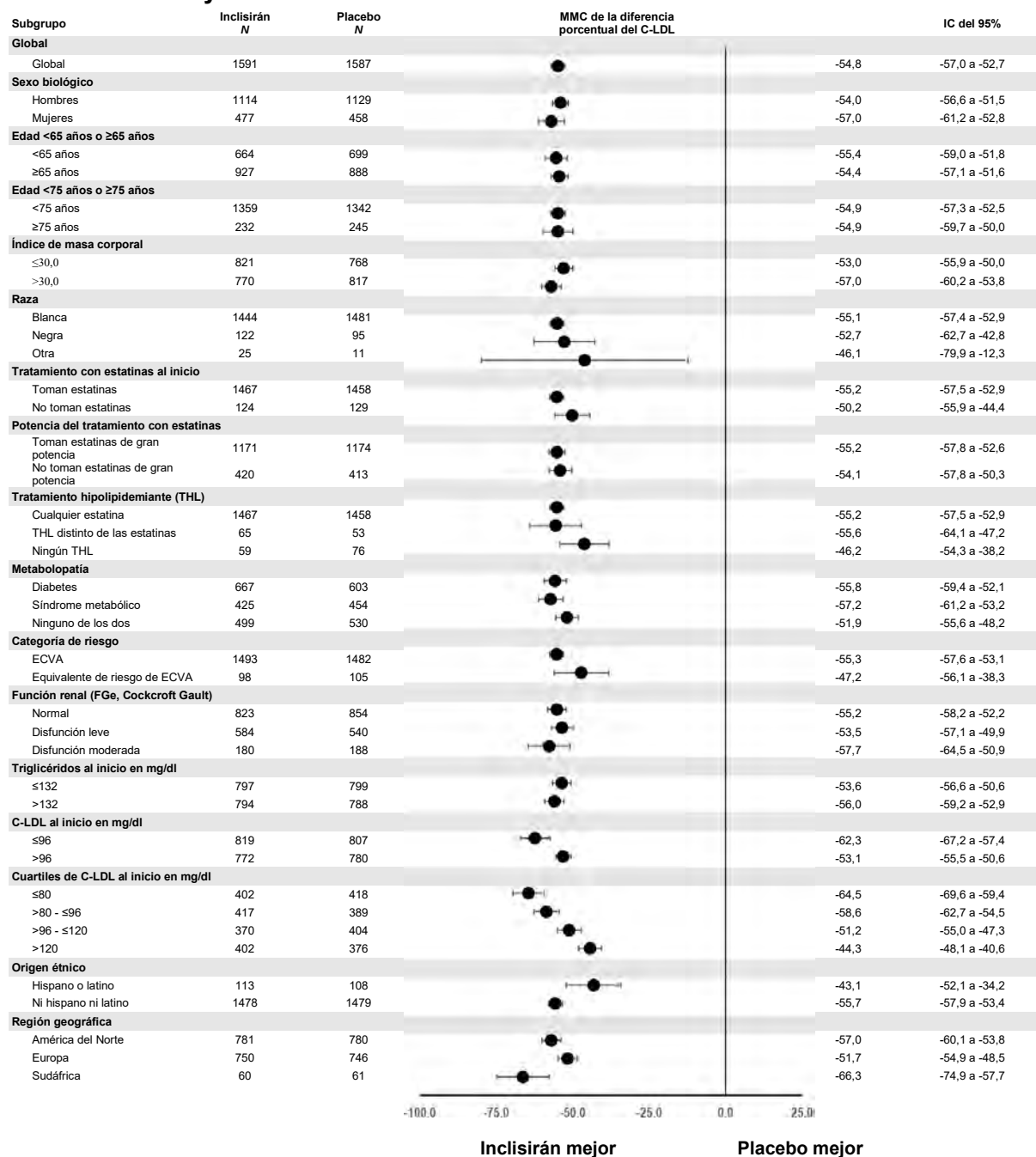
En el día 510, habían logrado la meta de una concentración de C-LDL  $< 1,8$  mmol/l (70 mg/dl) el 82% de los pacientes con ECVA tratados con Sybrava, frente al 16% de los tratados con placebo. En cuanto a los pacientes con un equivalente de riesgo de ECVA, habían logrado la meta de una concentración

---

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



### 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 hipolipemiente, 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)

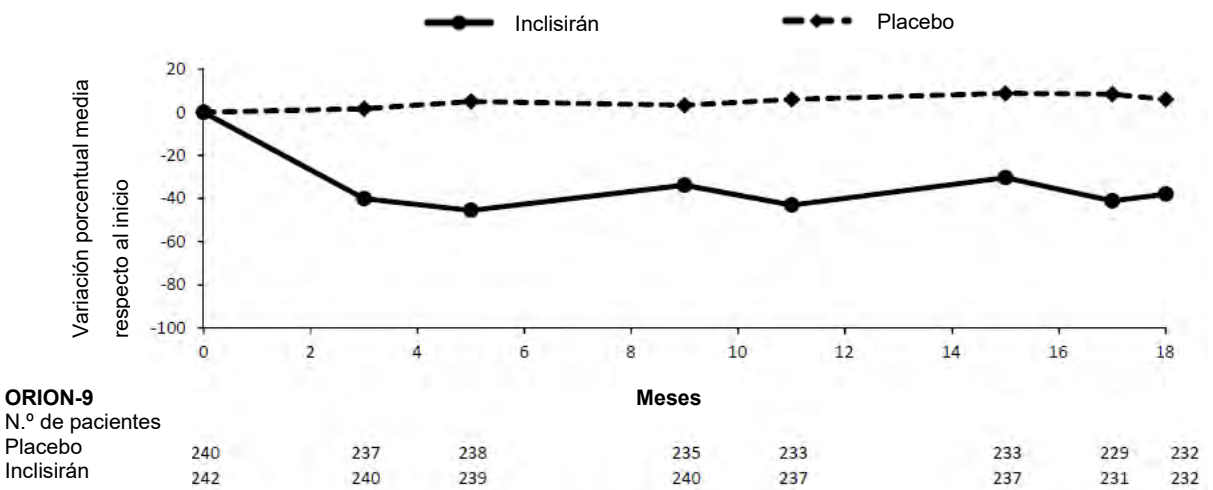
| Grupo de tratamiento                                    | C-LDL             | Colesterol total  | C-no-HDL          | Apo B             | Lp(a)*            |
|---------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 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<br>(-54; -42) | -32<br>(-36; -28) | -42<br>(-47; -37) | -36<br>(-40; -32) | -17<br>(-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.

## 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

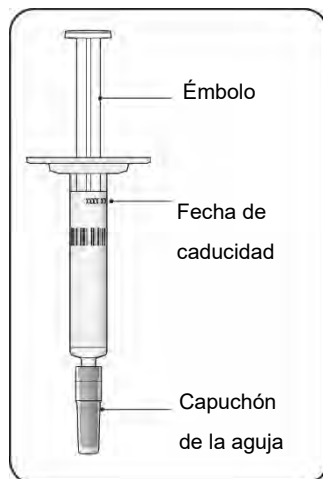
Véase la caja plegable.

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.

## INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN PARA PROFESIONALES SANITARIOS

### Instrucciones de uso para la jeringa precargada de Sybrava



#### Información importante que debe saber antes de inyectar Sybrava

- **No** utilice la jeringa precargada si alguno de los sellos de la caja exterior o el sello de la bandeja de plástico están rotos.
- **No** retire el capuchón de la aguja hasta estar listo para poner la inyección.
- **No** utilice la jeringa precargada si se ha caído tras retirar el capuchón de la aguja.
- **No** intente reutilizar ni desarmar la jeringa precargada.

#### Paso 1: revisar la jeringa precargada

Es posible que se observen burbujas de aire dentro del líquido, lo cual es normal. **No** intente quitar el aire.

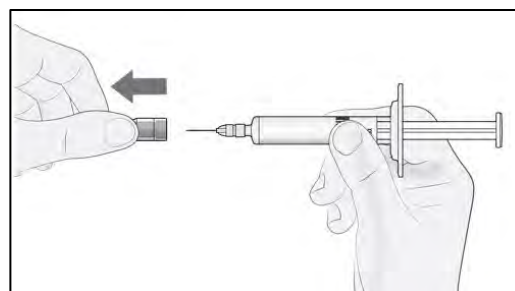
- **No** utilice la jeringa precargada si presenta daños o si ha perdido solución inyectable.
- **No** utilice la jeringa precargada después de la fecha de caducidad (EXP), que aparece impresa en la etiqueta y en la caja.

#### Paso 2: retirar el capuchón de la aguja

Tire firmemente del capuchón de la aguja en línea recta para retirarlo de la jeringa precargada. Puede que observe una gota de líquido en la punta de la aguja. Eso es normal.

**No** vuelva a colocarle el capuchón a la aguja. Deséchelo.

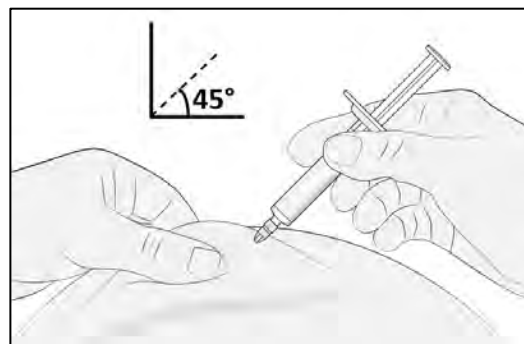
Nota: **No** retire el capuchón de la aguja hasta estar listo para poner la inyección. Quitar el capuchón de la aguja con demasiada antelación antes de la inyección puede hacer que el



producto farmacéutico se seque dentro de la aguja, lo que puede provocar que se obstruya.

### Paso 3: insertar la aguja

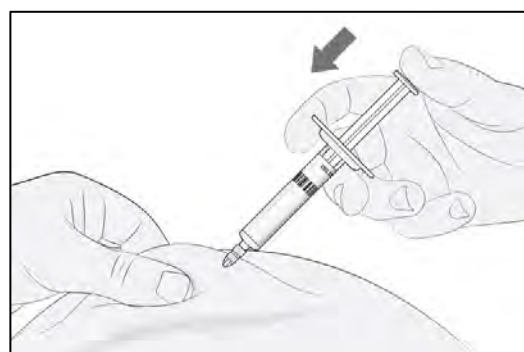
Pellizque suavemente la piel en la zona de inyección y manténgala así durante todo el procedimiento. Con la otra mano, inserte la aguja en la piel a un ángulo de aproximadamente 45 grados, como se muestra en la figura.



### Paso 4: inyectar

Sin dejar de pellizcar la piel, presione el **émbolo lentamente hasta el fondo**. Así se asegurará de inyectar una dosis completa.

Nota: si, al presionar el émbolo después de insertar la aguja, no logra desplazarlo, utilice una nueva jeringa precargada.



### Paso 5: completar la inyección y desechar la jeringa precargada

Retire la jeringa precargada de la zona de inyección. **No** vuelva a colocarle el capuchón a la aguja.

Deseche la jeringa precargada de acuerdo con las especificaciones locales.

### Fabricante:

Véase la caja plegable.

**Prospecto internacional:** IPL#2-CDSv1.3-20231214

Información publicada en: 12-2023

**Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza**