

INCLISIRANA EM PACIENTES COM INFARTO DO MIOCÁRDIO PRÉVIO:

uma análise agrupada *post hoc* dos
ensaios randomizados de fase 3
ORION-10 e ORION-11



DRA. ELAINE DOS REIS COUTINHO

CRM-SP 139.570 | RQE 75.764

Docente da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas). Coordenadora do Ambulatório de Lipídeos e Prevenção Secundária do Hospital PUC-Campinas. Doutora em Cardiologia pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet.

 **SYBRAVA[®]**
inclisirana

Novos tempos para o coração^{1,2}

Inclisirana em pacientes com infarto do miocárdio prévio: uma análise agrupada *post hoc* dos ensaios randomizados de fase 3 ORION-10 e ORION-11

Inclisiran in patients with prior myocardial infarction: a post hoc pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 phase 3 randomised trials. Atherosclerosis. 2023;386:117354.



Dra. Elaine dos Reis Coutinho

CRM-SP 139.570 | RQE 75.764

Docente da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas). Coordenadora do Ambulatório de Lipídeos e Prevenção Secundária do Hospital PUC-Campinas. Doutora em Cardiologia pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Contexto

Anualmente ocorrem no mundo mais de 18 milhões de mortes por doenças cardiovasculares (DCVs), das quais quase metade são atribuíveis a doenças cardíacas isquêmicas.³ Diante de um paciente que apresentou episódio de infarto do miocárdio (IM), precisamos identificá-lo com um potencial risco de recorrência, muitas vezes de maneira ainda mais grave, especialmente no primeiro ano de seguimento.^{4,5}

Um dos pilares desse tratamento é a terapia hipolipemiante de alta intensidade (HILLT, na sigla em inglês), indicada para pacientes com histórico de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA).

Uma das principais evidências que embasam a HILLT é o resultado da metanálise da *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTTC), que demonstrou que a terapia com estatinas reduziu o risco relativo (RR) em eventos vasculares maiores para cada 1 mmol/L (38,7 mg/dL) de redução de LDL-C independentemente dos níveis basais.⁶ De maneira semelhante, o estudo 4S demonstrou uma redução de 30% no RR de mortalidade por todas as causas em pacientes com nível inicial de LDL-C de 188,3 mg/dL.⁷ Recentemente, uma metanálise que envolveu 329.897 pacientes em uso de estatinas, ezetimiba e inibidores da PCSK9 demonstrou que cada redução de 38,7 mg/dL de LDL-C diminuiu o risco de mortalidade cardiovascular [*risk ratio* de 0,85; intervalo de confiança (IC)

de 95%, 0,81-0,89] nos estudos com LDL-C basal de >100 mg/dL ($p=0,04$ para interação).⁸

Dessa maneira, as atuais diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)⁹ e da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC, na sigla em inglês) em conjunto com a Sociedade Europeia de Aterosclerose (EAS, na sigla em inglês)¹⁰ recomendam, respectivamente, que os níveis de LDL-C sejam reduzidos a 50 mg/dL e 55 mg/dL e que, assim como preconiza a diretriz elaborada pela *American Heart Association* (AHA) em conjunto com o *American College of Cardiology* (ACC),¹¹ publicada em 2018, sejam diminuídos em pelo menos 50% nesses pacientes de muito alto risco cardiovascular.

Entretanto, apenas uma minoria dos pacientes atinge essa meta, seja por falta de adesão a LLTs, seja pela não prescrição de terapias adicionais às estatinas, o que, de forma isolada, é insuficiente muitas vezes para o tratamento ideal.¹² O estudo SANTORINI¹² (2020-2021) revelou que 24% dos pacientes com risco cardiovascular alto ou muito alto estavam sob LLT combinada e que apenas 20% encontravam-se dentro das metas recomendadas pelas diretrizes da ESC/EAS. Esses dados são semelhantes aos resultados obtidos pelo EuroPath,¹³ que avaliou 2.775 pacientes em contexto de síndrome coronariana aguda (SCA). Após 3 meses do evento, cerca de 90% deles não atingiram níveis de LDL-C <55 mg/dL e, após 12-18 meses, ainda cerca de 70% estavam fora das metas.¹³ Notavelmente, apenas 3-4% dos pacientes receberam prescrição de ezetimiba ou de um inibidor de PCSK9 no acompanhamento.¹³

Assim, diante da necessidade de novas estratégias terapêuticas que ofereçam redução lipídica potente, bem tolerada, de longo prazo e que evitem a polifarmácia, a utilização da inclisirana ganha destaque. A inclisirana é uma terapia capaz de favorecer a adesão ao tratamento, de maneira potente, quando prescrita em associação com estatinas.¹⁴ Tal molécula refere-se a um pequeno ácido ribonucleico de interferência (RNAi) que tem como alvo o RNA mensageiro (RNAm) hepático PCSK9.¹⁴ Dessa forma, a diminuição das concentrações de PCSK9 significa que haverá mais LDL-R disponível para captação do LDL-C da circulação.¹⁵

Esta revisão traz os dados de análise *post hoc* agrupada dos ensaios ORION-10 e ORION-11, que avaliaram a eficácia e segurança da inclisirana em pacientes com IM recente ou tardio.¹⁶



Desenho de estudo: ORION-10 e ORION-11 foram ensaios de fase 3, duplos-cegos, em que os pacientes foram randomizados, na proporção de 1:1, para receber 284 mg de inclisirana ou placebo nos dias 1, 90 e semestralmente.¹⁶



Objetivos coprimários: avaliação da alteração percentual das concentrações de LDL-C e alteração percentual ajustada ao tempo nos níveis de LDL-C desde o início do estudo até os dias 90 e 540.¹⁶

Objetivos secundários: alteração absoluta e ajustada pelo tempo, desde o início até os dias 90 e 540, dos parâmetros de LDL-C, PCSK9, colesterol total (CT), colesterol ligado à lipoproteína de não alta densidade (não HDL-C), apolipoproteína B (apoB), triglicerídeos (TG) e lipoproteína(a) [Lp(a)].^{14,16}

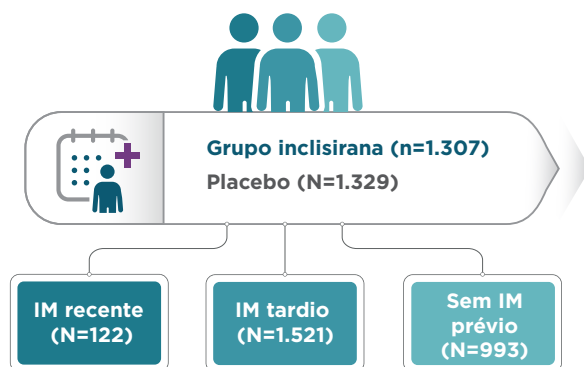
Objetivos exploratórios *post hoc*: proporção de doentes que atingiram limiares de LDL-C <1,0 mmol/L (39 mg/dl)*, <1,4 mmol/L (55 mg/dl)*, <1,8 mmol/L (70 mg/dl)* e <2,6 mmol/L (100 mg/dl) no dia 90 e análises de segurança.¹⁶



População: adultos com DCVA participantes dos estudos ORION-10 e ORION-11 que apresentavam níveis de LDL-C ≥ 70 mg/dL na triagem, apesar do uso de estatinas em doses máximas toleradas, ou manifestavam intolerância a 2 estatinas em diferentes dosagens.¹⁶ Considerou-se como DCVA, a DCVA documentada sem IM prévio ou com IM recente (no período de 3 meses a 1 ano) ou IM tardio (intervalo do evento >1 ano antes da randomização).¹⁶

Foram excluídos os pacientes cuja data do evento era desconhecida ou havia ocorrido nos 3 meses anteriores à randomização, bem como aqueles em uso de anticorpos monoclonais (mAbs, na sigla em inglês) anti-PCSK9.¹⁶

Pacientes dos ensaios agrupados de Fase 3 ORION-10 e ORION-11:



Níveis de LDL-C no início do estudo $\geq 1,8$ mmol/L (≥ 70 mg/dL), apesar do uso de estatinas em doses máximas toleradas.

Adaptada de: Landmesser U, et al. *Atherosclerosis*. 2023;386:117354.¹⁶



Resultados: dentre os 2.975 pacientes randomizados, 339 foram excluídos por dados faltantes.¹⁶ Dos 2.636 indivíduos que permaneceram, 1.643 (62,3%) tiveram IM prévio, dos quais 122 (7,4%) sofreram IM recente e 1.521 (92,6%) IM tardio.

Os 993 (37,7%) participantes restantes apresentaram DCVA documentada, mas sem IM prévio.¹⁶ As idades médias [média $\pm$ desvio padrão (DP)] dos pacientes com IM recente, IM tardio ou sem IM prévio foram de $63,1 \pm 9,8$ anos, $64,8 \pm 8,7$ anos e $67,2 \pm 8,2$ anos, respectivamente, e a terapia com estatinas foi administrada em 95,1%, 94,6% e 90,1% respectivamente, dos quais 78,7%, 77,8% e 70,4% a utilizavam em alta potência.¹⁶ A média $\pm$ DP dos níveis basais de LDL-C foi de 105 ± 47 mg/dL, * 101 ± 38 mg/dL e 105 ± 39 mg/dL, * respectivamente.¹⁶

As características demográficas e clínicas basais foram semelhantes entre os grupos.

Eficácia: no grupo submetido a inclisirana, houve redução das concentrações de LDL-C de 52,6%, 50,4% e 51,6% nos grupos de IM recente, IM tardio ou sem IM prévio, respectivamente (todos com $p < 0,0001$).¹⁶ As alterações absolutas, corrigidas por placebo, nos níveis de LDL-C desde o início até o dia 510 foram semelhantes entre os grupos: -1,3 mmol/L (-1,6; -1,0), -1,3 mmol/L (-1,3; -1,2) e -1,3 mmol/L (-1,4; -1,2) [isto é, -50,3 mg/dL (-61,9; -38,7 mg/dL), -50,3 mg/dL (-50,3;

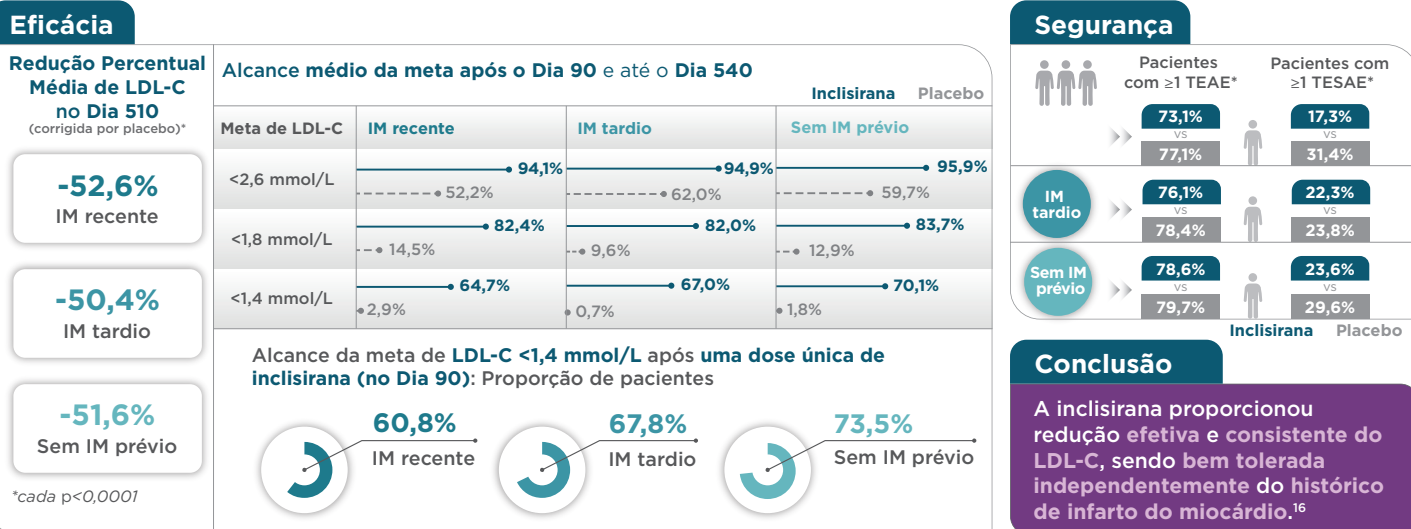
-46,4 mg/dL) e -50,3 mg/dL (-54,1; -46,4 mg/dL)], * respectivamente ($p < 0,0001$), para inclisirana.¹⁶

Em relação às concentrações de CT, não HDL-C, apoB e Lp(a), houve redução significativa com o uso de inclisirana. Não se observou diferença em relação aos níveis de TG em pacientes com IM recente, mas constatou-se redução significativa nos grupos de IM tardio ($p = 0,0002$) e sem IM prévio ($p < 0,0001$).¹⁶ Para as outras lipoproteínas aterogênicas, a eficácia hipolipemiante foi semelhante entre os grupos.¹⁶ Em relação às metas, 64,7% dos participantes com IM recente, 67,0% daqueles com IM tardio e 70,1% dos pacientes sem IM prévio atingiram níveis de LDL-C < 70 mg/dL, * enquanto 51,0%, 56,8% e 60,9% obtiveram diminuição $\geq 50\%$ das concentrações de LDL-C em relação ao basal, respectivamente.¹⁶ Os dados são demonstrados na **figura 1**.

Segurança: os eventos adversos relacionados à medicação (EARMs) foram semelhantes entre os grupos.¹⁶ Os eventos adversos emergentes ao tratamento (EAETs) clinicamente relevantes no local da injeção foram mais comuns com inclisirana do que com placebo, mas todos os sintomas foram leves ou moderados.¹⁶ Parâmetros laboratoriais, como níveis de função hepática e renal, creatinofosfocinase (CPK) e plaquetas, foram semelhantes entre os grupos.¹⁶

Figura 1. Análise *post hoc* do efeito da inclisirana sobre as concentrações de LDL-C em pacientes com DCVA

INCLISIRANA EM PACIENTES COM INFARTO DO MIOCÁRDIO PRÉVIO



IM: Infarto do miocárdio; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *low-density lipoprotein cholesterol*); PCSK9: pró-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 9 (do inglês, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); TEAE: evento adverso emergente do tratamento (do inglês, *treatment emergent adverse event*); TESAE: evento adverso grave emergente do tratamento (do inglês, *treatment emergent serious adverse event*).

* O valor foi calculado considerando 1 mmol/L = 38,7 mg/dL.¹⁷

Adaptada de: Landmesser U, et al. *Atherosclerosis*. 2023;386:117354.¹⁶



Discussão: concentrações de LDL-C elevadas constituem fator de risco causal e cumulativo para DCVA, e a exposição prolongada a níveis altos aumenta o risco cardiovascular individual.¹⁸

Na presente análise, a inclisirana proporcionou redução média $\geq 50\%$ das concentrações de LDL-C após a segunda aplicação até o final do estudo.¹⁶

Esses dados indicam que o tratamento com inclisirana proporciona níveis lipídicos eficazes e consistentes em pacientes com DCVA, independentemente do tempo desde a ocorrência do IM.¹⁶

Os primeiros efeitos da inclisirana são semelhantes aos demonstrados no ensaio ORION-1, de fase 2, em que houve declínio das concentrações de LDL-C desde o dia 14, até atingir diminuição de aproximadamente 50% no dia 30.^{16,19}

Além disso, no ORION-3²⁰, verificou-se que a dosagem semestral de inclisirana por 4 anos resultou em reduções consistentes dos níveis de LDL-C, sem comprometer o perfil de segurança.²⁰

Os benefícios da adesão ao tratamento estão relacionados à posologia. Recentemente, avaliou-se a adesão ao tratamento em 6 meses para pacientes que iniciaram o uso de inclisirana (n=981), alirocumabe (n=11.330) ou evolocumabe (n=30.515) a cada 2 semanas ou 1 vez ao mês desde 2022.²¹

Nesse estudo retrospectivo e observacional, constatou-se que a adesão média ($\pm$ DP) aos 6 meses foi mais elevada para a inclisirana, de 0,85 ($\pm$ 0,22), seguida de 0,72 ($\pm$ 0,30) para o aliocumabe e de 0,70 ($\pm$ 0,30) para o evolocumabe.²¹

Dentre os pacientes da coorte de inclisirana, 70,9% receberam uma segunda dose, com tempo médio de 90,9 ($\pm$ 32,0) dias entre as doses.²¹

Conclusão:

Nesta análise, a inclisirana demonstrou perfil de eficácia e segurança em pacientes com DCVA sem IM prévio, naqueles com IM prévio recente e nos indivíduos com IM prévio tardio que necessitam de LLT crônica e potente para manter as metas de LDL-C.¹⁶



Referências bibliográficas: 1. Macchi C, Sirtori CR, Corsini A, Santos RD, Watts GF, Ruscica M. A new dawn for managing dyslipidemias: The era of mna-based therapies. *Pharmacol Res.* 2019 Dec;150:104413. 2. Agnello F, Ingala S, Laterra G, Scalia L, Barbanti M. Novel and Emerging LDL-C Lowering Strategies: A New Era of Dyslipidemia Management. *J Clin Med.* 2024 Feb 22;13(5):1251. 3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Adolorato G, Ammirati E, Ammirati E, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. 4. Yeo KK, Zheng H, Chow KY, Ahmad A, Chan BPL, Chang HM, et al. Comparative analysis of recurrent events after presentation with an index myocardial infarction or ischaemic stroke. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2017;3(3):234-42. 5. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015;36(19):1163-70. 6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81. 7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344(8934):1383-9. 8. Khan SU, Michos ED. Cardiovascular mortality after intensive LDL-Cholesterol lowering: does baseline LDL-Cholesterol really matter? *Am J Prev Cardiol.* 2020;1:100013. 9. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2Supl.1):1-76. 10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. 11. Grundy MS, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of Blood cholesterol: executive summary. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-209. 12. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;29:100624. 13. Landmesser U, Pirillo A, Farnier M, Jukema JW, Laufs U, Mach F, et al. Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: the ACS patient pathway project. *Atheroscler Suppl.* 2020;42:e49-e58. 14. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-19. 15. Dec A, Niemiec A, Wojciechowska E, Maligłowska M, Bultak L, Bóldys A, Okopień B. Inclisiran-A Revolutionary Addition to a Cholesterol-Lowering Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 6;24(7):6858. 16. Landmesser U, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Ray KK, Wright RS, et al. Inclisiran in patients with prior myocardial infarction: A post hoc pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomised trials. *Atherosclerosis.* 2023;386:117354. 17. Koperska M. Conversor de Unidades de Colesterol. Disponível em: 2024. Disponível em: <https://www.omnicalculator.com/pt/saude/unidades-de-colesterol>. Acesso em: 8 out. 2024. 18. Ference BA, Ginsberg H.N., Graham I, Ray KK, Packard CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-472. 19. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Nishikido T, Leiter LA, Landmesser U, et al. Effect of 1 or 2 doses of inclisiran on low-density lipoprotein cholesterol levels: one-year follow-up of the ORION-1 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(11):1067-75. 20. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott WR, Vikarunnessa S, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(2):109-19. 21. Popadic L, Ma X, Ali Y, Kumaratana P, Wei Y, McElligott S, Niu X. Treatment Patterns Among Early Inclisiran vs Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. *J Clin Lipidol.* 2024;18(4):e515-e516.



SYBRAVA®

inclisirana

Novos tempos para o coração^{1,2}



SYBRAVA®

Inclisirana.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Interações:** Não é substrato, inibidor ou indutor das enzimas do CYP450 nem dos transportadores de fármacos comuns. Não se espera que tenha interações clinicamente significativas com outros medicamentos. As avaliações de interações medicamentosas demonstraram ausência de interações clinicamente relevantes com atorvastatina, rosuvastatina ou outras estatinas.

Importante: Antes de prescrever, consulte as informações de prescrição completas. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Interações:** Não é substrato, inibidor ou indutor das enzimas do CYP450 nem dos transportadores de fármacos comuns. Não se espera que tenha interações clinicamente significativas com outros medicamentos. As avaliações de interações medicamentosas demonstraram ausência de interações clinicamente relevantes com atorvastatina, rosuvastatina ou outras estatinas. **Forma farmacêutica e apresentações:** Cada seringa preenchida contém 1,5 ml de solução com 284 mg de inclisirana (equivalente a 300 mg de inclisirana sódico). **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. **Posologia:** *Dose recomendada:* 284 mg administrados como uma única injeção subcutânea: no início do tratamento, novamente após 3 meses e depois a cada 6 meses. *Dose esquecida:* Se uma dose planejada for esquecida por menos de 3 meses, Sybrava® deve ser administrado, e a administração deve ser continuar de acordo com o esquema posológico original do paciente. Se uma dose planejada 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. **Populações especiais:** *Insuficiência renal:* Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal (leve, moderada ou grave) ou pacientes com doença renal terminal. Não se deve realizar hemodiálise por no mínimo 72 horas após a administração de Sybrava®. *Insuficiência hepática:* Não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudados. *Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos):* A segurança e a eficácia de Sybrava® não foram estabelecidas. *Pacientes geriátricos (com 65 anos de idade ou mais):* Não é necessário ajuste da dose. **Método de administração:** Destinado à administração por um profissional de saúde. Para injeção subcutânea no abdome. Sybrava® deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas antes da administração. Cada seringa preenchida é de uso único. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções:** **Gravidez, amamentação e homens e mulheres potencialmente férteis Gravidez:** Não há dados disponíveis em humanos. Os estudos de reprodução em animais não revelaram risco de aumento das anomalias fetais. **Lactação:** Não se sabe se é transferido para o leite humano. Não existem dados sobre os efeitos em lactentes ou na produção de leite. Presente no leite de ratas após injeção subcutânea. No entanto, não há evidência de absorção sistêmica em neonatos lactentes de ratos. Os benefícios da amamentação para a saúde e o desenvolvimento devem ser levados em consideração, juntamente com a necessidade clínica do uso de Sybrava® pela mãe e potenciais efeitos adversos de Sybrava® no lactente. **Infertilidade:** Nenhum dado em humanos. Nenhum efeito sobre a fertilidade animal. **Reações adversas:** Comuns (≥ 1 a $< 10\%$): Eventos adversos no local da injeção (inclui reação no local da injeção, dor no local da injeção, eritema no local da injeção e erupção cutânea no local da injeção). **Interações:** Não é substrato, inibidor ou indutor das enzimas do CYP450 nem dos transportadores de fármacos comuns. Não se espera que tenha interações clinicamente significativas com outros medicamentos. As avaliações de interações medicamentosas demonstraram ausência de interações clinicamente relevantes com atorvastatina, rosuvastatina ou outras estatinas.

VIA SUBCUTÂNEA. USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS – 1.0068.1184. *Informações completas para prescrição disponíveis à classe médica mediante solicitação.*

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

BSS 23.04.20 .N/A. Esta minibula foi atualizada em 19/06/2023.