

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СИБРАВА SYBRAVA

▼ Данный 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, раствор для подкожного введения 284 мг в предварительно заполненном шприце

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Инклизиран представляет собой двухцепочечную малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (миРНК), обладающую гипохолестеринемическим эффектом.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество – инклизиран (в виде натриевой соли).

Один предварительно заполненный шприц содержит 300 мг инклизирана натрия (в пересчете на инклизиран 284 мг) в 1,5 мл раствора.

1 мл раствора содержит 189 мг инклизирана.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

От бесцветного до светло-желтого цвета прозрачный раствор, практически свободный от видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Сибрава показан для лечения первичной гиперхолестеринемии (гетерозиготной семейной и несемейной) или смешанной дислипидемии у взрослых, как дополнение к диете:

- в комбинации со статинами или статинами и другой гиполипидемической терапией, у пациентов, не достигающих целевых уровней ХС-ЛПНП при применении максимально переносимых доз статинов, или

- в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов или имеющих противопоказания к их применению.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 284 мг инклизирана, которая вводится в виде однократной подкожной инъекции. После первой инъекции, препарат вводят повторно через 3 месяца, а затем каждые 6 месяцев.

Пропущенная доза

Если с запланированного момента введения дозы препарата Сибрава прошло менее чем 3 месяца, следует ввести Сибрава и далее соблюдать первоначальный режим дозирования.

Если с запланированного момента введения дозы препарата Сибрава прошло 3 месяца и более, следует начать введение препарата заново: ввести первую дозу, следующую через 3 месяца, затем раз в 6 месяцев.

Переход на лечение препаратом Сибрава после терапии моноклональным антителом-ингибитором PCSK9

Препарат Сибрава может быть введен сразу по завершении введения последней дозы моноклонального антитела-ингибитора PCSK9. Для поддержания значения ХС-ЛПНП на низком уровне, рекомендуется ввести препарат Сибрава в течение 2 недель после получения последней дозы моноклонального антитела-ингибитора PCSK9.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Коррекции дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Для пациентов с легкой (класс А по Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Данные о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) отсутствуют (см. раздел 5.2). Препарат Сибрава следует применять с осторожностью пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек (легкой, умеренной или тяжелой степени) или терминальной стадией хронической болезни почек коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2). Имеется ограниченный опыт применения препарата Сибрава у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Таким пациентам препарат Сибрава следует назначать с осторожностью. О мерах предосторожности в случае применения одновременно с гемодиализом смотрите в разделе 4.4.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Сибрава у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для подкожного введения.

Препарат Сибрава предназначен для подкожной инъекции в область живота; альтернативными местами введения могут быть плечо или бедро. Не следует проводить инъекции в области активных кожных заболеваний или повреждений, таких как солнечные ожоги, кожная сыпь, 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 действующему веществу 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 препарата Сибрава не изучалось. Учитывая, что инклизиран выводится почками, гемодиализ не следует проводить в течение как минимум 72 часов после введения препарата.

Содержание натрия

Лекарственный препарат Сибрава содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Инклизиран не является субстратом для распространенных белков-переносчиков лекарственных препаратов, и, хоть и исследования *in vitro* не проводились, не предполагается, что он будет субстратом для цитохрома Р450. Инклизиран не является ни ингибитором, ни индуктором ферментов цитохрома Р450 или распространенных белков-переносчиков лекарственных препаратов. Следовательно, клинически значимое взаимодействие препарата Сибрава с другими лекарственными препаратами не ожидается. На основании доступных данных, клинически значимых взаимодействий с аторвастатином, розувастатином или другими статинами не ожидается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные об использовании препарата Сибрава 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 препарата Сибрава во время беременности.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли инклизиран с грудным молоком. Имеющиеся фармакодинамические и токсикологические данные показали экскрецию 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 терапии препаратом Сибрава, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Данных о влиянии препарата Сибрава на фертильность 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 влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Единственными нежелательными реакциями, связанными с препаратом Сибрава, были побочные реакции в месте введения инъекции (8,2%).

Список нежелательных реакций в виде таблицы

Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам (Таблица 1). Категории частоты для каждой нежелательной реакции определены в следующем порядке: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$) и неизвестно (не могут быть оценены по имеющимся данным).

Таблица 1 Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших препарат Сибрава

| Системно-органный класс | Нежелательные реакции | Категория частоты |
|---|--|-------------------|
| Общие расстройства и реакции в месте введения препарата | Побочные реакции в месте введения препарата ¹ | Часто |
| ¹ смотри раздел “Описание отдельных нежелательных реакций” | | |

Описание отдельных нежелательных реакций

Побочные реакции в месте инъекции

В базовых исследованиях побочные реакции в месте инъекции наблюдались у 8,2% и 1,8% пациентов, получавших препарат Сибрава и плацебо, соответственно. Процент пациентов, которые прекратили лечение из-за побочных реакций в месте инъекции в каждой группе, составлял 0,2% и 0,0%, соответственно. Все эти побочные реакции были легкой или средней степени тяжести, временные и разрешились без последствий. Наиболее частыми побочными реакциями в месте инъекции у пациентов, получавших препарат Сибрава, были реакция в месте инъекции (3,1%), боль в месте инъекции (2,2%), эритема в месте инъекции (1,6%) и сыпь в месте инъекции (0,7%).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Из 1833 пациентов, получавших препарат Сибрава в базовых исследованиях, 981 (54%) были в возрасте 65 лет и старше, а 239 (13%) были в возрасте 75 лет и старше. Различий в безопасности у пациентов вышеуказанных возрастных категорий не наблюдалось.

Иммуногенность

В ходе базовых 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 инклизирану, не наблюдалось.

Показатели лабораторных исследований

В клинических исследованиях III фазы у пациентов, получавших препарат Сибрава (АЛТ: 19,7% и АСТ: 17,2%), наблюдалось более частое повышение сывороточных печеночных трансаминаз от >1x верхних границ нормы (ВГН) до ≤3x ВГН, в сравнении с пациентами, которые получали плацебо (АЛТ: 13,6% и АСТ: 11,1%). Данные повышения не превысили клинически значимого порога 3x ВГН, были бессимптомными и не были связаны с побочными реакциями или другими признаками дисфункции печени.

Сообщения о 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.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата в Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени Академика Габриеляна МЗ РА по ссылке www.pharm.am или позвонить по номеру горячей линии: (+37410) 20 05 05 и (+37496) 22 05 05.

4.9 Передозировка

У здоровых добровольцев, получавших препарат Сибрава в дозах, в три раза превышающих терапевтическую, не наблюдалось клинически значимых побочных реакций. Специфического лечения передозировки препаратом Сибрава не существует. В случае передозировки пациента следует лечить симптоматически и, при необходимости, провести поддерживающие мероприятия.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемические препараты. Гипохолестеринемические и гипотриглицеридемические препараты.

Прочие гиполипидемические препараты. Инклизиран.

Код АТХ: С10АХ16

Механизм действия

Инклизиран 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 инклизиран 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.

5.1.2 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 48-51 % наблюдалось через 30-60 дней после применения препарата. На 180 день уровень ХС-ЛПНП все еще был снижен примерно на 53 %.

5.1.3 Клиническая эффективность

В клинических исследованиях и публикациях доза 284 мг инклизирана соответствует 300 мг инклизирана натрия.

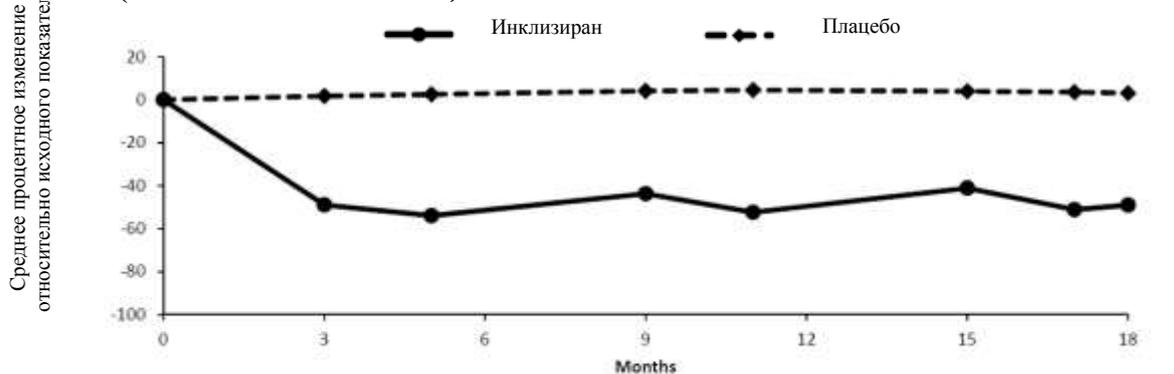
Эффективность препарата Сибрава оценивалась в трех исследованиях III фазы у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание или заболевание периферических артерий), факторами риска АССЗ (сахарный диабет 2 типа, семейная гиперхолестеринемия или 10-летний риск развития заболевания) и/или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГСГ). Пациенты принимали максимально переносимую дозу статинов с другой липид-модифицирующей терапией или без нее и требовали дополнительного снижения уровня ХС-ЛПНП (пациенты, которые не могли добиться желаемого эффекта от лечения). Непереносимость терапии статинами отмечалась

приблизительно у 17 % пациентов. Пациентам вводили подкожные инъекции 284 мг препарата Сибрава или плацебо в 1 день, 90 день, 270 день и 450 день. Пациенты находились под наблюдением до 540 дня.

Влияние препарата Сибрава на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в настоящее время не определено.

В объединенном анализе исследований III фазы инклизиран, вводимый подкожно, снижал уровень ХС-ЛПНП с 50 % до 55 % уже на 90 день (рисунок 1), что сохранялось в течение длительной 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 и интенсивностью статинов.

Рисунок 1 Среднее процентное изменение уровня ХС-ЛПНП относительно исходного показателя у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией, получавших препарат Сибрава, в сравнении с плацебо (объединенный анализ)



| Число пациентов | | | | | | | | |
|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Плацебо | 1827 | 1796 | 1768 | 1733 | 1721 | 1695 | 1634 | 1651 |
| Инклизиран | 1833 | 1788 | 1792 | 1755 | 1741 | 1726 | 1646 | 1679 |

ACC3 и факторы риска ACC3

Два исследования были проведены с участием пациентов с ACC3 и факторами риска ACC3 (ORION-10 и ORION-11). Пациенты принимали максимально переносимую дозу статинов с другой липид-модифицирующей терапией или без нее, такой как эзетимиб, и требовали дополнительного снижения уровня ХС-ЛПНП. Поскольку ожидается, что снижение ХС-ЛПНП улучшит сердечно-сосудистые исходы, 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.

ORION-10 было многоцентровым, двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым 18-месячным исследованием, в котором оценивались 1561 пациентов с АССЗ.

Средний возраст на исходном уровне составлял 66 лет (диапазон от 35 до 90 лет), 60 % были старше 65 лет; 31 % - 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 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 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-10

| Группа лечения | ХС-ЛПНП | Общий холестерин | ХС не-ЛПВП | Апо В | Лп(а)* |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Среднее исходное значение в мг/дл ** | 105 | 181 | 134 | 94 | 122 |
| 510 день (среднее процентное изменение относительно исходного уровня) | | | | | |
| Плацебо (n=780) | 1 | 0 | 0 | -2 | 4 |
| Инклизиран (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) |
| *На 540 день; медианное процентное изменение значений уровня ЛП (а). | | | | | |
| ** Среднее исходное значение в ммоль / л для Лп(а) | | | | | |

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.

Последовательное и статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение процентного изменения ХС-ЛПНП от исходного уровня до 510-го дня и скорректированное по времени процентное изменение ХС-ЛПНП от исходного уровня после 90-го дня и до 540 дня наблюдались во всех подгруппах, независимо от исходных демографических характеристик, исходных характеристик заболевания (включая пол, возраст, индекс массы тела, расу и исходный уровень использования статинов), сопутствующих заболеваний и географических регионов.

ORION-11 было международным, многоцентровым, двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым 18-месячным исследованием, в котором оценивались 1617 пациентов с АССЗ или факторами риска АССЗ. Более 75 % пациентов получали базовую высокоинтенсивную терапию статинами, 87 % пациентов имели АССЗ и 13 % имели факторы риска АССЗ.

Средний возраст на исходном уровне составлял 65 лет (диапазон от 20 до 88 лет), 55 % были старше 65 лет, 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 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 %, -47 %; $p < 0,0001$). 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 в исследовании ORION-11

| Группа лечения | ХС-ЛПНП | Общий холестерин | ХС не-ЛПВП | Апо В | Лп(а)* |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Среднее исходное значение в мг/дл ** | 105 | 185 | 136 | 96 | 107 |
| 510 день (среднее процентное изменение относительно исходного уровня) | | | | | |
| Плацебо (n=807) | 4 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Инклизиран (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) |
| *На 540 день; медианное процентное изменение значений уровня ЛП (а). | | | | | |
| ** Среднее исходное значение в ммоль / л для Лп(а) | | | | | |

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 факторами 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.

Последовательное и статистически значимое ($p < 0,05$) процентное изменение ХС-ЛПНП от исходного уровня до 510-го дня и скорректированное по времени процентное изменение ХС-ЛПНП от исходного уровня после 90-го дня и до 540 дня наблюдались во всех подгруппах, независимо от исходных демографических характеристик, исходных характеристик заболевания (включая пол, возраст, индекс массы тела, расу и исходный уровень использования статинов), сопутствующих заболеваний и географических регионов.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

ORION-9 - это международное, многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое 18-месячное исследование, в котором оценивались 482 пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГСГ). Все пациенты принимали максимально переносимые дозы статинов с другой липид-модифицирующей терапией или без нее, такой как эзетимиб, 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).

Первичными конечными точками 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 индивидуальный ответ на действие препарата Сибрава и долю пациентов, достигших общих 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 %) получали высокоинтенсивную терапию статинами, 15 % получали среднеинтенсивную терапию статинами и 10 % не принимали статины. Пятьдесят два процента (52 %) пациентов получали лечение эзетимибом. Наиболее часто применяемыми 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 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 4.

Таблица 4 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)* |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Среднее исходное значение в мг/дл ** | 153 | 231 | 180 | 124 | 121 |
| 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) |
| *На 540 день; медианное процентное изменение значений уровня ЛП (а). | | | | | |
| ** Среднее исходное значение в ммоль / л для Лп(а) | | | | | |

На 510 день целевой уровень ХС-ЛПНП $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) был достигнут у 52.5% пациентов с АССЗ, получавших лечение препаратом Сибрава, по сравнению с 1.4% пациентов, получавших плацебо. В то время как у пациентов с факторами риска АССЗ, целевой уровень ХС-ЛПНП $<2,6$ ммоль/л (100 мг/дл) был достигнут у 66.9% пациентов, получавших лечение препаратом Сибрава, по сравнению с 8.9% 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 исходный уровень использования статинов), сопутствующих заболеваний и географических регионов.

Пациенты детского возраста

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство по представлению результатов исследований препарата Сибрава в одной или нескольких подгруппах педиатрической популяции при лечении повышенного холестерина (информацию о педиатрическом применении см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После однократного подкожного введения системная экспозиция инклизирана увеличивалось линейно и пропорционально дозе в диапазоне от 24 мг до 756 мг. При рекомендуемом режиме дозирования 284 мг, концентрация в плазме крови достигала пика примерно через 4 часа после введения препарата со средней C_{max} 509 нг/мл. Концентрация достигла неопределяемого уровня в течение 48 часов после введения препарата. Средняя площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени при дозе с экстраполяцией на бесконечность составила 7980 нг*ч/мл. Фармакокинетические данные после многократного подкожного введения инклизирана были аналогичны данным после однократного введения.

Распределение

Инклизиран на 87 % связывается с белками *in vitro* при соответствующих клинических концентрациях в плазме крови. После однократного подкожного введения препарата Сибрава в дозе 284 мг здоровым взрослым, кажущийся объем распределения составляет приблизительно 500 л. На основании неклинических данных было показано, что инклизиран обладает высоким накоплением и селективностью к печени, органа-мишени для снижения уровня холестерина.

Биотрансформация

Инклизиран метаболизируется в основном нуклеазами до более коротких неактивных нуклеотидов различной длины. Инклизиран не является субстратом для распространенных белков-переносчиков лекарственных средств, и, хоть и исследования *in vitro* не проводились, не предполагается, что он будет субстратом для цитохрома P450.

Элиминация

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

Линейность/нелинейность

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

В клиническом исследовании фазы I наблюдалась диссоциация между фармакокинетическими параметрами инклизирана и фармакодинамическим влиянием на ХС-ЛПНП. Селективная доставка инклизирана в гепатоциты, где он входит в состав РНК-индуцированного сайленсинг-комплекса (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.

Особые группы пациентов

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 легкой (клиренс креатинина [CrCL] от 60 мл / мин до 89 мл / мин), умеренной (CrCL от 30 мл / мин до 59 мл / мин) и тяжелой (CrCL от 15 мл / мин до 29 мл / мин) степенью почечной недостаточности, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Несмотря на более высокие преходящие уровни препарата в плазме крови в течение 48 часов, снижение значения ХС-ЛПНП было одинаковым у всех групп по видам функции почек. Основываясь на оценках фармакодинамики, фармакокинетики и безопасности, коррекция дозы у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности не требуется. Влияние гемодиализа на фармакокинетику инклизирана не изучено. Учитывая, что инклизиран выводится почками, не следует проводить гемодиализ в течение как минимум 72 часов после введения препарата Сибрава.

Нарушение функции печени

Фармакокинетический анализ данных специализированного исследования с участием пациентов с нарушением функции печени показал увеличение C_{max} инклизирана примерно в 1.1 и 2.1 раза, а также увеличение AUC инклизирана примерно в 1.3 и 2.0 раза у пациентов с легкой (класс А по Чайлд-Пью) и умеренной (класс В по Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Несмотря на более высокие преходящие уровни инклизирана в плазме крови, наблюдалось аналогичное снижение значения ХС-ЛПНП, у групп пациентов,

которым вводили препарат Сибрава, с нормальной функцией печени и с легким нарушением функции печени. У пациентов с умеренным нарушением функции печени исходный уровень PCSK9 был заметно ниже, а снижение уровня ХС-ЛПНП было 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).

Другие 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.

5.1 Данные доклинической безопасности

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 препарата Сибрава, вводимые подкожно, которые вызывали воздействие, значительно превышающее максимальное воздействие на человека. Микроскопические наблюдения в токсикологических исследованиях включали вакуолизацию гепатоцитов крыс и макрофагов лимфатических узлов обезьян, а также присутствие базофильных гранул в гепатоцитах обезьян и почках крыс и обезьян. Эти наблюдения не были связаны с изменениями клинико-лабораторных показателей и не считаются неблагоприятными.

Препарат Сибрава не был канцерогенным для крыс линии Спраг-Доули или мышей линии TgRasH2, которым вводили препарат Сибрава в дозах, значительно превышающих клинические.

В серии испытаний, включающих анализ бактериальной мутагенности, анализ хромосомных aberrаций *in vitro* в лимфоцитах периферической крови человека и анализ микроядер костного мозга крыс *in vivo*, не было обнаружено мутагенного или кластогенного потенциала препарата Сибрава.

Исследования репродуктивной функции, проведенные на крысах и кроликах, не выявили никаких доказательств вреда для плода при применении препарата Сибрава в самых

высоких дозах, которые произвели воздействие, значительно превышающее максимальное воздействие на человека.

Препарат Сибрава не повлиял на фертильность или репродуктивную способность самцов и самок крыс, подвергавшихся воздействию препарата Сибрава до и во время беременности. Дозировки были связаны с системным воздействием, которое во много раз превышает воздействие на человека при клинических дозах.

Инклизиран обнаружен в молоке кормящих крыс; однако нет никаких доказательств системной абсорбции у новорожденных крыс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Кислота фосфорная (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость

Учитывая отсутствие исследований совместимости, данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

36 месяцев

6.4. Особые указания и меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание 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.

6.6. Особые указания и меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Перед применением препарат Сибрава необходимо визуально осмотреть. Раствор должен быть прозрачным, от бесцветного до светло-желтого цвета и практически свободным от видимых частиц. Если раствор содержит видимые твердые частицы, его нельзя использовать.

Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту врача

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Novartis Overseas Investments AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland /

Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария.

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «АСТЕРИА»,

0051 г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

тел.: +37411519070

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**