

SYBRAVA[®]
(inclisirana)

Novartis Biociências S.A.

Solução Injetável

284 mg/1,5 mL

Bula Profissional

SYBRAVA®
inclisirana

APRESENTAÇÕES

Sybrava® é fornecido em uma solução injetável em seringa preenchida contendo 284 mg/1,5 mL.

Cada mL contém inclisirana sódica equivalente a 189 mg de inclisirana.

Cada seringa preenchida contém 1,5 mL de solução contendo 284 mg de inclisirana (equivalente a 300 mg de inclisirana sódica).

VIA SUBCUTÂNEA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Sybrava® contém em sua composição: Hidróxido de sódio (para ajuste de pH); ácido fosfórico (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Sybrava® é indicado para o tratamento de adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista, como complemento à dieta:

- em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas hipolipemiantes em doentes que não atingem os valores recomendados de LDL com a dose máxima tolerada de estatina, ou
- isoladamente ou em combinação com outras terapêuticas hipolipemiantes em doentes intolerantes a estatinas, ou nos quais as estatinas estejam contraindicadas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de Sybrava® foram avaliadas em três ensaios clínicos de Fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, com duração de 18 meses, em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), equivalentes de risco de DCVA ou hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH)^[2].

Os pacientes estavam recebendo a dose máxima tolerada de estatinas, em combinação com ou sem outra terapêutica de modificadores de lipídios (como exemplo ezetimiba), e precisavam de uma redução adicional dos valores de LDL. Aproximadamente 17% dos pacientes eram intolerantes às estatinas. Os pacientes receberam injeções subcutâneas de 284 mg de Sybrava® ou placebo no Dia 1, Dia 90 (~ 3 meses), Dia 270 (~ 9 meses) e Dia 450 (~ 15 meses). Os pacientes foram acompanhados até o dia 540 (~ 18 meses)^[2].

Análise combinada dos ensaios clínicos Fase III

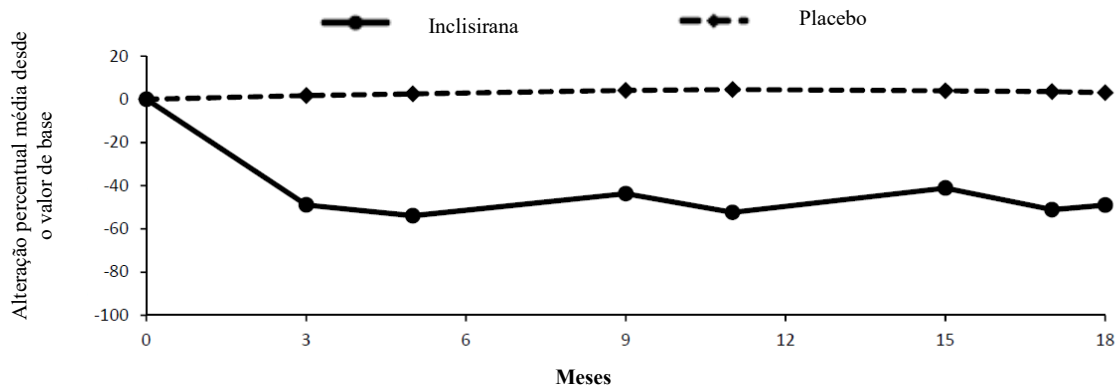
Na análise agrupada de Fase III, o Sybrava®, administrado por via subcutânea, diminuiu o LDL entre 50% e 55% logo ao Dia 90 (Figura 1), o que se manteve durante a terapia de longo prazo. A redução máxima do LDL foi atingida no Dia 150 após uma segunda administração. Pequeno aumento, mas estatisticamente significativo, na redução no LDL de até 65% foram associadas a níveis iniciais mais baixos de LDL (aproximadamente <2 mmol/L [77 mg/dL]), níveis basais de PCSK9 mais elevados e doses e intensidades de estatinas mais elevadas^[2].

A redução no LDL foi observada em todos os subgrupos, incluindo idade, raça, sexo, região, índice de massa corporal, risco do *National Cholesterol Education Program*, tabagismo atual, fatores de risco de doença arterial coronariana (DAC) de base, história familiar de DAC prematura, intolerância à glicose (ou seja, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica ou nenhum), hipertensão e triglicerídeos basais^[2].

Inclisirana também reduziu colesterol não-HDL, Apo-B, colesterol total e Lp(a) em pacientes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista.

Não houve alterações clinicamente significativas no colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e triglicerídeos^[2].

Figura 1 Alteração percentual média desde o LDL basal em pacientes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista tratados com inclisirana em comparação com placebo (análise agrupada)



Nº. de pacientes								
Placebo	1827	1796	1768	1733	1721	1695	1634	1651
Inclisirana	1833	1788	1792	1755	1741	1726	1646	1679

Hiperlipidemia primária em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica

Foram realizados dois estudos em pacientes com DCVA e risco equivalentes de DCVA (ORION-10 e ORION-11) [2]. Os desfechos co-primários em cada estudo foram a alteração percentual no LDL desde o basal até o Dia 510 em relação ao placebo, e a alteração percentual ajustada pelo tempo no LDL-C desde o valor basal, após o Dia 90 e até o Dia 540 para estimar o efeito integrado de LDL-C ao longo do tempo [2].

Os principais desfechos secundários foram a alteração absoluta no LDL-C considerando o valor inicial até o Dia 510, a alteração absoluta ajustada pelo tempo em LDL-C em relação ao valor basal, após o Dia 90 e até o Dia 540, e a alteração percentual em relação ao valor basal ao Dia 510 da PCSK9, colesterol total, Apo-B e colesterol não-HDL. Os desfechos secundários adicionais incluíram a capacidade de resposta individual ao Sybrava® e a proporção de pacientes que atingem metas globais de lipídios para o seu nível risco de DCVA [2].

ORION-10 foi um ensaio multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com duração de 18 meses, conduzido em 1.561 pacientes com DCVA. Os pacientes estavam recebendo uma dose máxima tolerada de estatinas, em combinação com ou sem outra terapia modificadora de lipídios, como por exemplo a ezetimiba, e precisavam da redução adicional do LDL. Os pacientes receberam injeções subcutâneas de 284 mg de Sybrava® ou placebo no Dia 1, Dia 90 (~ 3 meses), Dia 270 (~ 9 meses) e Dia 450 (~ 15 meses) [2].

A idade média inicial do estudo foi de 66 anos (faixa etária: 35 a 90 anos), 60% tinham ≥ 65 anos, 31% mulheres, 86% caucasianos, 13% negros, 1% asiático e 14% identificados como etnia hispânica ou latina. O valor médio de base de LDL foi de 2,7 mmol/L (105 mg/dL). Sessenta e nove por cento (69%) estava tomando estatinas de alta intensidade, 19% estavam tomando estatinas de intensidade moderada, 1% estava tomando estatinas de baixa intensidade e 11% não estavam usando estatinas. As estatinas mais administradas foram atorvastatina e rosuvastatina [2].

O Sybrava® reduziu significativamente a alteração percentual média no LDL desde o valor de base até ao dia 510 comparativamente com placebo em 52% (IC de 95%: -56%, -49%; p <0,0001) (Tabela 1 e Figura 2) [2].

O Sybrava® também reduziu significativamente a alteração percentual ajustada pelo tempo no LDL desde o valor inicial, após o Dia 90 e até o Dia 540 em 54% em comparação com o placebo (IC 95%: -56%, -51%; p <0,0001). Para resultados adicionais, consulte a Tabela 1 [2].

Tabela 1 Alteração percentual média desde o valor de base e diferença em relação ao placebo em parâmetros lipídicos no dia 510 no ORION-10

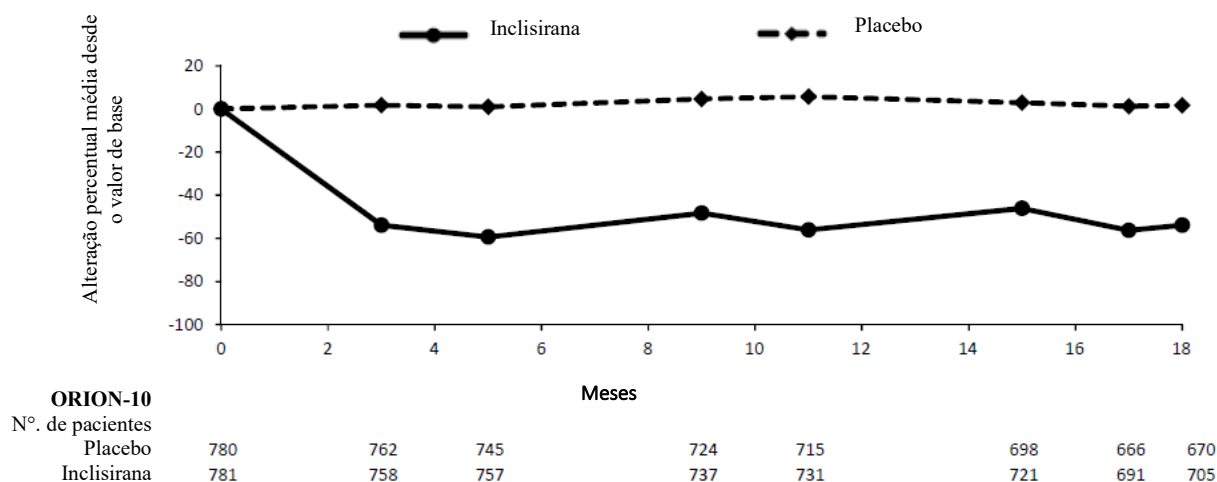
Grupo de tratamento	LDL (%)	Colesterol Total (%)	Não-HDL (%)	Apo-B (%)	Lp(a)* (%)
Dia 510 (alteração percentual média desde o valor de base)					

Grupo de tratamento	LDL (%)	Colesterol Total (%)	Não-HDL (%)	Apo-B (%)	Lp(a)* (%)
Placebo (n=780)	1	0	0	-2	4
Inclisirana (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Diferença relativamente ao placebo (LS média) (IC 95%)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)

Apo-B = Apolipoproteína B; IC = Intervalo de confiança; LDL = Colesterol de lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) = Lipoproteína(a); LS = Mínimos quadrados; Não HDL = Colesterol de lipoproteína de não alta densidade.

*Ao Dia 540; variação percentual mediana nos valores de Lp(a).

Figura 2 Alteração percentual média desde o LDL de base em pacientes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista e DCVA tratados com inclisirana em comparação com placebo em ORION-10



Ao Dia 510, foi atingido o valor alvo de LDL de <1,8 mmol/L (70 mg/dL) em 84% dos pacientes tratados com Sybrava® com DCVA em comparação com 18% dos pacientes tratados com placebo [2].

ORION-11 foi um estudo internacional, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com duração de 18 meses, que avaliou 1.617 pacientes com DCVA ou equivalentes de risco de DCVA (DCVA risco equivalente foi definido como aqueles pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, hipercolesterolemia familiar, ou risco de 10 anos de 20% ou mais de ter um evento cardiovascular avaliado pelo *Framingham Risk Score ref* ou equivalente). Mais de 75% dos pacientes estavam recebendo um tratamento de base com estatina de alta intensidade, 87% dos pacientes tinham DCVA e 13% eram equivalentes ao risco de DCVAC. Os pacientes estavam tomando uma dose máxima tolerada de estatinas com ou sem outra terapia modificadora de lipídios, como a ezetimiba, e precisavam de redução adicional do LDL. Os pacientes receberam injeções subcutâneas de 284 mg de Sybrava® ou placebo no Dia 1, Dia 90 (~ 3 meses), Dia 270 (~ 9 meses) e Dia 450 (~ 15 meses) [2].

A idade média inicial do estudo foi de 65 anos (faixa etária: 20 a 88 anos), 55% tinham ≥ 65 anos, 28% mulheres, 98% caucasianos, 1% negros, 1% asiáticos e 1% hispânicos ou etnia latina. O valor médio de base de LDL foi de 2,7 mmol/L (105 mg/dL). Setenta e oito por cento (78%) estavam tomando estatinas de alta intensidade, 16% estavam tomando estatinas de intensidade moderada, 0,4% estavam tomando estatinas de baixa intensidade e 5% não estavam usando estatinas. As estatinas mais comumente administradas foram atorvastatina e rosuvastatina [2].

Sybrava® reduziu significativamente a alteração percentual média no LDL desde o valor de base até o Dia 510 em comparação com placebo em 50% (IC 95%: -53%, -47%; p <0,0001) (Tabela 2 e Figura 3) [2].

Sybrava® também reduziu significativamente a alteração percentual ajustada ao tempo de LDL desde o valor de base, após o Dia 90 e até o Dia 540 em 49% em comparação com o placebo (IC de 95%: -52%, -47%; p <0,0001). Para resultados adicionais, consulte a Tabela 2 [2].

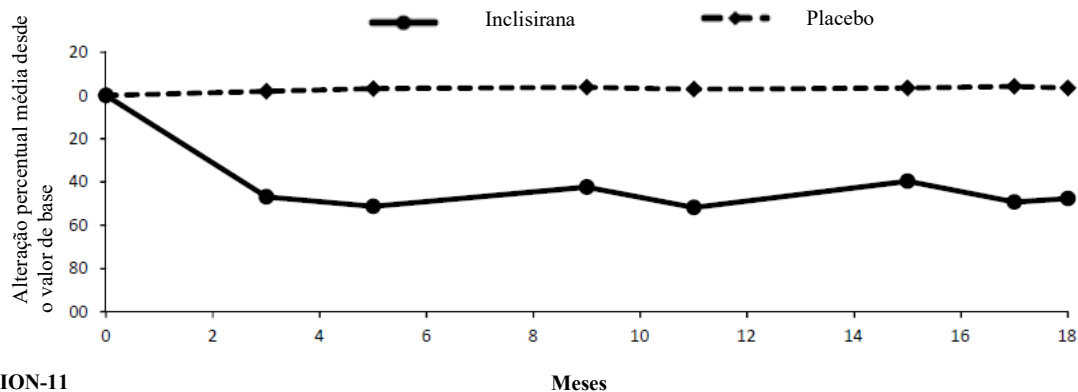
Tabela 2 Alteração percentual média desde o valor de base e diferença em relação ao placebo em parâmetros lipídicos no dia 510 no ORION-10

Grupo de tratamento	LDL (%)	Colesterol Total (%)	Não-HDL (%)	Apo-B (%)	Lp(a)* (%)
Dia 510 (alteração percentual média desde o valor de base)					
Placebo (n=807)	4	2	2	1	0
Inclisirana (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Diferença relativamente ao placebo (LS média) (IC 95%)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)

Apo-B = Apolipoproteína B; IC = intervalo de confiança; LDL = Colesterol de lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) = Lipoproteína(a); LS = Mínimos quadrados; Não HDL = Colesterol de lipoproteína de não alta densidade.

*Ao Dia 540; variação percentual mediana nos valores de Lp(a).

Figura 3 Alteração percentual média desde o LDL de base em pacientes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista e equivalentes de risco DCVA / DCVA tratados com inclisirana em comparação com placebo em ORION 11

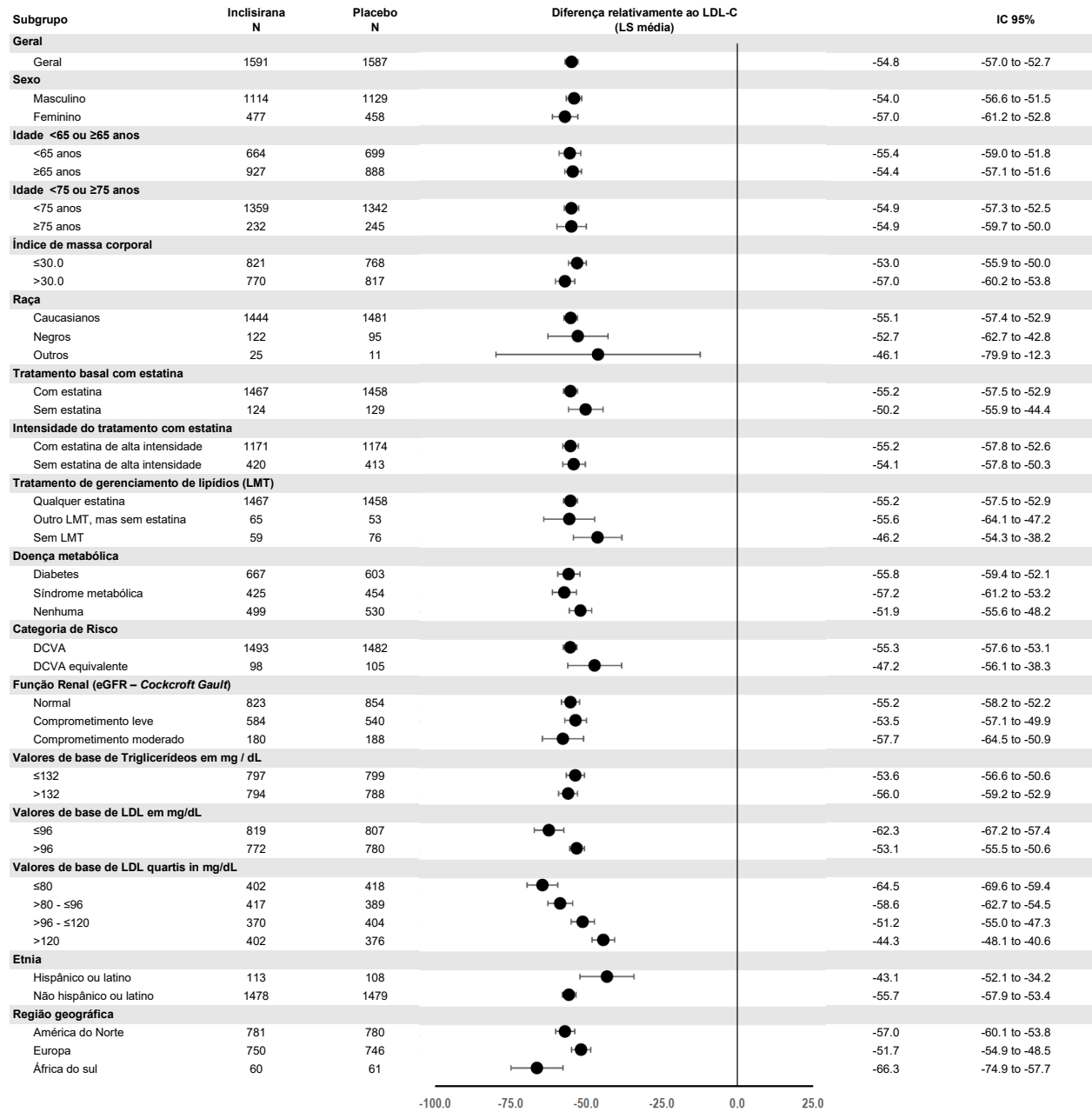


ORION-11		Nº. de pacientes						
		0	3	5	9	11	15	18
Placebo	807	797	785	774	773	764	739	749
Inclisirana	810	790	796	778	773	768	724	742

Ao Dia 510, foi atingido o valor alvo de LDL de <1,8 mmol/L (70 mg/dL) em 82% dos pacientes tratados com Sybrava® com DCVA em comparação com 16% dos pacientes tratados com placebo. Em pacientes com equivalentes de riscos de DCVA, o valor de LDL de <2,6 mmol/L (100 mg/dL) foi atingido em 78% dos pacientes tratados com Sybrava® em comparação com 31% dos pacientes tratados com placebo [2].

Em uma análise conjunta dos dois estudos DCVA (ORION-10 e -11), foram observadas reduções consistentes e estatisticamente significativas (p <0,05) na alteração percentual de LDL desde o valor basal até o Dia 510 e na alteração percentual ajustada ao tempo de LDL desde o valor de base, após o Dia 90 e até o Dia 540. Em todos os subgrupos, independentemente dos dados demográficos de base, das características das doenças de base (incluindo sexo, idade, índice de massa corporal, raça e uso inicial de estatina), comorbidades e regiões geográficas (vide Figura 4) [2].

Figura 4 Diferenças de tratamento na variação percentual do valor de base em LDL no dia 510: análise agrupada de ORION-10 e ORION-11



Hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe)

ORION-9 foi um estudo internacional, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com duração de 18 meses, em 482 pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe). Todos os pacientes tinham HFHe, e estavam tomando doses máximas toleradas de estatinas, em combinação com ou sem outra terapia modificadora de lipídio, como por exemplo a ezetimiba, e precisavam de redução adicional do LDL. O diagnóstico de HFHe foi realizado através de genotipagem ou através de critérios clínicos ("HF confirmada" utilizando os critérios de *Simon Broome* ou *Dutch Lipid Network* da OMS) [2].

Os desfechos co-primários foram a alteração percentual de LDL desde o valor de base até o Dia 510 (~ 17 meses) em relação ao placebo, e a alteração percentual ajustada pelo tempo no LDL desde o valor de base, após o Dia 90 (~ 3 meses) e até ao Dia 540 (~ 18 meses) para estimar o efeito integrado de LDL ao longo do tempo. Os principais desfechos secundários foram a alteração absoluta de LDL desde os valores de base até ao Dia 510, a alteração absoluta ajustada ao tempo em LDL desde os valores de base, após o Dia 90 e até ao Dia 540 e a alteração percentual de base ao Dia 510 em PCSK9, colesterol total, Apo-B e colesterol não HDL. Os desfechos secundários adicionais incluíram a resposta individual ao Sybrava® e a proporção de pacientes que atingiram as metas globais de lipídios para o seu nível de risco de DCVA [2].

A idade média inicial do estudo foi de 55 anos (faixa etária: 21 a 80 anos), 22% tinham ≥ 65 anos, 53% eram mulheres, 94% eram caucasianos, 3% eram negros, 3% eram asiáticos e 3% eram hispânicos ou etnia latina. O valor médio de base de LDL foi de 4,0 mmol/L (153 mg/dL). Setenta e quatro por cento (74%) estavam tomando estatinas de alta intensidade, 15% estavam tomando estatinas de intensidade moderada e 10% não estavam usando estatinas. Cinquenta e dois por cento (52%) dos pacientes foram tratados com ezetimiba. As estatinas mais comumente administradas foram atorvastatina e rosuvastatina [2].

O Sybrava® reduziu significativamente a alteração percentual média de LDL desde o valor inicial até ao Dia 510 em comparação com placebo em 48% (IC 95%: -54%, -42%; p <0,0001) (Tabela 3 e Figura 5) [2].

O Sybrava® também reduziu significativamente a alteração percentual no LDL ajustada pelo tempo desde o valor inicial, após o Dia 90 e até o Dia 540 em 44% em comparação com o placebo (IC de 95%: -48%, -40%; p <0,0001). Para resultados adicionais, consulte a Tabela 3 [2].

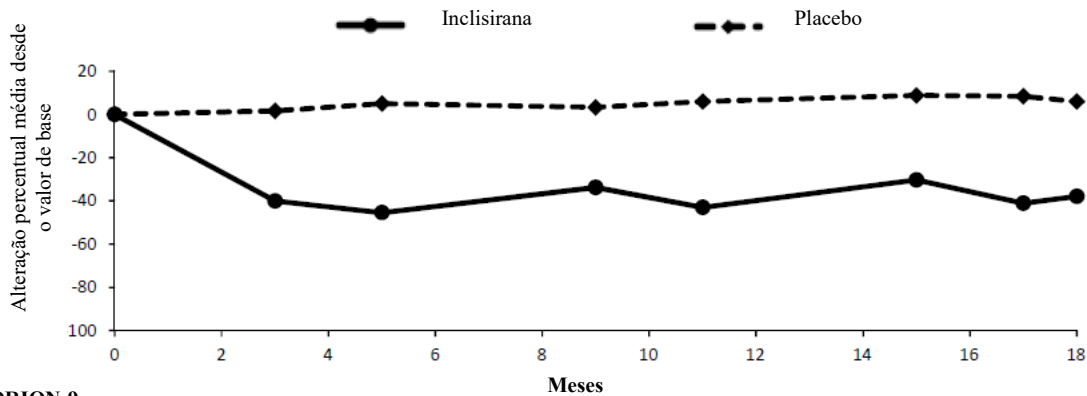
Tabela 3 Alteração percentual média desde o valor de base e diferença em relação ao placebo em parâmetros lipídicos no dia 510, em pacientes com HFHe, no ORION-9

Grupo de tratamento	LDL (%)	Colesterol Total (%)	Não HDL (%)	Apo-B (%)	Lp(a)* (%)
Dia 510 (alteração percentual média desde o valor de base)					
Placebo (n=240)	8	7	7	3	4
Inclisirana (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Diferença relativamente ao placebo (LS média) (IC 95%)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)

Apo-B = Apolipoproteína B; IC = Intervalo de confiança; LDL = Colesterol de lipoproteína de baixa densidade; Lp(a) = Lipoproteína(a); LS = Mínimos quadrados; Não HDL = Colesterol de lipoproteína de não alta densidade.

*Ao Dia 540; variação percentual mediana nos valores de Lp(a).

Figura 5 Alteração percentual média desde o LDL de base em pacientes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista e hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe) tratados com inclisirana em comparação com placebo em ORION-9



ORION-9									
Nº. de pacientes									
Placebo	240	237	238	235	233	233	229	232	
Inclisirana	242	240	239	240	237	237	231	232	

Ao Dia 510, a meta de LDL de <1,8 mmol/L (70 mg/dL) foi alcançada em 53% dos pacientes tratados com Sybrava® com DCVA em comparação com 1% dos pacientes tratados com placebo. Dentre os pacientes com um risco equivalente de DCVA, a meta de LDL de <2,6 mmol/L (100 mg/dL) foi atingida por 67% dos pacientes tratados com Sybrava® em comparação com 9% dos pacientes tratados com placebo [2].

Foram observadas reduções consistentes e estatisticamente significativas ($p < 0,05$) na alteração percentual de LDL desde o valor inicial até ao Dia 510 e na alteração percentual ajustada ao tempo de LDL desde o valor de base, após o Dia 90 e até ao Dia 540 em todos os subgrupos, independentemente dos dados demográficos de base, das características das doenças de base (incluindo sexo, idade, índice de massa corporal, raça e uso inicial de estatina), comorbidades e regiões geográficas [2].

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados de segurança pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de segurança farmacologia, toxicidade de dose repetida e potencial carcinogênico [5].

Toxicidade de dose repetida

Em estudos de toxicologia de dose repetida realizados em ratos e macacos, os níveis de efeito adverso não observado (NOAEL) foram identificados como sendo as doses de inclisirana mais elevadas administradas por via subcutânea (250 mg/kg e 300 mg/kg, respectivamente) e foram associados a margens de segurança de 54,9 vezes em ratos e 112 vezes em macacos, com base na área sob a curva, em comparação com as exposições observadas na dose humana máxima recomendada (MRHD) [5].

Carcinogenicidade e mutagenicidade

O potencial carcinogênico da inclisirana foi avaliado em um estudo de 6 meses em camundongos TgRasH2 e em um estudo de 2 anos em ratos *Sprague-Dawley*. Camundongos TgRasH2 aos quais machos e fêmeas foram administrados doses de inclisirana por injeção subcutânea uma vez a cada 28 dias a 300, 600 e 1500 mg/kg. Ratos *Sprague-Dawley* machos e fêmeas foram administradas doses de inclisirana por injeção subcutânea uma vez a cada 28 dias a 40, 95 e 250 mg/kg. Inclisirana não foi carcinogênica até as doses mais superiores testadas, correspondendo a margens de segurança de 256 vezes em camundongos e 60,7 vezes em ratos, com base na AUC, em comparação com as exposições observadas no MRHD [5].

Nenhum potencial mutagênico ou clastogênico de inclisirana foi encontrado numa série de testes, incluindo num ensaio de mutagenicidade bacteriana, num ensaio de aberração cromossômica de linfócitos de sangue periférico humano *in vitro* e num ensaio de micronúcleo de medula óssea de rato *in vivo* [5].

Toxicidade reprodutiva

Num estudo de fertilidade masculina, a inclisirana foi administrada em ratos *Sprague-Dawley* machos por injeção subcutânea a 10, 50 e 250 mg/kg uma vez a cada duas semanas antes e durante o acasalamento. Inclisirana não foi associada a toxicidade paterna ou efeitos na espermatogênese, fertilidade ou desenvolvimento embrionário inicial. A dose mais elevada testada foi associada a uma margem de segurança de 44,1 vezes com base na AUC, em comparação com as exposições observadas para dose humana máxima recomendada (MRHD) [5].

Em um estudo de fertilidade feminina, a inclisirana foi administrada em ratas *Sprague-Dawley* por injeção subcutânea de 10, 50 e 250 mg/kg uma vez a cada quatro dias antes e durante o acasalamento e, em seguida, uma vez por dia durante o período de gestação até o dia 7 após *coitum*. A dose elevada administrada antes da gestação, 250 mg/kg, foi reduzida para 150 mg/kg para administração diária durante a gestação. Inclisirana não produziu toxicidade materna ou teve efeitos adversos na fertilidade feminina ou no desenvolvimento embrionário inicial. A dose mais elevada testada foi associada a uma margem de segurança de 20,4 vezes com base na área sob a curva, em comparação com as exposições observadas no MRHD [5].

Referências bibliográficas

1. [Clinical Overview] Inclisiran - 2.5 Clinical Overview.
2. [Summary of Clinical Efficacy] Inclisiran - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy.
3. [Summary of Clinical Safety] Inclisiran - 2.7.4 Summary of Clinical Safety.
4. [Summary of Clinical Pharmacology Studies] Inclisiran - 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies.
5. [Non-Clinical Overview] Inclisiran - 2.4 Non-Clinical Overview.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: antilipêmico, outros agentes modificadores de lipídios, **Código ATC:** C10AX16.

Mecanismo de ação

Inclisirana é um pequeno ácido ribonucleico de interferência (siRNA) de fita dupla, conjugado na cadeia “sense” com um terminal de N-acetilgalactosamina (GalNAc) que facilita a sua entrada nos hepatócitos, que reduz os níveis de colesterol. Nos hepatócitos, a inclisirana utiliza do mecanismo de RNA de interferência para induzir a clivagem catalítica do RNA mensageiro da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK-9). Isto aumenta a reciclagem e disponibilidade dos receptores de LDL na superfície dos hepatócitos, o que faz aumentar a captação e diminuir os níveis séricos de LDL [1].

Farmacodinâmica

Após uma única administração de 284 mg de Sybrava® por via subcutânea, a redução de LDL foi evidente 14 dias após a dose. Observaram-se reduções de 49-51% de LDL 30 a 60 dias após a dose. Ao dia 180, os valores de LDL sofreram uma redução de aproximadamente 53% [4].

Nos estudos de Fase III, após quatro doses de Sybrava® no Dia 1, Dia 90 (aproximadamente 3 meses), Dia 270 (aproximadamente 6 meses) e Dia 450 (aproximadamente 12 meses), LDL, colesterol total, apolipoproteína B (Apo-B), o colesterol de lipoproteína de não alta densidade (não-HDL) e a lipoproteína (a) (Lp (a)) foram reduzidos [4].

Eletrofisiologia Cardíaca

Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparador ativo e cruzado de 3 vias, 48 indivíduos saudáveis receberam uma dose subcutânea de 852 mg de inclisirana (3 vezes a dose máxima recomendada), moxifloxacina e placebo. Nenhum aumento no QTc ou qualquer outro parâmetro de ECG foi observado com a dose supratrapêutica de inclisirana [4].

Farmacocinética

Absorção

Após uma administração única subcutânea, a exposição sistêmica a inclisirana sofreu um aumento linear aproximadamente proporcional à dose, entre os 24 mg e 756 mg. No regime de dosagem recomendado de 284 mg de

inclisirana, as concentrações plasmáticas atingiram o pico em aproximadamente 4 horas após a administração, com uma C_{max} média de 509 ng/mL. As concentrações atingiram níveis indetectáveis após 24 a 48 horas seguintes à administração da dose. A média da área sob a curva da concentração plasmática em relação ao tempo desde a administração, extrapolada ao infinito foi de 7980 ng*h/mL. Foi observado mínimo ou nenhum acúmulo de inclisirana após múltiplas administrações subcutâneas [4].

Distribuição

In vitro, a inclisirana liga-se 87% às proteínas nas concentrações plasmáticas clinicamente relevantes. Após a administração subcutânea de uma dose única de 284 mg de inclisirana a adultos saudáveis, o volume aparente de distribuição é de aproximadamente 500 litros. Inclisirana demonstrou ter uma captação elevada e seletiva no fígado, o órgão alvo para a redução do colesterol [4].

Biotransformação/metabolismo

Inclisirana é principalmente metabolizada por nucleases em nucleotídeos inativos menores, de comprimento variável. Inclisirana não é um substrato para CYP450 ou transportadores [4].

Eliminação

A meia-vida de eliminação da inclisirana é aproximadamente 9 horas, e não ocorre acúmulo com administrações múltiplas. Dezesseis por cento (16%) da inclisirana é eliminada pelo rim [4].

Linearidade/não-linearidade

No estudo clínico de Fase I, foi observado um aumento da exposição a inclisirana aproximadamente proporcional à dose, após a administração subcutânea de doses de inclisirana entre 24 mg e 756 mg. Não se observou acúmulo nem alterações dependentes do tempo após múltiplas administrações subcutâneas de inclisirana [4].

No estudo clínico de Fase I, foi observada uma dissociação entre os parâmetros farmacocinéticos da inclisirana e os efeitos farmacodinâmicos do LDL. A entrega seletiva de inclisirana aos hepatócitos, onde é incorporado ao complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC), resulta em uma ação de longa duração, além da prevista com base na meia-vida de eliminação plasmática de 9 horas. Os efeitos máximos de redução do LDL foram observados com a dose de 284 mg, sendo que doses maiores não produziram maiores efeitos [1,4].

Avaliação *in vitro* do potencial de interação medicamentosa

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa clínica. Inclisirana não é um substrato, inibidor ou indutor das enzimas ou transportadores do CYP450 e não se espera que cause interações medicamentosas ou seja afetado por inibidores ou indutores das enzimas ou transportadores do CYP450. Em uma análise farmacocinética populacional, o uso concomitante de inclisirana não teve impacto significativo nas concentrações de atorvastatina ou rosuvastatina [4].

Populações especiais

Uma análise farmacodinâmica da população foi realizada em dados de 4.328 pacientes. Idade, peso corporal e sexo não influenciaram significativamente a farmacodinâmica da inclisirana. Nenhum ajuste de dose é recomendado para esses dados demográficos [4].

Insuficiência renal

A análise farmacocinética dos dados de um estudo dedicado ao comprometimento renal demonstrou um aumento na C_{max} de inclisirana de aproximadamente 2,3, 2,0 e 3,3 vezes, e um aumento na AUC de inclisirana de aproximadamente 1,6, 1,8 e 2,3 vezes, em pacientes com comprometimento renal leve, moderado e grave, em relação aos pacientes com função renal normal. Apesar das exposições plasmáticas mais elevadas ao longo de 24-48 horas, a redução de LDL foi semelhante em todos os grupos de função renal. Com base na modelagem farmacodinâmica populacional, não é recomendado ajuste de dose em pacientes com doença renal terminal. Com base nas avaliações farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de segurança, não é necessário o ajuste posológico em pacientes com comprometimento renal (leve, moderado ou grave). O efeito da hemodiálise na farmacocinética de inclisirana não foi estudado. Considerando que inclisirana é eliminada por via renal, não deve ser realizada hemodiálise pelo menos nas 72 horas seguintes à administração de Sybrava® [4].

Insuficiência hepática

A análise farmacocinética dos dados de um estudo dedicado ao comprometimento hepático demonstrou um aumento na C_{max} de inclisirana de aproximadamente 1,1 e 2,1 vezes, e um aumento na AUC de inclisirana de aproximadamente 1,3 e 2,0 vezes, em pacientes com comprometimento hepático leve e moderado, em relação aos pacientes com função hepática normal. Apesar de exposições plasmáticas transitórias mais elevadas de inclisirana, as reduções de LDL foram semelhantes entre os grupos de pacientes com função hepática normal e comprometimento hepático leve aos quais foi administrada inclisirana. Em doentes com comprometimento hepático moderado os níveis basais de PCSK9 eram significativamente mais baixos e a redução de LDL-C foi menor do que a observada em pacientes com função hepática normal. Não é necessário ajuste posológico em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (*Child-Pugh* classe A e B). Sybrava® não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave (*Child-Pugh* classe C) [4].

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula (vide Composição).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez

Resumo de risco

Não há dados disponíveis sobre o uso do Sybrava® em mulheres grávidas para informar o risco associado a medicamentos. Estudos de reprodução animal em ratos e coelhos não mostraram risco de aumento das anormalidades fetais com administração subcutânea de inclisirana durante organogênese em doses equivalentes a 16 a 39 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) com base na área sob a curva (vide dados de animais).

Dados em animais

Em estudos de desenvolvimento embrionário conduzidos em ratas *Sprague-Dawley* grávidas e coelhos brancos da Nova Zelândia, a inclisirana foi administrada por injeção subcutânea a 50, 100 e 150 mg/kg uma vez ao dia durante o período de organogênese (ratos: dias 6 a 17 após coito; coelhos: Dias 7 a 19 após coito). Não houve evidência de morte embrionária, fetotoxicidade ou teratogenicidade. As doses mais altas testadas foram associadas a margens de segurança em ratos e coelhos de 16,0 vezes e 39,3 vezes, respectivamente, com base na AUC, em comparação com as exposições observadas no MRHD.

Em ratos, a inclisirana foi detectada no plasma fetal; as concentrações geralmente aumentaram com o aumento da dose, mas foram marcadamente (65 a 154 vezes) menores em comparação com os níveis maternos. Não foi detectada inclisirana em fígados fetais em qualquer grupo de dose. Em coelhos, a inclisirana estava abaixo do limite inferior de quantificação no plasma fetal, bem como no fígado.

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal realizado em ratas *Sprague-Dawley* fêmeas grávidas, inclisirana foi administrada uma vez ao dia por injeção subcutânea a 50, 100 e 150 mg/kg desde o dia 6 pós-coito até a lactação, dia 20. Inclisirana foi bem tolerada com nenhuma evidência de toxicidade materna e nenhum efeito no desempenho materno. Não houve efeitos adversos na prole.

Amamentação

Resumo de risco

Não se sabe se inclisirana é transferida para o leite materno após a administração de Sybrava®.

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos de inclisirana em crianças em fase de amamentação ou na produção de leite materno.

Inclisirana estava presente no leite de rato após injeção subcutânea uma vez ao dia. No entanto, não há evidência de absorção sistêmica em recém-nascidos de ratos lactentes. O desenvolvimento e os benefícios da amamentação devem ser considerados durante o tratamento terapêutico da mãe com Sybrava® e quaisquer potenciais efeitos adversos sobre a criança amamentada.

Infertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de Sybrava® na fertilidade humana. Nenhum efeito sobre a fertilidade foi observado em ratos fêmeas e machos em doses equivalentes a 20,4 vezes e 44,1 vezes com base na AUC, em

comparação com as exposições observadas no MRHD (vide seção 2. Resultados de Eficácia > Dados de segurança pré-clínicos).

Sybrava® pertence à categoria B de risco na gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Sybrava® não é substrato, inibidor ou indutor das enzimas do citocromo P450 (CYP450) ou transportadores comuns de medicamentos e, portanto, não é esperado que o Sybrava® tenha interações clinicamente significativas com outros medicamentos. Com base nos poucos dados disponíveis, não são esperadas interações clinicamente significativas com atorvastatina, rosuvastatina ou com outras estatinas (vide seção 3. Características Farmacológicas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Sybrava® deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Manter o frasco dentro da embalagem externa para proteger da luz.

O prazo de validade é de 24 meses.

Sybrava® é uma solução estéril, límpida, incolor a amarelo pálido e praticamente livre de partículas.

Cada mL contém inclisirana sódica equivalente a 189 mg de inclisirana.

Cada seringa preenchida contém 1,5 mL de solução contendo 284 mg de inclisirana (equivalente a 300 mg de inclisirana sódica).

Na ausência de estudos de compatibilidade, este produto não deve ser misturado com outros medicamentos.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Regime de Dosagem

A dose recomendada de Sybrava® é de 284 mg, administrada como uma única injeção subcutânea: no início do tratamento, novamente após 3 meses e depois a cada 6 meses.

Doses esquecidas

- Se uma dose planejada de Sybrava® for esquecida por menos de 3 meses, o Sybrava® deve ser administrado e a administração deve continuar de acordo com o esquema posológico original do paciente.
- Se a dose planejada de Sybrava® for esquecida por mais de 3 meses, deve ser iniciado um novo ciclo de tratamento – Sybrava® deve ser administrado inicialmente, novamente após 3 meses, seguido de uma vez a cada 6 meses.

Transição do tratamento com anticorpos monoclonais inibidores da PCSK9

Sybrava® pode ser administrado imediatamente após a última dose de um anticorpo monoclonal inibidor da proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Para manter a redução de LDL, recomenda-se que Sybrava® seja administrado dentro de 2 semanas após a última dose do anticorpo monoclonal inibidor da PCSK9.

Populações especiais

Insuficiência Renal

Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal (leve, moderada ou grave), ou pacientes com doença renal terminal. Se for administrado Sybrava® em pacientes em hemodiálise, a hemodiálise não deve ser realizada por pelo menos 72 horas após a dosagem do Sybrava® (vide seção 3. Características Farmacológicas).

Insuficiência Hepática

Não é necessário ajuste posológico em pacientes com comprometimento hepático leve (*Child-Pugh* classe A) ou moderado (*Child-Pugh* classe B). Não existem dados disponíveis em pacientes com comprometimento hepático grave (*Child-Pugh* classe C).

População pediátrica (abaixo de 18 anos)

A segurança e eficácia de Sybrava® em crianças com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)

Não é necessário ajuste posológico em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

Modo de administração

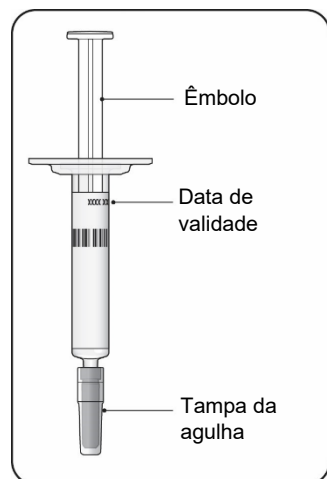
Sybrava® destina-se à administração por um profissional de saúde.

Sybrava® é administrado por injeção via subcutânea no abdômen. Não devem ser administradas injeções em locais com doenças ou lesões cutâneas ativas, como queimaduras solares, erupções cutâneas, inflamação ou infecções cutâneas.

Sybrava® deve ser inspecionado visualmente quanto a partículas antes da administração. Se a solução contiver partículas visíveis, a solução não deve ser usada.

Cada dose de 284 mg é administrada utilizando uma única seringa preenchida. Cada seringa preenchida destina-se a uma única utilização.

Instruções de uso



Informações importantes de saber antes de injetar Sybrava®

- **Não** utilize a seringa preenchida caso algum dos lacres do cartucho ou o lacre da bandeja de plástico estiverem rompidos.
- **Não** remova a tampa da agulha até que esteja pronto para injetar.
- **Não** utilizar caso a seringa preenchida tenha caído após retirar a tampa da agulha.
- **Não** tente reutilizar ou desmontar qualquer peça da seringa preenchida.

1º Passo. Inspeção a seringa preenchida

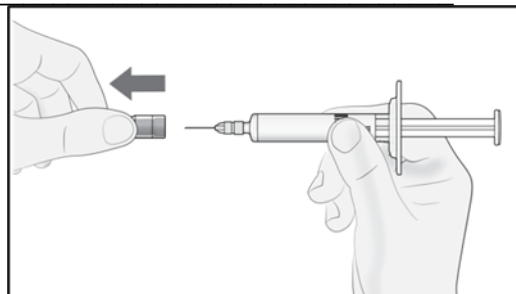
Você pode ver algumas bolhas de ar no líquido, isso é normal. **Não** tente remover o ar.

- **Não** utilize a seringa preenchida caso aparente estar danificada ou se a solução para injeção estiver vazado da seringa preenchida.
- **Não** utilize após a data de validade, que é impressa no rótulo da seringa preenchida e no cartucho.

2º Passo. Remova a tampa da agulha

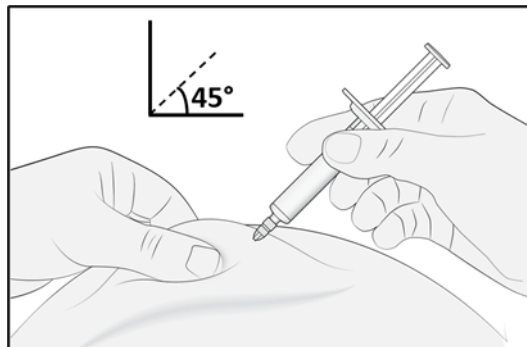
Puxe, de maneira firme e reta, a tampa da agulha da seringa preenchida. Você pode notar uma gota de líquido na ponta da agulha, isso é normal. **Não** coloque a tampa da agulha novamente, essa deve ser descartada.

Nota: **Não** remova a tampa da agulha até que esteja pronto para injetar. Remoção adiantada da tampa pode resultar no ressecamento do medicamento dentro da agulha, o que pode resultar em obstruções na agulha.



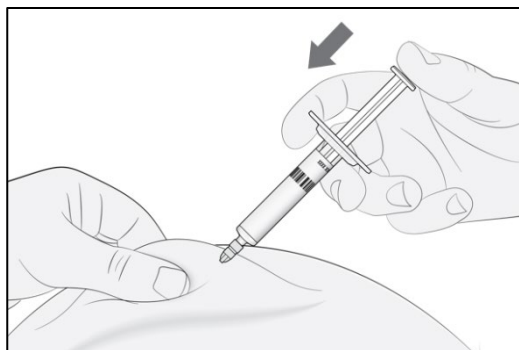
3º Passo. Inserir a agulha

Gentilmente aperte a pele no local de injeção e segure durante toda a injeção. Com a outra mão insira a agulha na pele em um ângulo de aproximadamente 45 graus, assim como representado.



4º Passo. Injetar

Continue apertando a pele. Lentamente pressione o êmbolo **até o final**. Isso garantirá que toda a dose seja injetada.



Nota: Caso não seja possível despressurizar o êmbolo após a inserção da agulha, use uma nova seringa preenchida.

5º Passo. Completar a injeção e descartar a seringa preenchida

Remova a seringa preenchida do local de injeção. **Não** colocar novamente a tampa da agulha. Descarte a seringa preenchida em acordo com os requerimentos locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Sybrava® foi avaliada em três ensaios de Fase III controlados por placebo que incluíram 3.655 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), equivalentes de risco DCVA ou hipercolesterolemia familiar, tratados com estatinas toleradas ao máximo e Sybrava® ou placebo, incluindo 1.833 pacientes expostos ao tratamento por até 18 meses (duração média do tratamento de 526 dias).

Os dados de segurança dos ensaios principais controlados por placebo de Fase III mostraram que os eventos adversos emergentes do tratamento (EA) ocorreram com uma incidência semelhante nos pacientes tratados com Sybrava® e

tratados com placebo. A maioria dos EAs foram leves e não relacionados ao Sybrava® ou placebo. As únicas reações adversas associadas ao Sybrava® nos ensaios principais foram eventos adversos no local da injeção.

Resumo tabelado de reações adversas a medicamentos a partir de ensaios clínicos

As reações adversas a partir dos ensaios clínicos (Tabela 4) são apresentadas por classes de sistemas de órgãos. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa a medicamentos é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco comum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 4 - Reações adversas a medicamentos relatadas em pacientes tratados com inclisirana

Reações adversas a medicamentos	Placebo (N=1822) %	Sybrava® (N=1833) %	Categoria de frequência
Incômodos gerais e alterações no local de administração			
Eventos adversos no local da injeção ¹	1,8	8,2	Comum

¹: Os eventos adversos que ocorrem com mais frequência são: reação no local da injeção, dor no local da injeção, eritema no local da injeção e erupção cutânea no local da injeção.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas no local da injeção

Ocorreram reações adversas no local da injeção em 8,2% e 1,8% dos pacientes tratados com Sybrava® e placebo, respectivamente, nos estudos principais. A percentagem dos pacientes em cada grupo que descontinuaram o tratamento devido a reações adversas no local de injeção em pacientes tratados com Sybrava® e placebo foi de 0,2% e 0,0%, respectivamente. Todas estas reações adversas foram leves ou moderadas, transitórias e resolvidas sem sequelas. As reações adversas no local da injeção, que ocorreram mais frequentemente em pacientes tratados com Sybrava®, foram reação no local da injeção (3,1%), dor no local da injeção (2,2%), eritema no local da injeção (1,6%) e erupção cutânea no local da injeção (0,7%).

Imunogenicidade

Nos estudos principais, 1.830 pacientes foram testados para anticorpos anti-medicamento. Foi confirmada positividade em 1,8% (33/1.830) dos pacientes antes da administração, e em 4,9% (90/1.830) dos pacientes durante os 18 meses de tratamento com Sybrava®. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na eficácia clínica, segurança ou no perfil farmacodinâmico de Sybrava® nos pacientes que testaram positivo para anticorpos anti-inclisirana.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nos foram observadas reações adversas clinicamente relevantes em voluntários saudáveis que receberam inclisirana em doses até três vezes a dose terapêutica. Não está disponível tratamento específico para superdosagem com Sybrava®. Em caso de superdose, o paciente deve receber tratamento sintomático e devem ser instituídas medidas de suporte, conforme necessário.

No caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S. – 1.0068.1184

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP nº 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Corden Pharma S.p.A, Caponago, Itália.

® = Marca registrada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 12-12-2023
2023-PSB/GLC-1398-s

N/A
VPS2

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/01/2024.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/12/2023	1380974232	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/03/2021	1298614/21-3	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	19/06/2023	- NA	VP1	Solução injetável em seringa preenchida contendo 284 mg/1,5 mL
							- NA	VPS1	
11/01/2024	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VP2	Solução injetável em seringa preenchida contendo 284 mg/1,5 mL
							VPS2		