

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ *Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.*

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сибрава, 284 мг, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество – инклисиран (в виде натриевой соли).

1 мл инклисирана натрия соответствует 189 мг инклисирана.

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 1,5 мл раствора, содержащего 284 мг инклисирана (соответствует 300 мг инклисирана натрия).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

От бесцветного до желтого цвета прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Сибрава показан к применению взрослым пациентам с первичной гиперхолестеринемией (семейной гетерозиготной и несемейной гиперхолестеринемией) или смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете:

- в комбинации с ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы (статином) или статином в сочетании с другой гиполипидемической терапией, если максимальная переносимая доза статина не позволяет достичь целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП);
- в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией при

непереносимости ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или при противопоказаниях к их применению.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая разовая доза составляет 284 мг. После первой подкожной инъекции препарат вводят повторно через 3 месяца, а затем каждые 6 месяцев.

Пропущенная доза

- Если с запланированной даты введения очередной дозы препарата Сибрава прошло менее чем 3 месяца, следует ввести препарат Сибрава и далее соблюдать первоначальный режим дозирования.
- Если с запланированной даты введения очередной дозы препарата Сибрава прошло 3 месяца и более, следует начать курс введения препарата заново: ввести первую дозу, следующую дозу ввести через 3 месяца, затем вводить 1 раз в 6 месяцев.

Переход от терапии моноклональным антителом – ингибитором PCSK9 к применению препарата Сибрава

Препарат Сибрава может быть введен сразу после введения последней дозы моноклонального антитела – ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Для того, чтобы поддерживать концентрацию ХС-ЛПНП на низком уровне, рекомендуется ввести препарат Сибрава в течение 2 недель после введения последней дозы моноклонального антитела - ингибитора PCSK9.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой, умеренной или тяжелой степени, а также пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.). Опыт применения инклисирана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек ограничен; в связи с чем у таких пациентов препарат следует применять с осторожностью. У пациентов, находящихся на гемодиализе, гемодиализ следует проводить не ранее, чем через 72 часа после введения препарата Сибрава

(см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести коррекция дозы не требуется. Применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалось (см. раздел 5.2.). У пациентов с тяжелым нарушением функции печени инклизиран следует применять с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Сибрава у пациентов в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Подкожно.

Препарат Сибрава предназначен для подкожного введения в область живота. Альтернативные места подкожных инъекций включают верхнюю часть плеча или бедро. Не следует вводить препарат в области активных кожных заболеваний или повреждений, таких как солнечные ожоги, кожный зуд, воспаление или кожные инфекции.

Каждую дозу 284 мг вводят с помощью одного предварительно заполненного шприца. Каждый предварительно заполненный шприц предназначен только для однократного применения.

Препарат Сибрава предназначен для введения медицинским работником.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к инклизирану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гемодиализ

Влияние гемодиализа на фармакокинетику инклизирана не изучалось. Учитывая, что инклизиран выводится почками, не следует проводить гемодиализ в течение как минимум

72 часов после введения инклизирана.

Содержание натрия

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 284 мг, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Сибрава не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов цитохрома P450 (CYP450) или распространенных белков-переносчиков лекарственных средств, поэтому не ожидается, что этот препарат будет иметь клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными средствами. Оценка лекарственного взаимодействия показала отсутствие клинически значимых взаимодействий с аторвастатином, розувастатином или другими статинами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные об использовании инклизирана беременными женщинами отсутствуют или ограничены. Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное вредное воздействие в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности желательно избегать использования инклизирана во время беременности.

Период лактации

Неизвестно, выделяется ли инклизиран с грудным молоком. Имеющиеся фармакодинамические и токсикологические данные показали выделение инклизирана с молоком у животных (см. раздел 5.3). Нельзя исключить риск для новорожденных и младенцев.

Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от лечения инклизираном, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для женщины.

Фертильность

Данных о влиянии инклизирана на фертильность у людей нет. Исследования на животных не показали какого-либо воздействия на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Сибрава не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата Сибрава оценивалась в ходе 3 плацебо-контролируемых исследований III фазы, включавших 3655 пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АССЗ), факторами риска развития АССЗ или семейной гиперхолестеринемией, получавших максимально переносимую терапию статинами и препарат Сибрава или плацебо. Из них 1833 пациента получали инклизиран в течение 18 месяцев (средняя продолжительность лечения 526 дней).

Данные по безопасности из 3 плацебо-контролируемых опорных исследований III фазы показали, что возникающие в ходе лечения нежелательные реакции возникали со сходной частотой у пациентов, получавших лечение препаратом Сибрава и плацебо. Большинство из нежелательных реакций были легкой степени и были не связаны с применением препарата Сибрава или плацебо. Единственными нежелательными реакциями, связанными с лечением препаратом Сибрава в опорных исследованиях, были нежелательные реакции в месте введения.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях (таблица 1), перечислены в соответствии с системно-органной классификацией. В каждом классе систем органов нежелательные реакции на лекарственный препарат перечислены по частоте развития в порядке ее снижения. Кроме того, все нежелательные реакции распределены по

следующим категориям частоты (CIOMS III): очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$).

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, связанные с применением препарата Сибрава

Нежелательные реакции на лекарственный препарат	Плацебо (N = 1822), %	Сибрава (N = 1833), %	Категория частоты
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Нежелательные реакции в месте введения препарата ¹	1,8	8,2	Часто

¹ – Наиболее часто встречающиеся нежелательные реакции – реакция в месте введения, боль в месте введения, эритема и сыпь в месте введения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции в месте введения препарата

В опорных исследованиях нежелательные реакции в месте введения отмечались у 8,2 % и 1,8 % пациентов, получавших лечение препаратом Сибрава и плацебо соответственно. Доля пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных реакций в месте введения у пациентов, получавших лечение препаратом Сибрава, и пациентов, получавших плацебо, составила 0,2 % и 0,0 % соответственно. Все эти нежелательные реакции на лекарственный препарат были легкой или средней степени тяжести, непродолжительными и разрешались без последствий. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями в месте введения у пациентов, получавших препарат Сибрава, были реакция в месте введения (3,1 %), боль в месте введения (2,2 %), эритема в месте введения (1,6 %) и сыпь в месте введения (0,7 %).

Исследования иммуногенности

В ходе опорных исследований наличие антител к препарату исследовали у 1830 пациентов. Подтвержденный титр антител был зарегистрирован у 1,8 % (33/1830) пациентов до начала введения препарата и у 4,9 % (90/1830) пациентов в течение 18 месяцев лечения препаратом Сибрава. Клинически значимых различий в эффективности, безопасности или фармакодинамических профилях препарата Сибрава у пациентов, получивших положительный результат теста на антитела к инкисирану, не наблюдалось.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Не наблюдалось клинически значимых побочных эффектов у здоровых добровольцев, получавших инклизирин в дозах, превышающих терапевтическую дозу до трех раз. Специфического лечения передозировки препаратом Сибрава не существует. В случае передозировки пациенту следует назначить симптоматическую терапию и, при необходимости, провести поддерживающие мероприятия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; другие гиполипидемические средства.

Код АТХ: С10АХ16

Механизм действия

Инклизирин представляет собой двухцепочечную малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (миРНК), обладающую гипохолестеринемическим эффектом. Данная двухцепочечная миРНК конъюгирована с тремя остатками N-ацетилгалактозамина

(GalNAc) по кодирующей цепи для облегчения поглощения гепатоцитами. В гепатоцитах инклизирин использует механизм интерференции РНК и запускает каталитический распад иРНК, воздействуя на пропротеинконвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Это усиливает рециклинг и экспрессию рецепторов ХС-ЛПНП на мембране гепатоцитов, что повышает поглощение ХС-ЛПНП и снижает их уровень в кровотоке.

Фармакодинамические эффекты

После однократного подкожного введения 284 мг препарата Сибрава снижение уровня ХС-ЛПНП наблюдалось в течение 14 дней после введения препарата. Среднее снижение уровня ХС-ЛПНП на 49-51 % наблюдалось через 30-60 дней после применения препарата. На 180 день уровень ХС-ЛПНП все еще был снижен примерно на 53 %.

В исследованиях III фазы после четырех доз препарата в день 1, день 90 (~3 месяца), день 270 (~6 месяцев) и день 450 (~12 месяцев) снижался уровень ХС-ЛПНП, общего холестерина, аполиipoproteина В (Апо В), холестерина липопротеинов не высокой плотности (не ХС-ЛПВП) и липопротеина а (Лп(а)).

Электрофизиология сердца

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с активным препаратом сравнения 48 здоровым участникам вводили подкожно дозу инклизирана 852 мг (в 3 раза превышающую максимальную рекомендуемую дозу), моксифлоксацин и плацебо. Никакого увеличения интервала QTc или любого другого показателя не наблюдалось при дозе инклизирана, превышающей терапевтическую.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность препарата Сибрава оценивали в трех 18-месячных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), эквивалентами риска АССЗ или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГСГ).

Пациенты принимали максимально переносимую дозу статинов с другой липид-модифицирующей терапией или без нее, такой как эзетимиб, и требовали дополнительного снижения уровня ХС-ЛПНП. Непереносимость терапии статинами отмечалась примерно у 17 % пациентов. Пациенты получали подкожные инъекции 284 мг препарата или плацебо на 1 день, 90 день (~3 месяца), 270 день (~9 месяцев) и 450 день (~15 месяцев). Пациенты находились под наблюдением до 540 дня (~18 месяцев).

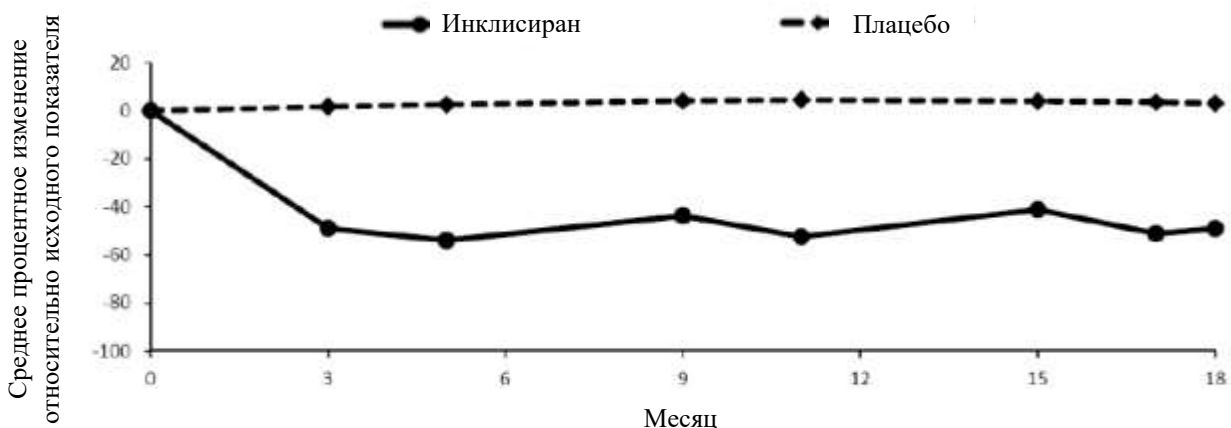
Объединенный анализ исследований фазы III

В объединенном анализе исследований III фазы препарат Сибрава, вводимый подкожно, снижал уровень ХС-ЛПНП от 50 % до 55 % уже на 90 день (рисунок 1), что сохранялось в течение длительного периода терапии. Максимальное снижение уровня ХС-ЛПНП было достигнуто на 150 день после второго введения препарата. Небольшое, но статистически значимое увеличение снижения уровня ХС-ЛПНП до 65 % было связано с более низкими исходными уровнями ХС-ЛПНП (приблизительно <2 ммоль/л [77 мг/дл]), более высокими исходными уровнями PCSK9, а также более высокими дозами статинов и интенсивностью статинов.

Снижение уровня ХС-ЛПНП наблюдалось во всех подгруппах, включая возраст, расу, пол, регион, индекс массы тела, риск по холестерину, текущий статус курения, исходные факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС), семейный анамнез преждевременной ИБС, статус толерантности к глюкозе (т.е. сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром или другое), артериальную гипертензию и исходные уровни триглицеридов.

Инклизиран также снижал уровень ХС не-ЛПВП, Апо В, общего холестерина и Лп(а) у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией. Клинически значимых изменений уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов не выявлено.

Рисунок 1. Среднее процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией, получавших инклизиран, по сравнению с плацебо (объединенный анализ)



Число пациентов

Плацебо	1827	1796	1768	1733	1721	1695	1634	1651
Инклисиран	1833	1788	1792	1755	1741	1726	1646	1679

Первичная гиперлипидемия у пациентов с клиническими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Два исследования были проведены с участием пациентов с АССЗ и эквивалентами риска АССЗ (ORION-10 и ORION-11).

Комбинированными первичными конечными точками в каждом исследовании были процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя к 510 дню по отношению к плацебо и скорректированное по времени процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя после 90 дня и до 540 дня для оценки совокупного эффекта на уровень ХС-ЛПНП с течением времени.

Ключевыми вторичными конечными точками были абсолютное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя к 510 дню, скорректированное по времени абсолютное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя после 90 дня и до 540 дня, а также процентное изменение относительно исходного показателя к 510 дню уровня PCSK9, общего холестерина, Апо В и ХС не-ЛПВП. Дополнительные вторичные конечные точки включали индивидуальную реакцию на препарат Сибрава и долю пациентов, достигших глобальных целевых показателей уровня липидов для своего уровня риска АССЗ.

ORION-10 представляло собой многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое 18-месячное исследование, проведенное с участием 1561 пациента с АССЗ. Пациенты принимали максимально переносимую дозу статинов с другой липид-модифицирующей терапией или без нее, такой как эзетимиб, и требовали дополнительного снижения уровня ХС-ЛПНП. Пациенты получали подкожные инъекции 284 мг препарата или плацебо на 1 день, 90 день (~3 месяца), 270 день (~9 месяцев) и 450 день (~15 месяцев).

Средний возраст на исходном уровне составлял 66 лет (диапазон от 35 до 90 лет), 60 % были старше 65 лет; 31 % участников составляли женщины, 86 % — представители европеоидной расы, 13 % — представители негроидной расы, 1 % — представители монголоидной расы

и 14 % — пациенты испанского или латиноамериканского происхождения. Средний исходный уровень ХС-ЛПНП составлял 2,7 ммоль/л (105 мг/дл). Шестьдесят девять процентов (69 %) принимали высокоинтенсивную терапию статинами, 19 % — среднеинтенсивную терапию статинами, 1 % — низкоинтенсивную терапию статинами и 11 % не принимали статины. Наиболее часто назначаемыми статинами были аторвастатин и розувастатин.

Препарат Сибрава значительно снижал среднее процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя к 510 дню на 52 % по сравнению с плацебо (95 % ДИ: -56 %, -49 %; $p < 0,0001$) (таблица 1 и рисунок 2).

Препарат Сибрава также значительно уменьшал скорректированное по времени процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя после 90 дня и до 540 дня на 54 % по сравнению с плацебо (95 % ДИ: -56 %, -51 %; $p < 0,0001$). Дополнительные результаты представлены в таблице 1.

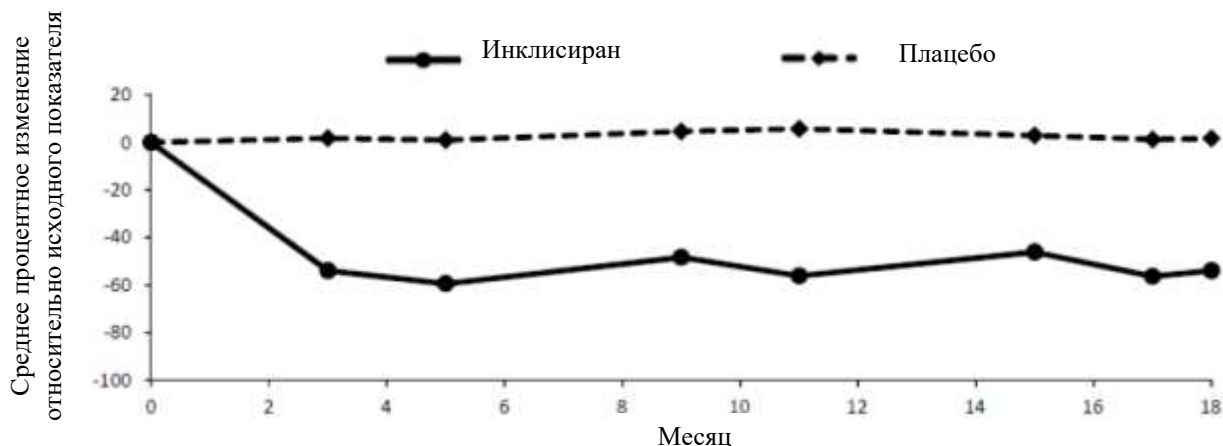
Таблица 1. Среднее процентное изменение относительно исходного показателя и различие по сравнению с плацебо в отношении липидных показателей на 510 день в исследовании ORION-10

Группа лечения	ХС-ЛПНП	Общий холестерин	ХС не-ЛПВП	Апо В	Лп(а)*
510 день (среднее процентное изменение относительно исходного уровня)					
Плацебо (n = 780)	1	0	0	-2	4
Инклисиран (n=781)	-51	-34	-47	-45	-22
Различие по сравнению с плацебо (среднее значение МНК) (95 % ДИ)	-52 (-56, -49)	-33 (-35, -31)	-47 (-50, -44)	-43 (-46, -41)	-26 (-29, -22)

Апо В — аполипопротеин В; ДИ — доверительный интервал; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; Лп(а) — липопротеин (а); МНК — метод наименьших квадратов; ХС не-ЛПВП — холестерин липопротеинов не высокой плотности.

*На 540 день; медианное процентное изменение значений уровня ЛП (а).

Рисунок 2. Среднее процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией и АССЗ, получавших инклисиран, по сравнению с плацебо в ORION-10



Число пациентов

Плацебо	780	762	745	724	715	698	666	670
Инклисиран	781	758	757	737	731	721	691	705

На 510 день целевой уровень ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) был достигнут у 84 % пациентов с АССЗ, получавших лечение препаратом Сибрава, по сравнению с 18 % пациентов, получавших плацебо.

ORION-11 было международным, многоцентровым, двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым 18-месячным исследованием, в котором оценивались 1617 пациентов с АССЗ или эквивалентами риска АССЗ (эквивалент риска АССЗ определялся как пациенты с сахарным диабетом 2 типа, семейной гиперхолестеринемией или 10-летним риском развития сердечно-сосудистых событий, равным 20 % или выше, по оценке согласно Фрамингемской шкале риска или эквивалентной шкале). Более 75 % пациентов получали фоновую терапию статинами высокой интенсивности, 87 % пациентов имели АССЗ и 13 % имели эквивалент риска АССЗ. Пациенты принимали максимально переносимую дозу статинов с другой липид-модифицирующей терапией, такой как эзетимиб, или без нее, и требовали дополнительного снижения уровня ХС-ЛПНП. Пациенты получали подкожные инъекции 284 мг препарата или плацебо на 1 день, 90 день (~3 месяца), 270 день (~9 месяцев) и 450 день (~15 месяцев).

Средний возраст на исходном уровне составлял 65 лет (диапазон от 20 до 88 лет), 55 % были 65 лет и старше, 28 % — женщины, 98 % — представители европеоидной расы, 1 % — представители негроидной расы, 1 % — представители монголоидной расы и 1 % — пациенты испанского или латиноамериканского происхождения. Средний исходный уровень ХС-ЛПНП составлял 2,7 ммоль/л (105 мг/дл). Семьдесят восемь процентов (78 %) принимали высокоинтенсивную терапию статинами, 16 % - среднеинтенсивную терапию статинами, 0,4 % - низкоинтенсивную терапию, 5 % не принимали статины. Наиболее часто назначаемыми статинами были аторвастатин и розувастатин.

Препарат Сибрава значительно снижал среднее процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя к 510 дню на 50 % по сравнению с плацебо (95 % ДИ: -53 %, -47 %; $p < 0,0001$) (таблица 2 и рисунок 3).

Препарат Сибрава также значительно уменьшал скорректированное по времени процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя после 90 дня и до 540 дня на 49 % по сравнению с плацебо (95 % ДИ: -52 %, -48 %; $p < 0,0001$). Дополнительные результаты представлены в таблице 2.

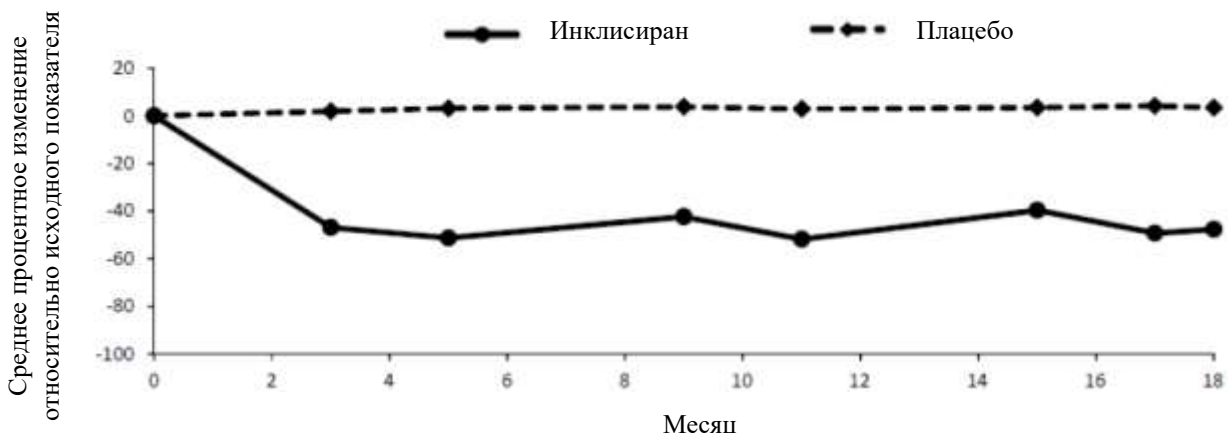
Таблица 2. Среднее процентное изменение относительно исходного показателя и различие по сравнению с плацебо в отношении липидных показателей на 510 день в исследовании ORION-11

Группа лечения	ХС-ЛПНП	Общий холестерин	ХС не-ЛПВП	Апо В	Лп(а)*
510 день (среднее процентное изменение относительно исходного уровня)					
Плацебо (n = 807)	4	2	2	1	0
Инклисиран (n=810)	-46	-28	-41	-38	-19
Различие по сравнению с плацебо (среднее значение МНК) (95 % ДИ)	-50 (-53, -47)	-30 (-32, -28)	-43 (-46, -41)	-39 (-41, -37)	-19 (-21, -16)

Апо В — аполипопротеин В; ДИ — доверительный интервал; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; Лп(а) — липопротеин (а); МНК — метод наименьших квадратов; ХС не-ЛПВП — холестерин липопротеинов не высокой плотности.

*На 540 день; медианное процентное изменение значений уровня ЛП (а).

Рисунок 3. Среднее процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией и АССЗ/эквивалентами риска АССЗ, получавших инклисиран, по сравнению с плацебо в ORION-11



Число пациентов

Плацебо	807	797	785	774	773	764	739	749
Инклисиран	810	790	796	778	773	768	724	742

На 510 день целевой уровень ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) был достигнут у 82% пациентов с АССЗ, получавших лечение препаратом Сибрава, по сравнению с 16% пациентов, получавших плацебо. У пациентов с эквивалентом риска АССЗ целевой уровень ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) был достигнут у 78% пациентов, получавших лечение препаратом Сибрава, по сравнению с 31% пациентов, получавших плацебо.

В объединенном анализе двух исследований АССЗ (ORION-10 и -11) наблюдалось последовательное и статистически значимое ($p < 0,05$) процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного уровня к 510 дню и скорректированное по времени процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя после 90 дня и до 540 дня. Это наблюдалось во всех подгруппах независимо от исходных демографических данных, исходных характеристик заболевания (включая пол, возраст, индекс массы тела, расу и исходное применение статинов), сопутствующих заболеваний и географических регионов.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГСГ)

ORION-9 - это международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое 18-месячное исследование с участием 482 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГСГ). У всех пациентов была ГСГ, они принимали максимально переносимые дозы статинов с другой липид-модифицирующей терапией, такой как эзетимиб, или без нее, и требовали дополнительного снижения уровня ХС-ЛПНП. Диагноз ГСГ устанавливался либо по генотипированию, либо по клиническим критериям («определенная СГ» с использованием критериев Simon Broome или ВОЗ/Голландского сетевого исследования уровня липидов).

Комбинированными первичными конечными точками были процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя к 510 дню (~17 месяцев) по отношению к плацебо и скорректированное по времени процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя после 90 дня (~3 месяца) и до 540 дня (~18 месяцев) для оценки совокупного эффекта на уровень ХС-ЛПНП с течением времени. Ключевыми вторичными конечными точками были абсолютное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя к 510 дню, скорректированное по времени абсолютное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя после 90 дня и до 540 дня, а также процентное изменение относительно исходного показателя к 510 дню уровня PCSK9, общего холестерина, Апо В и ХС не-ЛПВП. Дополнительные вторичные конечные точки включали индивидуальную реакцию на препарат Сибрава и долю пациентов, достигших глобальных целевых показателей уровня липидов для своего уровня риска АССЗ. Средний возраст на исходном уровне составлял 55 лет (диапазон от 21 до 80 лет), 22 % были старше 65 лет, 53 % — женщины, 94 % — представители европеоидной расы, 3 % — представители негроидной расы, 3 % — представители монголоидной расы и 3% — лица испанского или латиноамериканского происхождения. Средний исходный уровень ХС-ЛПНП составлял 4,0 ммоль/л (153 мг/дл). Семьдесят четыре процента (74 %) принимали высокоинтенсивную терапию, 15 % принимали среднеинтенсивную терапию и 10 % не принимали статины. Пятьдесят два процента (52 %) пациентов получали лечение эзетимибом. Наиболее часто назначаемыми статинами были аторвастатин и розувастатин.

Препарат Сибрава значительно снижал среднее процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя к 510 дню на 48 % по сравнению с плацебо (95 % ДИ: -54 %, -42 %; $p < 0,0001$) (таблица 3 и рисунок 4).

Препарат Сибрава также значительно уменьшал скорректированное по времени процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя после 90 дня и до 540 дня на 44 % по сравнению с плацебо (95 % ДИ: -48 %, -40 %; $p < 0,0001$). Дополнительные результаты представлены в таблице 3.

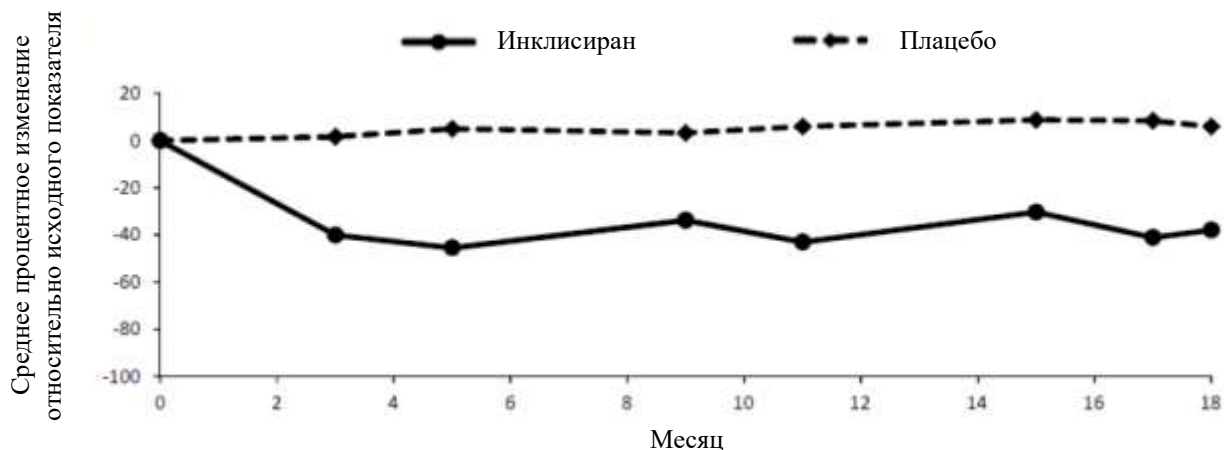
Таблица 3. Среднее процентное изменение относительно исходного показателя и различие по сравнению с плацебо в отношении липидных показателей на 510 день у пациентов с ГСГ в исследовании ORION-9

Группа лечения	ХС-ЛПНП	Общий холестерин	ХС не-ЛПВП	Апо В	Лп(а)*
510 день (среднее процентное изменение относительно исходного уровня)					
Плацебо (n = 240)	8	7	7	3	4
Инклизиран (n=242)	-40	-25	-35	-33	-13
Различие по сравнению с плацебо (среднее значение МНК) (95 % ДИ)	-48 (-54, -42)	-32 (-36, -28)	-42 (-47, -37)	-36 (-40, -32)	-17 (-22, -12)

Апо В — аполипопротеин В; ДИ — доверительный интервал; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; Лп(а) — липопротеин (а); МНК — метод наименьших квадратов; ХС не-ЛПВП — холестерин липопротеинов не высокой плотности.

*На 540 день; медианное процентное изменение значений уровня ЛП (а).

Рисунок 4. Среднее процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получавших инклисиран, по сравнению с плацебо в ORION-9



Число пациентов

Плацебо	240	237	238	235	233	233	229	232
Инклисиран	242	240	239	240	237	237	231	232

На 510 день целевой уровень ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) был достигнут у 53% пациентов с АССЗ, получавших лечение препаратом Сибрава, по сравнению с 1% пациентов, получавших плацебо. У пациентов с эквивалентом риска АССЗ целевой уровень ХС-ЛПНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) был достигнут у 67% пациентов, получавших лечение препаратом Сибрава, по сравнению с 9% пациентов, получавших плацебо.

Последовательное и статистически значимое ($p < 0,05$) процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя к 510 дню и скорректированное по времени процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя после 90 дня и до 540 дня наблюдалось во всех подгруппах, независимо от исходных демографических данных, исходных характеристик заболевания (включая пол, возраст, индекс массы тела, расу и исходное применение статинов), сопутствующих заболеваний и географических регионов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного подкожного введения системная экспозиция инклизирана увеличивалась линейно и пропорционально дозе в диапазоне от 24 мг до 756 мг. При рекомендуемом режиме дозирования 284 мг включительно концентрация в плазме крови достигала пика примерно через 4 часа после введения препарата со средней C_{max} 509 нг/мл. Через 24-48 часов после введения препарата его концентрация становилась ниже предела обнаружения. Средняя площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени при дозе с экстраполяцией на бесконечность составила 7980 нг×ч/мл. После повторных доз препарата в плазме крови наблюдалось минимальное или полное отсутствие накопления инклизирана.

Распределение

Инклизиран на 87 % связывается с белками *in vitro* при соответствующих клинических концентрациях в плазме крови. После однократного подкожного введения инклизирана в дозе 284 мг здоровым взрослым кажущийся объем распределения составляет приблизительно 500 л. Было показано, что инклизиран обладает высоким поглощением и селективностью к печени, органу-мишени для снижения уровня холестерина.

Биотрансформация

Инклизиран в основном метаболизируется нуклеазами в более короткие неактивные нуклеотиды различной длины. Инклизиран не является субстратом для CYP450 или транспортеров.

Элиминация

Конечный период полувыведения инклизирана составляет приблизительно 9 часов, и при многократном введении его накопления не происходит. Шестнадцать процентов (16 %) инклизирана выводится через почки.

Линейность/нелинейность

В клиническом исследовании фазы I после введения подкожных доз инклизирана в диапазоне от 24 мг до 756 мг наблюдалось приблизительно пропорциональное дозе увеличение экспозиции инклизирана. После многократного подкожного введения инклизирана не наблюдалось ни накопления, ни зависящих от времени изменений.

В клиническом исследовании фазы I наблюдалась диссоциация между

фармакокинетическими параметрами инклизирана и фармакодинамическим влиянием на ХС-ЛПНП. Избирательная доставка инклизирана в гепатоциты, где он входит в состав РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (RISC), обуславливает длительность действия, которая выходит за пределы ожидаемой на основании периода полувыведения из плазмы продолжительностью 9 часов. Максимальные эффекты снижения уровня ХС-ЛПНП наблюдались при дозе 284 мг, причем более высокие дозы не приводили к большим эффектам.

Оценка потенциала лекарственного взаимодействия in vitro

Официальные клинические исследования лекарственного взаимодействия не проводились. Инклизиран не является субстратом, ингибитором или индуктором ферментов или транспортеров CYP450 и не должен вызывать лекарственные взаимодействия или подвергаться воздействию ингибиторов или индукторов ферментов CYP450 или транспортеров. В популяционном фармакокинетическом анализе одновременное применение инклизирана не оказывало значимого влияния на концентрацию аторвастатина или розувастатина.

Особые группы пациентов

Популяционный фармакодинамический анализ был проведен по данным от 4328 пациентов. Возраст, масса тела и пол существенно не влияли на фармакодинамику инклизирана. Для этих демографических показателей не рекомендуется корректировать дозу.

Нарушение функции почек

Фармакокинетический анализ данных специализированного исследования с участием пациентов с нарушением функции почек показал увеличение C_{max} инклизирана примерно в 2,3, 2,0 и 3,3 раза, а также увеличение AUC инклизирана примерно в 1,6, 1,8 и 2,3 раза у пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Несмотря на более высокие преходящие уровни препарата в плазме крови в течение 24-48 часов, снижение значения ХС-ЛПНП было одинаковым у всех групп по видам функции почек. На основе фармакодинамического моделирования популяции не требуется корректировать дозу у пациентов с терминальной стадией болезни почек. Основываясь на оценках ФК, ФД и безопасности, пациентам с нарушением функции почек (легким, умеренным или тяжелым) коррекция дозы не рекомендуется. Влияние гемодиализа на фармакокинетику инклизирана не изучено.

Учитывая тот факт, что инклизирани выводятся через почки, в течение, по крайней мере, 72 часов после введения препарата Сибрава гемодиализ проводить не следует.

Нарушение функции печени

Фармакокинетический анализ данных специализированного исследования с участием пациентов с нарушением функции печени показал увеличение C_{max} инклизирани примерно в 1,1 и 2,1 раза, а также увеличение AUC инклизирани примерно в 1,3 и 2,0 раза у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Несмотря на более высокие переходящие уровни инклизирани в плазме крови, у групп пациентов, которым вводили инклизирани, с нормальной функцией печени или с легким нарушением функции печени, наблюдалось аналогичное снижение значения ХС-ЛПНП. У пациентов с умеренным нарушением функции печени исходный уровень PCSK9 был заметно ниже, а снижение уровня ХС-ЛПНП – меньше, чем у пациентов без нарушений функции печени. У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Препарат Сибрава не был исследован у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования, включающие стандартные исследования фармакологической безопасности и токсичности многократного применения и канцерогенности, не выявили отдельных рисков для человека.

Токсическое воздействие при многократном введении

В исследованиях токсичности многократного применения, проведенных на крысах и обезьянах, максимальные дозы, не приводящие к развитию нежелательных эффектов (NOAEL), были определены как самые высокие дозы инклизирани, вводимого подкожно (250 мг/кг и 300 мг/кг соответственно), и были связаны с пределом безопасности в 54,9 раза выше у крыс и 112 раз выше у обезьян по сравнению с показателями экспозиции, наблюдаемыми при МРДЧ на основании AUC.

Канцерогенность и мутагенность

Канцерогенный потенциал инклизирани оценивали в 6-месячном исследовании на мышцах линии Tg RasH2 и в 2-летнем исследовании на крысах линии Спраг-Доули. Самцам и

самкам мышей линии Tg RasH2 вводили инклизирин путем подкожной инъекции один раз в 28 дней в дозе 300, 600 и 1500 мг/кг. Самцам и самкам крыс линии Спраг-Доули инклизирин вводили подкожно один раз в 28 дней в дозе 40, 95 и 250 мг/кг. Инклизирин не был канцерогенным вплоть до самых высоких испытанных доз, что соответствовало пределам безопасности в 256 раз выше у мышей и в 60,7 раз выше у крыс по сравнению с показателями экспозиции, наблюдаемыми на МРДЧ, на основании АУС.

В целом ряде тестов, включая анализ бактериальной мутагенности, анализ хромосомных aberrаций *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека и анализ микроядер костного мозга у крыс *in vivo*, не было обнаружено мутагенного или кластогенного потенциала инклизиринана.

Токсическое действие на репродуктивную функцию

В исследованиях развития эмбриона/плода, проведенных на беременных самках крыс линии Спраг-Доули и новозеландских белых кроликах, инклизирин вводили подкожно в дозах 50, 100 и 150 мг/кг один раз в сутки в течение периода органогенеза (крысы: с 6 по 17 день после коитуса; кролики: с 7 по 19 день после коитуса). Признаки смерти эмбриона/плода, фетотоксичности или тератогенности отсутствовали. Самые высокие испытанные дозы вводили животным для установления предельной безопасной дозы: экспозиция, рассчитанная по АУС, составила в 16,0 и 39,3 раз больше для крыс и кроликов соответственно, экспозиции при введении МРДЧ.

У крыс инклизирин был обнаружен в плазме плода; его концентрация обычно увеличивалась с увеличением дозы, но была заметно (от 65 до 154 раз) ниже по сравнению с уровнем в организме матери. Инклизирин не обнаружен в печени плода ни в одной из дозовых групп. У кроликов инклизирин присутствовал на уровне ниже нижнего предела количественного определения в плазме плода, а также в печени.

В исследовании внутриутробного и постнатального развития, проведенном на беременных самках крыс линии Спраг-Доули, инклизирин вводили один раз в сутки подкожно в дозах 50, 100 и 150 мг/кг с 6-го дня после коитуса по 20-й день лактации. Инклизирин хорошо переносился без признаков токсичности в организме матери или влияния на общую активность матери. Нежелательных эффектов у потомства не наблюдалось.

В исследовании фертильности у самцов инклизирован вводили самцам крыс линии Спраг-Доули путем подкожной инъекции в дозах 10, 50 и 250 мг/кг один раз в две недели до и во время спаривания. Инклизирован не вызывал отцовской токсичности и не влиял на сперматогенез, фертильность или раннее эмбриональное развитие. Самая высокая испытанная доза была связана с пределом безопасности в 44,1 раза выше по сравнению с показателями экспозиции, наблюдаемыми при МРДЧ, на основании АУС.

В исследовании фертильности самок инклизирован вводили самкам крыс Спраг-Доули путем подкожных инъекций в дозах 10, 50 и 250 мг/кг 1 раз каждые четыре дня до и во время спаривания, а затем вводили 1 раз ежедневно в течение периода беременности до дня 7 после коитуса (ПК). Высокая доза, вводимая до беременности, 250 мг/кг, была снижена до 150 мг/кг для ежедневного введения во время беременности. Инклизирован не вызывал токсического воздействия на материнский организм и не оказывал неблагоприятного воздействия на фертильность у самок или на раннее эмбриональное развитие. Самая высокая испытанная доза была связана с пределом безопасности в 20,4 раза выше по сравнению с показателями экспозиции, наблюдаемыми при МРДЧ, на основании АУС.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций

Натрия гидроксид

Кислота фосфорная

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,5 мл препарата помещают в предварительно заполненный шприц вместимостью 2,25 мл, состоящий из прозрачного стеклянного цилиндра (стекло типа I), укупоренного закрепленной иглой (27G½) с защитным колпачком с одного конца и поршнем с бромбутиловым плунжером с другого конца, поршень закреплен фиксатором.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку.

По 1 контурной упаковке вместе с листком-вкладышем вкладывают в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Перед введением препарат следует осмотреть визуально на предмет наличия механических включений. Раствор должен быть прозрачным, бесцветного или желтого цвета. Если раствор содержит видимые частицы, то его не следует использовать.

Любое количество неиспользованного препарата или расходные материалы должны уничтожаться в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Оверсиз Инвестментс АГ / Novartis Overseas Investments AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

125315 г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70.

тел.: +7 495 967 12 70

факс: +7 495 967 12 68

эл. почта: drug.safety_russia@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Сибрава доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancomission.org>.