

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Leqvio 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém inclisiran sódico equivalente a 284 mg de inclisiran em 1,5 ml de solução.

Cada ml contém inclisiran sódico equivalente a 189 mg de inclisiran.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

A solução é límpida, incolor a amarelo pálido e praticamente livre de partículas.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Leqvio 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 C-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 contraídicadas.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

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

#### Doses esquecidas

Se uma dose planeada for esquecida durante menos de 3 meses, o inclisiran deve ser administrado e a administração deve continuar de acordo com o esquema posológico original do doente.

Se a dose planeada for esquecida durante mais de 3 meses, deve ser iniciado um novo ciclo de tratamento – o inclisiran deve ser administrado no início, novamente após 3 meses, seguido de uma vez a cada 6 meses.

### Transição do tratamento com anticorpos monoclonais inibidores da PCSK9

O inclisiran pode ser administrado imediatamente após a última dose de um anticorpo monoclonal inibidor da PCSK9. Para manter a redução de C-LDL, recomenda-se que inclisiran seja administrado dentro de 2 semanas após a última dose do anticorpo monoclonal inibidor da PCSK9.

### Populações especiais

*Idosos (idade  $\geq 65$  anos)*

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos.

### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A) ou moderado (Child-Pugh classe B). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C) (ver secção 5.2). O inclisiran deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático grave.

### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, ou doentes com doença renal terminal (ver secção 5.2). A experiência com inclisiran em doentes com insuficiência renal grave é limitada. O inclisiran deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Ver secção 4.4 para precauções a tomar em caso de hemodiálise.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de inclisiran em crianças com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Via subcutânea.

O inclisiran é administrado por injeção subcutânea no abdómen; em alternativa pode ser administrado na parte superior do braço ou na coxa. Não devem ser administradas injeções em locais com doenças ou lesões cutâneas ativas, tais como queimaduras solares, erupções cutâneas, inflamação ou infeções cutâneas.

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

O inclisiran destina-se a ser administrado por um profissional de saúde.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Hemodiálise

O efeito da hemodiálise na farmacocinética do inclisiran não foi estudado. Tendo em consideração que inclisiran é eliminado por via renal, a hemodiálise não deve ser realizada durante, pelo menos, 72 horas após a administração de inclisiran.

### Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O inclisiran não é substrato dos transportadores comuns de medicamentos e, embora não tenham sido realizados estudos *in vitro*, não se prevê que seja substrato do citocromo P450. O inclisiran não é inibidor ou indutor das enzimas do citocromo P450 ou transportadores comuns de medicamentos. Portanto, não é expectável que o inclisiran tenha interações clinicamente significativas com outros medicamentos. Com base nos poucos dados disponíveis, não são expectáveis interações clinicamente significativas com atorvastatina, rosuvastatina ou com outras estatinas.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de inclisiran em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de inclisiran durante a gravidez.

##### Amamentação

Desconhece-se se inclisiran é excretado no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de inclisiran no leite (para mais pormenores ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com inclisiran tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de inclisiran na fertilidade humana. Os estudos em animais não demonstraram quaisquer efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Leqvio sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são desprezáveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Sumário do perfil de segurança

As únicas reações adversas associadas ao inclisiran foram reações adversas no local da injeção (8,2%).

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos (Tabela 1). As categorias de frequência são definidas como: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muito raros ( $< 1/10.000$ ) e Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1 Reações adversas notificadas em doentes tratados com inclisiran**

| Classes de sistemas de órgãos                              | Reação Adversa                                    | Categoria de frequência |
|--|---|-------------------------|
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Reações adversas no local da injeção <sup>1</sup> | Frequentes              |

<sup>1</sup> Ver secção “Descrição de reações adversas selecionadas”

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Reações adversas no local da injeção

Ocorreram reações adversas no local da injeção em 8,2% e 1,8% dos doentes com inclisiran e placebo, respetivamente. A percentagem dos doentes em cada grupo que descontinuaram a terapêutica devido a reações adversas no local de injeção foi de 0,2% e 0,0%, respetivamente. Todas estas reações adversas foram ligeiras ou moderadas, transitórias e resolvidas sem sequelas. As reações adversas no local da injeção, que ocorreram mais frequentemente em doentes tratados com inclisiran, foram reação no local da injeção (3,1%), dor no local da injeção (2,2%), eritema no local da injeção (1,6%) e erupção cutânea no local da injeção (0,7%).

## Populações especiais

### Idosos

Dos 1.833 doentes tratados com inclisiran nos estudos principais, 981 (54%) tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto 239 (13%) tinham 75 anos de idade ou mais. No geral, não foram observadas diferenças na segurança entre estes doentes e doentes mais jovens.

## Imunogenicidade

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

## Valores laboratoriais

Nos estudos clínicos de fase III, elevações de transaminases hepáticas entre  $>1x$  o limite superior ao normal (LSN) e  $\leq 3x$  LSN foram mais frequentes em doentes com inclisiran (ALT: 19,7% e AST: 17,2%) do que em doentes com placebo (ALT: 13,6% e AST: 11,1%). Estas elevações não excederam o limite clinicamente relevante de  $3x$  LSN, foram assintomáticas e não estiveram associadas a reações adversas ou outra evidência de disfunção hepática.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

## **4.9 Sobredosagem**

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antidislipidêmicos, outros antidislipidêmicos, código ATC: C10AX16

#### Mecanismo de ação

O inclisiran é um ácido ribonucleico de pequena interferência (siRNA), de dupla cadeia, que reduz os níveis de colesterol, conjugado na cadeia “sense” com um terminal de N-acetilgalactosamina (GalNAc) que facilita a sua entrada nos hepatócitos. Nos hepatócitos, o inclisiran utiliza o mecanismo de RNA de interferência e induz a clivagem catalítica do RNA mensageiro da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9. Isto aumenta a reciclagem e expressão dos recetores de C-LDL na superfície dos hepatócitos, o que faz aumentar a captação e diminuir os níveis séricos de C-LDL.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Após uma única administração de 284 mg de inclisiran por via subcutânea, a redução de C-LDL foi evidente 14 dias após a dose. Observaram-se reduções médias de 49-51% de C-LDL 30 a 60 dias após a dose. Ao dia 180, os níveis de C-LDL sofreram uma redução de aproximadamente 53%.

#### Eficácia e segurança clínicas

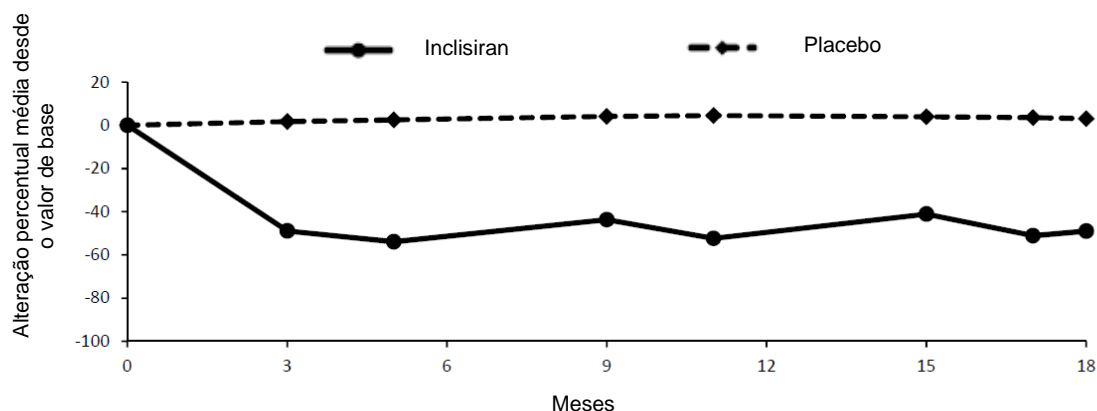
Nos estudos clínicos e em algumas publicações, a dose de 284 mg de inclisiran é equivalente a, e referida como, 300 mg de inclisiran sal sódico.

A eficácia de inclisiran foi avaliada em três estudos de fase III, em doentes com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVAC) (doença coronária, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica), equivalentes de risco de DCVAC (diabetes *mellitus* tipo 2, hipercolesterolemia familiar ou risco aos 10 anos, superior ou igual a 20%, de sofrer evento cardiovascular avaliado pela Escala de Risco de Framingham ou equivalente) e/ou hipercolesterolemia familiar (HF). Os doentes estavam a receber a dose máxima tolerada de estatina, em combinação com ou sem outra terapêutica hipolipemiante, e precisaram de uma redução adicional dos níveis de C-LDL (doentes que não atingem os valores terapêuticos). Aproximadamente 17% dos doentes eram intolerantes a estatinas. Os doentes receberam injeções subcutâneas de 284 mg de inclisiran ou placebo no dia 1, dia 90, dia 270 e no dia 450. Os doentes foram seguidos até ao dia 540.

O efeito de inclisiran na morbidade e mortalidade cardiovascular ainda não foi determinado.

Na análise agrupada de fase III, o inclisiran, administrado por via subcutânea, diminuiu o C-LDL entre 50% e 55% logo ao dia 90 (Figura 1), o que se manteve durante a terapêutica a longo prazo. A redução máxima de C-LDL foi atingida ao dia 150 após uma segunda administração. Aumentos ligeiros, mas estatisticamente significativos, na redução de C-LDL até 65% foram associados a valores iniciais de C-LDL mais baixos (aproximadamente <2 mmol/l [77 mg/dl]), valores iniciais mais elevados de PCSK9 e doses e intensidades de estatinas mais elevadas.

**Figura 1 Alteração percentual média desde o C-LDL de base em doentes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista tratados com inclisiran comparativamente com placebo (análise agrupada)**



| Nº. de doentes | 0    | 3    | 6    | 9    | 12   | 15   | 18   |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo        | 1827 | 1796 | 1768 | 1733 | 1721 | 1695 | 1651 |
| Inclisiran     | 1833 | 1788 | 1792 | 1755 | 1741 | 1726 | 1679 |

### DCVAC e risco equivalente de DCVAC

Foram realizados dois estudos em doentes com DCVAC e risco equivalente de DCVAC (ORION-10 e ORION-11). Os doentes estavam a receber a dose máxima tolerada de estatinas, em combinação com ou sem outra terapêutica hipolipemiante, como por exemplo ezetimiba, e precisavam de redução adicional de C-LDL. Como é expectável que a diminuição de C-LDL melhore os resultados cardiovasculares, os objetivos co-primários em cada estudo foram a alteração percentual de C-LDL desde o valor de base até ao dia 510 comparativamente com placebo, e a alteração percentual ajustada ao tempo de C-LDL desde o valor de base, após o dia 90 e até ao dia 540 para estimar o efeito integrado de C-LDL ao longo do tempo.

O ORION-10 foi um estudo multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, com duração de 18 meses, em 1.561 doentes com DCVAC.

A idade média inicial foi 66 anos (faixa etária: 35 a 90 anos), 60% tinham  $\geq 65$  anos, 31% eram mulheres, 86% eram caucasianos, 13% eram negros, 1% eram asiáticos e 14% eram hispânicos ou latinos. O valor médio de base de C-LDL foi de 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Sessenta e nove por cento (69%) estavam a tomar estatinas de alta intensidade, 19% estavam a tomar estatinas de intensidade moderada, 1% estavam a tomar estatinas de baixa intensidade e 11% não estavam a tomar estatinas. As estatinas mais administradas foram a atorvastatina e a rosuvastatina.

O inclisiran reduziu significativamente a alteração percentual média de C-LDL desde o valor de base até ao dia 510 comparativamente com placebo em 52% (95% IC: -56%, -49%;  $p < 0,0001$ ) (Tabela 2).

O inclisiran também diminuiu significativamente a alteração percentual ajustada ao tempo de C-LDL desde o valor de base, após o dia 90 e até ao dia 540 em 54% comparativamente com o placebo (95% IC: -56%, -51%;  $p < 0,0001$ ). Para resultados adicionais, ver Tabela 2.

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

| <b>Grupo de tratamento</b>                                    | <b>C-LDL</b>      | <b>Colesterol total</b> | <b>Não C-HDL</b>  | <b>Apo-B</b>      | <b>Lp(a)*</b>     |
|---|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Valor médio de base em mg/dl**                                | 105               | 181                     | 134               | 94                | 122               |
| Dia 510 (alteração percentual média desde o valor de base)    |                   |                         |                   |                   |                   |
| Placebo (n=780)   | 1                 | 0                       | 0                 | -2                | 4                 |
| Inclisiran (n=781)  | -51               | -34                     | -47               | -45               | -22               |
| Diferença relativamente ao placebo (LS média) (IC 95%)        | -52<br>(-56, -49) | -33<br>(-35, -31)       | -47<br>(-50, -44) | -43<br>(-46, -41) | -26<br>(-29, -22) |
| *Ao dia 540; variação percentual mediana nos valores de Lp(a) |                   |                         |                   |                   |                   |
| **Valor médio de base em nmol/l para a Lp(a)                  |                   |                         |                   |                   |                   |

Ao dia 510, foi atingido o valor alvo de C-LDL de <1,8 mmol/l (70 mg/dl) em 84% dos doentes com inclisiran com DCVAC comparativamente com 18% dos doentes com placebo.

Foram observadas reduções consistentes e estatisticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) na alteração percentual de C-LDL desde o valor de base até ao dia 510 e na alteração percentual ajustada ao tempo de C-LDL desde o valor de base, após o dia 90 e até ao dia 540 em todos os subgrupos independentemente dos dados demográficos de base, das características das doenças de base (incluindo sexo, idade, índice de massa corporal, raça e estatina de base), co-morbilidades e regiões geográficas.

O ORION-11 foi um estudo internacional, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, com a duração de 18 meses, em 1.617 doentes com DCVAC ou de equivalentes de risco de DCVAC. Mais de 75% dos doentes estavam a receber tratamento com estatinas de alta intensidade, 87% dos doentes tinham DCVAC e 13% tinham equivalentes de risco de DCVAC.

A idade média inicial foi 65 anos (faixa etária: 20 a 88 anos), 55% tinham  $\geq 65$  anos, 28% eram mulheres, 98% eram caucasianos, 1% eram negros, 1% eram asiáticos e 1% eram hispânicos ou latinos. O valor médio de base de C-LDL foi de 2,7 mmol/l (105 mg/dl). Setenta e oito por cento (78%) estavam a tomar estatinas de alta intensidade, 16% estavam a tomar estatinas de intensidade moderada, 0,4% estavam a tomar estatinas de baixa intensidade e 5% não estavam a tomar estatinas. As estatinas mais administradas foram a atorvastatina e a rosuvastatina.

O inclisiran reduziu significativamente a alteração percentual média de C-LDL desde o valor de base até ao dia 510 comparativamente com placebo em 50% (95% IC: -53%, -47%;  $p < 0,0001$ ) (Tabela 3).

O inclisiran também reduziu significativamente a alteração percentual ajustada ao tempo de C-LDL desde o valor de base, após o dia 90 e até ao dia 540 em 49% comparativamente com placebo (95% IC: -52%, -47%;  $p < 0,0001$ ). Para resultados adicionais, ver Tabela 3.



**Tabela 3 Alteração percentual média desde o valor de base e diferença em relação ao placebo em parâmetros lipídicos no dia 510 no ORION-11**

| <b>Grupo de tratamento</b>                                     | <b>C-LDL</b>      | <b>Colesterol total</b> | <b>Não C-HDL</b>  | <b>Apo-B</b>      | <b>Lp(a)*</b>     |
|--|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Valor médio de base em mg/dl**                                 | 105               | 185                     | 136               | 96                | 107               |
| Dia 510 (alteração percentual média desde o valor de base)     |                   |                         |                   |                   |                   |
| Placebo (n=807)  | 4                 | 2                       | 2                 | 1                 | 0                 |
| Inclisiran (n=810)   | -46               | -28                     | -41               | -38               | -19               |
| Diferença em relação ao placebo (LS média) (IC 95%)            | -50<br>(-53, -47) | -30<br>(-32, -28)       | -43<br>(-46, -41) | -39<br>(-41, -37) | -19<br>(-21, -16) |
| *Ao dia 540; alteração percentual mediana nos valores de Lp(a) |                   |                         |                   |                   |                   |
| **Valor médio de base em nmol/l para a Lp(a)                   |                   |                         |                   |                   |                   |

Ao dia 510, foi atingido o valor alvo de C-LDL de <1,8 mmol/l (70 mg/dl) em 82% dos doentes tratados com inclisiran com DCVAC, comparativamente com 16% dos doentes com placebo. Em doentes com equivalentes de risco de DCVAC, o valor alvo de C-LDL de <2,6 mmol/l (100 mg/dl) foi atingido em 78% dos doentes tratados com inclisiran comparativamente com 31% dos doentes com placebo.

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

#### Hipercolesterolemia familiar heterozigótica

O ORION-9 foi um estudo internacional, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, com a duração de 18 meses, em 482 doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe). Todos os doentes estavam a tomar a dose máxima tolerada de estatinas, em combinação com ou sem outra terapêutica hipolipemiente, como por exemplo ezetimiba, e precisavam de redução adicional de C-LDL-C. O diagnóstico de HFHe foi realizado através de genotipagem ou através de critérios clínicos (“HF confirmada” utilizando quer os critérios de Simon Broome, quer os da *Dutch Lipid Network* da OMS)

Os objetivos co-primários foram a alteração percentual de C-LDL desde o valor de base até ao dia 510 comparativamente com placebo, e a alteração percentual ajustada ao tempo de C-LDL desde o valor de base, após o dia 90 e até ao dia 540 para estimar o efeito integrado de C-LDL ao longo do tempo. Os principais objetivos secundários foram a alteração absoluta de C-LDL desde o valor de base até ao dia 510, alteração absoluta ajustada ao tempo em C-LDL desde o valor de base, após o dia 90 e até ao dia 540 e a alteração percentual de base ao dia 510 da PCSK9, colesterol total, Apo-B, e colesterol não - C -HDL. Os objetivos secundários adicionais incluíram a, resposta individual ao inclisiran e a proporção de doentes que atingiram os objetivos lipídicos globais para o seu nível de risco de DCVAC.

A idade média de base foi 55 anos (faixa etária: 21 a 80 anos), 22% tinham  $\geq 65$  anos, 53% eram mulheres, 94% eram caucasianos, 3% eram negros, 3% eram asiáticos e 3% eram hispânicos ou latinos. O valor médio de base de C-LDL-C foi 4,0 mmol/l (153 mg/dl). Setenta e quatro por cento (74%) estavam a tomar estatinas de alta intensidade, 15% estavam a tomar estatinas de intensidade moderada e 10% não estavam a tomar estatinas. Cinquenta e dois por cento (52%) dos doentes estavam a ser tratados com ezetimiba. As estatinas mais administradas foram a atorvastatina e a rosuvastatina.

O inclisiran reduziu significativamente a alteração média percentual de C-LDL desde o valor de base até ao dia 510 comparativamente com placebo em 48% (95% IC: -54%, -42%;  $p < 0,0001$ ) (Tabela 4).

O inclisiran também reduziu significativamente a alteração percentual ajustada no tempo de C-LDL desde o valor de base, após o dia 90 e até ao dia 540 em 44% comparativamente com o placebo (95% IC: -48%, -40%;  $p < 0,0001$ ). Para resultados adicionais, ver Tabela 4.

**Tabela 4 Alteração percentual média desde o valor de base e diferença em relação ao placebo nos parâmetros lipídicos no dia 510 no ORION-9**

| Grupo de tratamento   | C-LDL             | Colesterol total  | Não C-HDL         | Apo-B             | Lp(a)*            |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Valor médio de base em ng/dl**                              | 153               | 231               | 180               | 124               | 121               |
| Dia 510 (alteração percentual média desde o valor de base)  |                   |                   |                   |                   |                   |
| Placebo (n=240)   | 8                 | 7                 | 7                 | 3                 | 4                 |
| Inclisiran (n=242)  | -40               | -25               | -35               | -33               | -13               |
| Diferença em relação ao placebo (LS média) (IC 95%)         | -48<br>(-54, -42) | -32<br>(-36, -28) | -42<br>(-47, -37) | -36<br>(-40, -32) | -17<br>(-22, -12) |
| *Ao dia 540; alteração percentual mediana nos valores Lp(a) |                   |                   |                   |                   |                   |
| **Valor médio de base em nmol/l para a Lp(a)                |                   |                   |                   |                   |                   |

Ao dia 510, 52,5% dos doentes com DCVAC tratados com inclisiran atingiram o valor alvo de C-LDL de <1,8 mmol/l (70 mg/dl) comparativamente com 1,4% dos doentes com DCVAC que receberam placebo; enquanto que, no grupo de equivalentes de risco de DCVAC, 66,9% dos doentes tratados com inclisiran atingiram o valor alvo de C-LDL de <2,6 mmol/l (100 mg/dl) comparativamente com 8,9% dos doentes com placebo.

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

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com inclisiran em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento do colesterol elevado (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após uma administração subcutânea, a exposição sistémica ao inclisiran sofreu um aumento aproximadamente proporcional à dose, entre os 24 mg a 756 mg. No esquema posológico recomendado de 284 mg, as concentrações plasmáticas atingiram o pico em aproximadamente 4 horas após a administração, com uma  $C_{max}$  média de 509 ng/ml. As concentrações atingiram níveis indetetáveis nas 48 horas seguintes à administração. A média da área sob a curva da concentração plasmática em relação ao tempo desde a administração, extrapolada ao infinito foi de 7980 ng\*h/ml. Os resultados farmacocinéticos após múltiplas administrações subcutâneas de inclisiran foram semelhantes aos de uma única administração.

## Distribuição

*In vitro*, o inclisiran liga-se 87% às proteínas nas concentrações plasmáticas clinicamente relevantes. Após a administração subcutânea de uma dose única de 284 mg de inclisiran a adultos saudáveis, o volume aparente de distribuição é de aproximadamente 500 litros. Com base em dados não-clínicos, inclisiran demonstrou ter uma captação elevada e seletiva no fígado, o órgão alvo para a redução do colesterol.

## Biotransformação

O inclisiran é principalmente metabolizado por nucleases em nucleótidos inativos, mais pequenos, de comprimento variável. O inclisiran não é um substrato de transportadores comuns de medicamentos e, embora não tenham sido realizados testes *in vitro*, não se prevê que seja substrato do citocromo P450.

## Eliminação

A semivida de eliminação do inclisiran é aproximadamente 9 horas e não ocorre acumulação com administrações múltiplas. Dezasseis por cento (16%) do inclisiran é eliminado pelo rim.

## Linearidade/não linearidade

No estudo clínico de fase I foi observado um aumento da exposição a inclisiran aproximadamente proporcional à dose, após a administração subcutânea de doses de inclisiran entre 24 mg a 756 mg. Não se observou acumulação nem alterações dependentes do tempo após múltiplas administrações subcutâneas de inclisiran.

## Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

No estudo clínico de fase I, foi observada uma dissociação entre os parâmetros farmacocinéticos de inclisiran e os efeitos farmacodinâmicos de C-LDL. A seletividade de inclisiran para os hepatócitos, onde é incorporado no complexo silenciador induzido por RNA (RISC), resulta numa duração da ação mais longa, para além da antecipada com base na semivida de eliminação plasmática de 9 horas. Os efeitos máximos na redução de C-LDL foram observados com uma dose de 284 mg, já que doses mais elevadas não demonstraram maiores efeitos.

## Populações especiais

### Compromisso renal

A análise farmacocinética dos dados de um estudo dedicado ao compromisso renal demonstrou um aumento na  $C_{max}$  de inclisiran de aproximadamente 2,3, 2,0 e 3,3 vezes, e um aumento na AUC de inclisiran de aproximadamente 1,6, 1,8 e 2,3 vezes, em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração de creatinina [CrCL] de 60 ml/min a 89 ml/min), moderado ([CrCL] de 30 ml/min a 59 ml/min) e grave ([CrCL] de 15 ml/min a 29 ml/min), respetivamente, em relação aos doentes com função renal normal. Apesar das exposições plasmáticas mais elevadas ao longo de 48 horas, a redução de C-LDL foi semelhante em todos os grupos de função renal. Com base no modelo farmacodinâmico populacional, não é recomendado ajuste de dose em doentes com doença renal terminal. Com base nas avaliações farmacocinéticas, farmacodinâmicas e de segurança, não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. O efeito da hemodiálise na farmacocinética de inclisiran não foi estudado. Considerando que o inclisiran é eliminado por via renal, não deve ser realizada hemodiálise pelo menos nas 72 horas seguintes à administração de Leqvio.

### Compromisso hepático

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

### Outras populações especiais

Foi realizada uma análise farmacodinâmica populacional com dados de 4.328 doentes. Idade, peso, sexo, raça, e depuração de creatinina não mostraram influenciar significativamente a farmacodinâmica de inclisiran. Não é recomendado ajuste posológico em doentes com estes dados demográficos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos de toxicologia de dose repetida realizados em ratos e macacos, os níveis de efeito adverso não observável (NOAEL) foram identificados como sendo as doses mais elevadas administradas por via subcutânea, que produziram exposições ao medicamento consideravelmente superiores à exposição máxima humana. Observações microscópicas de estudos toxicológicos, incluíram vacuolização de hepatócitos em ratos, macrófagos em nódulos linfáticos de macacos, e a presença de grânulos basófilos em hepatócitos de macacos e rins de ratos e macacos. Estas observações não foram associadas com alterações nos parâmetros laboratoriais e não foram consideradas adversas.

O inclisiran não foi carcinogénico em ratos Sprague-Dawley ou em murganhos TgRasH2 aos quais foram administradas doses de inclisiran suficientemente superiores às doses clínicas.

Não se observou nenhum potencial mutagénico ou clastogénico de inclisiran numa série de testes, incluindo num ensaio de mutagenicidade bacteriana, num ensaio de aberração cromossómica de linfócitos de sangue periférico humano *in vitro* e num ensaio de micronúcleos de medula óssea de ratos *in vivo*.

Os estudos de reprodução realizados em ratos e coelhos não revelaram evidência de danos fetais devido à administração de inclisiran nas doses mais elevadas, o que originou uma exposição consideravelmente superior à exposição humana máxima.

O inclisiran não afetou a fertilidade nem a capacidade reprodutiva de ratos macho e fêmeas a ele expostos, antes e durante a gestação. As doses administradas foram associadas a exposições sistémicas muitas vezes superiores à exposição humana em doses clínicas.

Foi observado inclisiran no leite de ratos lactantes; contudo, não há evidência de absorção sistémica em ratos lactentes recém-nascidos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Água para preparações injetáveis  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Ácido fosfórico concentrado (para ajuste do pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Não congelar.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### Seringa pré-cheia

1,5 ml de solução em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com êmbolo (borracha de bromobutil, revestida com fluorotec), com agulha e proteção da agulha rígida.

Embalagem de uma seringa pré-cheia.

#### Seringa pré-cheia com protetor de agulha

1,5 ml de solução em seringa pré-cheia (vidro tipo I) com êmbolo (borracha de bromobutil, revestida com fluorotec), com agulha e proteção da agulha rígida, com protetor de agulha.

Embalagem de uma seringa pré-cheia com protetor de agulha.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Leqvio deve ser inspecionado visualmente antes da administração. A solução deve ser límpida, incolor a amarelo pálido e praticamente livre de partículas. Se a solução apresentar partículas visíveis, não deve ser utilizada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1494/001

EU/1/20/1494/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

09 de dezembro de 2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Áustria

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberga  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA SEM PROTETOR DE AGULHA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Leqvio 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
inclisiran

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém inclisiran sódico equivalente a 284 mg de inclisiran em 1,5 ml de solução.  
Cada ml de solução contém inclisiran sódico equivalente a 189 mg de inclisiran.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio e ácido fosfórico concentrado.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 seringa pré-cheia

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1494/001      1 seringa pré-cheia

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DA SERINGA PRÉ-CHEIA SEM PROTETOR DE AGULHA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Leqvio 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
inclisiran  
Via subcutânea

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA COM PROTETOR DE AGULHA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Leqvio 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
inclisiran

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém inclisiran sódico equivalente a 284 mg de inclisiran em 1,5 ml de solução.  
Cada ml de solução contém inclisiran sódico equivalente a 189 mg de inclisiran.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém: água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio e ácido fosfórico concentrado.  
Para mais informações consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 seringa pré-cheia com protetor de agulha

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1494/002      1 seringa pré-cheia com protetor de agulha

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DA SERINGA PRÉ-CHEIA COM PROTETOR DE AGULHA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Leqvio 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
inclisiran  
Via subcutânea

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

1 seringa pré-cheia com protetor de agulha



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Leqvio 284 mg injetável  
inclisiran  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1,5 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Leqvio 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia inclisiran

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Leqvio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Leqvio
3. Como é administrado Leqvio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Leqvio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Leqvio e para que é utilizado

##### O que é Leqvio e para que é utilizado

Leqvio contém a substância ativa inclisiran. O inclisiran diminui os níveis de colesterol-LDL (o “mau” colesterol) que, em níveis elevados, pode causar problemas de coração e circulação do sangue.

Inclisiran atua ao interferir com o RNA (material genético das células corporais) para limitar a produção de uma proteína chamada PCSK9. Esta proteína pode aumentar os níveis de colesterol-LDL, ao prevenir a sua produção pode diminuir os seus níveis de colesterol-LDL.

##### Para que é utilizado Leqvio

Leqvio é utilizado em adição à sua dieta para baixar o colesterol caso seja adulto com um nível alto de colesterol no sangue (hipercolesterolemia primária, incluindo familiar heterozigótica e não-familiar, ou dislipidemia mista).

Leqvio é administrado:

- juntamente com uma estatina (um medicamento utilizado para tratar o colesterol alto), algumas vezes em combinação com outro tratamento para baixar o colesterol, se a dose máxima de estatina não funcionar suficientemente bem, ou
- isolado ou com outros medicamentos para baixar o colesterol quando as estatinas não atuam bem ou não podem ser utilizadas.

## **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Leqvio**

### **Leqvio não lhe pode ser administrado**

- se tem alergia ao inclisiran ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Leqvio:

- se faz hemodiálise
- se tem de doença do fígado grave
- se tem doença dos rins grave

### **Crianças e adolescentes**

Não administre este medicamento a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, pois não existe experiência na utilização do medicamento neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Leqvio**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.

Deve ser evitada a utilização de Leqvio durante a gravidez.

Ainda não se sabe se Leqvio passa para o leite materno. O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve continuar a amamentar ou se deve começar o tratamento com Leqvio. O seu médico irá considerar os potenciais benefícios do tratamento, comparativamente com os benefícios e riscos de amamentar o seu bebé.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é expectável que Leqvio afete a sua capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas.

### **Leqvio contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como é administrado Leqvio**

A dose recomendada de Leqvio é 284 mg, administrada através de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea). A dose seguinte é dada após 3 meses, seguida por doses adicionais a cada 6 meses.

Antes de lhe ser administrado Leqvio deve estar a fazer uma dieta para baixar os seus níveis de colesterol e é provável que esteja a tomar uma estatina. Deve manter a dieta para baixar o colesterol e continuar a tomar a estatina enquanto Leqvio lhe estiver a ser administrado.

Leqvio é para injeção sob a pele do abdómen; em alternativa, pode ser administrado na parte superior do braço ou na coxa. Leqvio vai ser-lhe administrado por um médico, farmacêutico ou enfermeiro (profissional de saúde).

### **Se lhe for administrado mais Leqvio do que deveria**

Este medicamento ser-lhe-á administrado por um médico, farmacêutico ou enfermeiro (profissional de saúde). No caso altamente improvável de receber uma administração excessiva (sobredosagem) o seu médico ou outro profissional de saúde irá examiná-lo quanto a efeitos indesejáveis.

### **Caso se tenha esquecido da sua administração de Leqvio**

Se faltar à sua consulta para a injeção de Leqvio, entre em contacto com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro assim que puder, para agendar a sua próxima injeção.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Reações no local da injeção, como por exemplo dor, vermelhidão ou erupções na pele.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento

## **5. Como conservar Leqvio**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Não congelar.

O médico, farmacêutico ou enfermeiro irá verificar este medicamento e irá eliminá-lo se contiver partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Leqvio**

- A substância ativa é o inclisiran. Cada seringa pré-cheia contém inclisiran sódico equivalente a 284 mg de inclisiran em 1,5 ml de solução. Cada ml contém inclisiran sódico equivalente a 189 mg de inclisiran.
- Os outros excipientes são água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (ver secção 2 “Leqvio contém sódio”) e ácido fosfórico concentrado.

### **Qual o aspeto de Leqvio e conteúdo da embalagem**

Leqvio é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido, e praticamente livre de partículas.

Cada embalagem contém uma seringa pré-cheia de utilização única.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**Fabricante**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Áustria

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberga  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

### **Leqvio 284 mg de solução injetável em seringa pré-cheia inclisiran**

Os profissionais de saúde devem consultar o Resumo das Características do Medicamento para obter informações completas acerca da prescrição.

#### **Indicação (ver secção 4.1 do RCM)**

Leqvio 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 C-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 (ver secção 4.2 do RCM)**

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

#### *Doses esquecidas*

Se uma dose planeada for esquecida durante menos de 3 meses, o inclisiran deve ser administrado e a administração deve continuar de acordo com o esquema posológico original do doente.

Se a dose planeada for esquecida durante mais de 3 meses, deve ser iniciado um novo ciclo de tratamento – o inclisiran deve ser administrado no início, novamente após 3 meses, seguido de uma vez a cada 6 meses.

#### *Transição do tratamento com anticorpos monoclonais inibidores da PCSK9*

O inclisiran pode ser administrado imediatamente após a última dose de um anticorpo monoclonal inibidor da PCSK9. Para manter a redução de C-LDL, recomenda-se que o inclisiran seja administrado dentro de 2 semanas após a última dose do anticorpo monoclonal inibidor da PCSK9.

#### *Populações especiais*

##### *Idosos (idade ≥65 anos)*

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos.

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A) ou moderado (Child-Pugh classe B). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C). Inclisiran deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático grave.

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, ou doentes com doença renal terminal. A experiência com inclisiran em doentes com insuficiência renal grave é limitada. O inclisiran deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Ver secção 4.4 do RCM para precauções a tomar em caso de hemodiálise.

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do inclisiran em crianças com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.



### **Modo de administração (ver secção 4.2 do RCM)**

Via subcutânea.

O inclisiran é administrado por injeção subcutânea no abdómen; em alternativa, pode ser administrado na parte superior do braço ou na coxa. Não devem ser administradas injeções em locais com doenças ou lesões cutâneas ativas, como queimaduras solares, erupções cutâneas, inflamação ou infeções cutâneas.

Cada dose de 284 mg é administrada usando uma única seringa pré-cheia. Cada seringa pré-cheia destina-se a uma única utilização.

O inclisiran destina-se a ser administrado por um profissional de saúde.

### **Contraindicações (ver secção 4.3 do RCM)**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

### **Advertências e precauções especiais de utilização (ver secção 4.4 do RCM)**

#### Hemodiálise

O efeito da hemodiálise na farmacocinética do inclisiran não foi estudado. Tendo em consideração que inclisiran é eliminado por via renal, a hemodiálise não deve ser realizada durante, pelo menos, 72 horas após a administração de inclisiran.

### **Precauções especiais de conservação (ver secção 6.4 do RCM)**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Não congelar.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Leqvio 284 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia com protetor de agulha  
inclisiran

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Leqvio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Leqvio
3. Como é administrado Leqvio
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Leqvio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Leqvio e para que é utilizado

##### O que é Leqvio e para que é utilizado

Leqvio contém a substância ativa inclisiran. O inclisiran diminui os níveis de colesterol-LDL (o “mau” colesterol) que, em níveis elevados, pode causar problemas de coração e circulação do sangue.

Inclisiran atua ao interferir com o RNA (material genético das células corporais) para limitar a produção de uma proteína chamada PCSK9. Esta proteína pode aumentar os níveis de colesterol-LDL, ao prevenir a sua produção pode diminuir os seus níveis de colesterol-LDL.

##### Para que é utilizado Leqvio

Leqvio é utilizado em adição à sua dieta para baixar o colesterol caso seja adulto com um nível alto de colesterol no sangue (hipercolesterolemia primária, incluindo familiar heterozigótica e não-familiar, ou dislipidemia mista).

Leqvio é administrado:

- juntamente com uma estatina (um medicamento utilizado para tratar o colesterol alto), algumas vezes em combinação com outro tratamento para baixar o colesterol, se a dose máxima de estatina não funcionar suficientemente bem, ou
- isolado ou com outros medicamentos para baixar o colesterol quando as estatinas não atuam bem ou não podem ser utilizadas.

## **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Leqvio**

### **Leqvio não lhe pode ser administrado**

- se tem alergia ao inclisiran ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Leqvio:

- se faz hemodiálise
- se tem de doença do fígado grave
- se tem doença dos rins grave

### **Crianças e adolescentes**

Não administre este medicamento a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, pois não existe experiência na utilização do medicamento neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Leqvio**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.

Deve ser evitada a utilização de Leqvio durante a gravidez.

Ainda não se sabe se Leqvio passa para o leite materno. O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve continuar a amamentar ou se deve começar o tratamento com Leqvio. O seu médico irá considerar os potenciais benefícios do tratamento, comparativamente com os benefícios e riscos de amamentar o seu bebé.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é expectável que Leqvio afete a sua capacidade de condução de veículos e utilização de máquinas.

### **Leqvio contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como é administrado Leqvio**

A dose recomendada de Leqvio é 284 mg, administrada através de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea). A dose seguinte é dada após 3 meses, seguida por doses adicionais a cada 6 meses.

Antes de lhe ser administrado Leqvio deve estar a fazer uma dieta para baixar os seus níveis de colesterol e é provável que esteja a tomar uma estatina. Deve manter a dieta para baixar o colesterol e continuar a tomar a estatina enquanto Leqvio lhe estiver a ser administrado.

Leqvio é para injeção sob a pele do abdómen; em alternativa, pode ser administrado na parte superior do braço ou na coxa. Leqvio vai ser-lhe administrado por um médico, farmacêutico ou enfermeiro (profissional de saúde).

### **Se lhe for administrado mais Leqvio do que deveria**

Este medicamento ser-lhe-á administrado por um médico, farmacêutico ou enfermeiro (profissional de saúde). No caso altamente improvável de receber uma administração excessiva (sobredosagem) o seu médico ou outro profissional de saúde irá examiná-lo quanto a efeitos indesejáveis.

### **Caso se tenha esquecido da sua administração de Leqvio**

Se faltar à sua consulta para a injeção de Leqvio, entre em contacto com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro assim que puder, para agendar a sua próxima injeção.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Reações no local da injeção, como por exemplo dor, vermelhidão ou erupções na pele.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento

## **5. Como conservar Leqvio**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Não congelar.

O médico, farmacêutico ou enfermeiro irá verificar este medicamento e irá eliminá-lo se contiver partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Leqvio**

- A substância ativa é o inclisiran. Cada seringa pré-cheia contém inclisiran sódico equivalente a 284 mg de inclisiran em 1,5 ml de solução. Cada ml contém inclisiran sódico equivalente a 189 mg de inclisiran.
- Os outros excipientes são água para preparações injetáveis, hidróxido de sódio (ver secção 2 “Leqvio contém sódio”) e ácido fosfórico concentrado.

### **Qual o aspeto de Leqvio e conteúdo da embalagem**

Leqvio é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido, e praticamente livre de partículas.

Cada embalagem contém uma seringa pré-cheia com protetor de agulha de utilização única.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**Fabricante**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Áustria

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberga  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

**Leqvio 284 mg de solução injetável em seringa pré-cheia**  
**Seringa pré-cheia com protetor de agulha**  
**inclisiran**

Os profissionais de saúde devem consultar o Resumo das Características do Medicamento para obter informações completas acerca da prescrição.

**Indicação (ver secção 4.1 do RCM)**

Leqvio 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 C-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 (ver secção 4.2 do RCM)**

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

*Doses esquecidas*

Se uma dose planeada for esquecida durante menos de 3 meses, o inclisiran deve ser administrado e a administração deve continuar de acordo com o esquema posológico original do doente.

Se a dose planeada for esquecida durante mais de 3 meses, deve ser iniciado um novo ciclo de tratamento – o inclisiran deve ser administrado no início, novamente após 3 meses, seguido de uma vez a cada 6 meses.

*Transição do tratamento com anticorpos monoclonais inibidores da PCSK9*

O inclisiran pode ser administrado imediatamente após a última dose de um anticorpo monoclonal inibidor da PCSK9. Para manter a redução de C-LDL, recomenda-se que o inclisiran seja administrado dentro de 2 semanas após a última dose do anticorpo monoclonal inibidor da PCSK9.

*Populações especiais*

*Idosos (idade ≥65 anos)*

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos.

*Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A) ou moderado (Child-Pugh classe B). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C). Inclisiran deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático grave.

*Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, ou doentes com doença renal terminal. A experiência com inclisiran em doentes com insuficiência renal grave é limitada. O inclisiran deve ser utilizado com precaução nestes doentes. Ver secção 4.4 do RCM para precauções a tomar em caso de hemodiálise.

*População pediátrica*

A segurança e eficácia do inclisiran em crianças com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## **Modo de administração (ver secção 4.2 do RCM)**

Via subcutânea.

O inclisiran é administrado por injeção subcutânea no abdómen; em alternativa, pode ser administrado na parte superior do braço ou na coxa. Não devem ser administradas injeções em locais com doenças ou lesões cutâneas ativas, como queimaduras solares, erupções cutâneas, inflamação ou infeções cutâneas.

Cada dose de 284 mg é administrada usando uma única seringa pré-cheia. Cada seringa pré-cheia destina-se a uma única utilização.

O inclisiran destina-se a ser administrado por um profissional de saúde.

## **Contraindicações (ver secção 4.3 do RCM)**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

## **Advertências e precauções especiais de utilização (ver secção 4.4 do RCM)**

### Hemodiálise

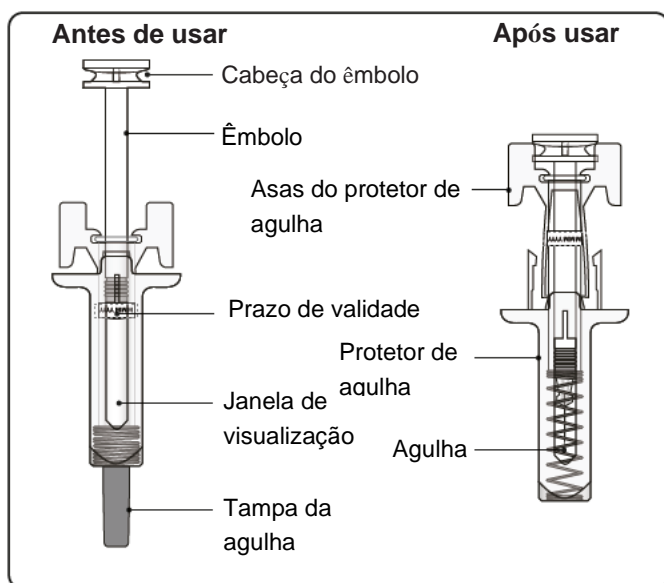
O efeito da hemodiálise na farmacocinética do inclisiran não foi estudado. Tendo em consideração que inclisiran é eliminado por via renal, a hemodiálise não deve ser realizada durante, pelo menos, 72 horas após a administração de inclisiran.

## **Precauções especiais de conservação (ver secção 6.4 do RCM)**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Não congelar.

### **Instruções de utilização de Leqvio seringa pré-cheia com protetor de agulha**

Esta secção inclui informação sobre como administrar Leqvio.





## Informação importante que deve saber antes de administrar Leqvio

- **Não** utilize a seringa pré-cheia se algum dos selos na embalagem exterior ou no tabuleiro de plástico estiverem quebrados.
- **Não** retire a tampa da agulha até estar pronto para fazer a injeção.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se esta tiver caído numa superfície dura ou se tiver caído após ter removido a tampa da agulha.
- **Não** tente reutilizar ou separar a seringa pré-cheia.
- A seringa pré-cheia tem um protetor de agulha que será ativado para cobrir a agulha após terminar a injeção. A proteção da agulha ajudará a prevenir lesões provocadas pela agulha a qualquer pessoa que manuseie a seringa pré-cheia depois da injeção.

### Passo 1. Inspeccionar a seringa pré-cheia

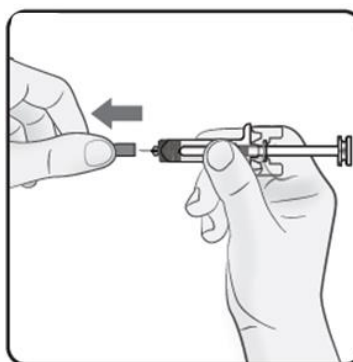
Poderá observar bolhas de ar no líquido, o que é normal. **Não tente** retirar o ar.

- **Não utilize** a seringa pré-cheia se esta parecer danificada ou se alguma quantidade de solução tiver vertido para fora da seringa pré-cheia.

### Passo 2. Retirar a tampa da agulha

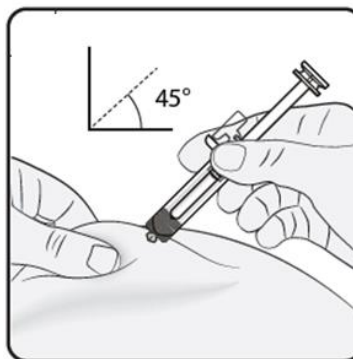
Puxe firmemente, na horizontal, para retirar a tampa da agulha da seringa pré-cheia. Poderá observar uma gota de líquido no final da agulha. Isto é normal.

**Não** volte a colocar a tampa da agulha. Deite-a fora.



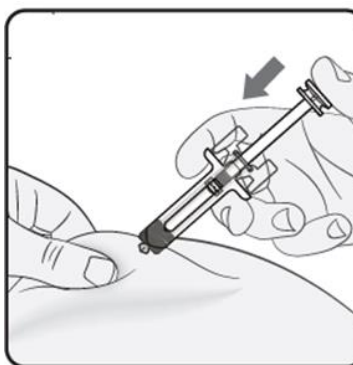
### Passo 3. Inserir a agulha

Aperte suavemente a pele no local da injeção e mantenha-a apertada durante a injeção. Com a outra mão, insira a agulha na pele num ângulo de aproximadamente 45 graus, conforme demonstrado.



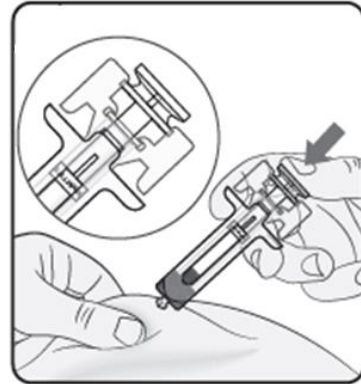
### Passo 4. Iniciar a injeção

Continue a apertar a pele. Pressione lentamente o êmbolo até ao final. Isto irá assegurar que é injetada a totalidade da dose.

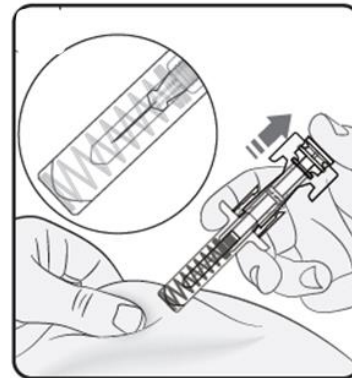


**Passo 5. Completar a injeção**

Confirme que a cabeça do êmbolo está entre as abas de proteção da agulha, conforme demonstrado. Isto irá assegurar que a proteção da agulha foi ativada e que irá cobrir a agulha após finalizar a injeção.

**Passo 6. Libertar o êmbolo**

Mantendo a seringa pré-cheia no local da injeção, liberte lentamente o êmbolo até que a agulha fique coberta pelo protetor da agulha. Retire a seringa pré-cheia do local de injeção.

**Passo 7. Eliminar a seringa pré-cheia**

Elimine a seringa pré-cheia de acordo com os requisitos locais.