

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Givlaari 189 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene givosiran sodico equivalente a 189 mg di givosiran.

Ogni flaconcino contiene 189 mg di givosiran.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione trasparente, da incolore a gialla (pH: circa 7,0; osmolalità: 275 – 295 mOsm/kg).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Givlaari è indicato per il trattamento della porfiria epatica acuta (*Acute hepatic porphyria, AHP*) negli adulti e negli adolescenti di età pari e superiore a 12 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Iniziare la terapia sotto la supervisione di un professionista sanitario con esperienza nel trattamento della porfiria.

Posologia

La dose raccomandata di Givlaari è di 2,5 mg/kg una volta al mese, somministrata per iniezione sottocutanea. Il dosaggio si basa sul peso corporeo effettivo.

La dose (in mg) e il volume (in mL) per il paziente devono essere calcolati come segue:

Peso corporeo del paziente (kg) × dose (2,5 mg/kg) = quantità totale (mg) di medicinale da somministrare.

La quantità totale (mg) divisa per la concentrazione del flaconcino (189 mg/mL) = volume totale di medicinale (mL) da iniettare.

Dose dimenticata

Se viene dimenticata una dose, il trattamento deve essere somministrato il prima possibile. La somministrazione deve essere ripresa a intervalli mensili dopo la somministrazione della dose dimenticata.

Modifica della dose per reazioni avverse

Nei pazienti con aumenti clinicamente significativi dei livelli delle transaminasi, per i quali è stata interrotta la somministrazione della dose con conseguente miglioramento del livello delle transaminasi, si potrebbe considerare di riprendere la dose a 1,25 mg/kg una volta al mese (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età >65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve [(bilirubina $\leq 1 \times$ limite superiore di normalità (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST) $>1 \times$ ULN o bilirubina da $> 1 \times$ ULN a $1,5 \times$ ULN)]. Givlaari non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa [velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da ≥ 15 a <90 mL/min/1,73 m²]. Givlaari non è stato studiato in pazienti con malattia renale allo stadio terminale o in pazienti in dialisi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età da ≥ 12 a < 18 anni (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di Givlaari nei bambini di età <12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso sottocutaneo.

Questo medicinale è fornito come soluzione pronta per l'uso in un flaconcino monouso.

- Il volume richiesto di Givlaari deve essere calcolato in base alla dose raccomandata in relazione al peso corporeo.
- Il volume massimo accettabile per una singola iniezione è di 1,5 mL. Se la dose è maggiore di 1 mL, saranno necessari più flaconcini.
- Le dosi che richiedono più di 1,5 mL devono essere somministrate come più iniezioni (dose mensile totale divisa equamente tra le siringhe in modo che ogni siringa contenga circa lo stesso volume), per ridurre il possibile disagio nella sede di iniezione dovuto al volume dell'iniezione.
- Questo medicinale deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome; i siti d'iniezione alternativi includono la coscia e la parte superiore del braccio.
- Si raccomanda di alternare le sedi di iniezione per le successive iniezioni o dosi.
- Questo medicinale non deve essere somministrato nel tessuto cicatriziale o in aree arrossate, infiammate o gonfie.

Per istruzioni dettagliate, consultare le istruzioni per l'uso destinate esclusivamente agli operatori sanitari, fornite con il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità severa (per esempio, anafilassi) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con sottotipi di AHP diversi da porfiria acuta intermittente (AIP)

I dati sull'efficacia e sulla sicurezza in pazienti con sottotipi di AHP diversi da AIP (*Acute intermittent porphyria*) (coproporfiria ereditaria -HCP, porfiria variegata -VP, porfiria da deficit di ALA deidratasi

- ADP) sono limitati (vedere paragrafo 5.1). Ciò deve essere preso in considerazione quando si valuta il rapporto beneficio/rischio individuale nei pazienti con questi rari sottotipi di AHP.

Reazione anafilattica

Negli studi clinici si è verificata anafilassi in un paziente con storia di asma allergica e atopia (vedere paragrafo 4.8). I segni e i sintomi dell'anafilassi devono essere monitorati. In caso di anafilassi, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di questo medicinale e devono essere messi in atto trattamenti medici appropriati.

Aumento delle transaminasi

Sono stati osservati aumenti delle transaminasi in pazienti trattati con givosiran. Gli aumenti delle transaminasi si sono verificati principalmente da 3 a 5 mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare il trattamento si devono eseguire test della funzionalità epatica. Questi test devono essere ripetuti mensilmente durante i primi 6 mesi di trattamento e in seguito come indicato clinicamente. In caso di aumenti delle transaminasi significativi dal punto di vista clinico, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento. In caso di successivo miglioramento dei livelli delle transaminasi, dopo l'interruzione potrebbe essere presa in considerazione la ripresa del trattamento a una dose di 1,25 mg/kg (vedere paragrafo 4.2). I dati sull'efficacia e sulla sicurezza della dose più bassa sono limitati, soprattutto in pazienti che hanno manifestato in precedenza aumenti delle transaminasi. Non sono disponibili dati sull'aumento sequenziale della dose da 1,25 mg/kg a 2,5 mg/kg dopo l'interruzione della dose a causa di livelli elevati delle transaminasi (vedere paragrafo 4.8).

Omocisteina ematica aumentata

I livelli di omocisteina ematica possono essere aumentati nei pazienti con AHP, carenza vitaminica o malattia renale cronica. Durante il trattamento con givosiran sono stati osservati incrementi dei livelli di omocisteina ematica, rispetto ai livelli precedenti al trattamento (vedere paragrafo 4.8). La rilevanza clinica degli incrementi dell'omocisteina ematica durante il trattamento con givosiran non è nota. Tuttavia, incrementi dell'omocisteina sono stati precedentemente associati a un aumento del rischio di eventi tromboembolici.

Si raccomanda di misurare i livelli di omocisteina ematica prima dell'inizio del trattamento e di monitorarne le variazioni durante la terapia con givosiran. Nei pazienti con livelli di omocisteina elevati può essere presa in considerazione una terapia per ridurre i livelli di omocisteina.

Effetti sulla funzionalità renale

Durante il trattamento con givosiran sono stati riportati casi di aumento dei livelli sierici di creatinina e riduzione di eGFR (vedere paragrafo 4.8). In uno studio controllato con placebo, l'aumento mediano della creatinina è stato di 6,5 µmol/L (0,07 mg/dL) al mese 3 e la condizione si è risolta o stabilizzata entro il mese 6, continuando il trattamento mensile con 2,5 mg/kg di givosiran.

In alcuni pazienti con malattia renale preesistente si è osservata una progressione della compromissione renale. In tali casi si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità renale durante il trattamento.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco, givosiran ha determinato una riduzione da debole a moderata dell'attività di alcuni enzimi epatici di CYP450, aumentando di conseguenza le esposizioni plasmatiche:

- CYP1A2: aumento di 1,3-volte della C_{max} e di 3,1-volte dell' $AUC_{0-\infty}$ di caffeina
- CYP2D6: aumento di 2,0-volte della C_{max} e di 2,4-volte dell' $AUC_{0-\infty}$ di destrometorfano
- CYP2C19: aumento di 1,1-volte della C_{max} e di 1,6-volte dell' $AUC_{0-\infty}$ di omeprazolo
- CYP3A4: aumento di 1,2-volte della C_{max} e di 1,5-volte dell' $AUC_{0-\infty}$ di midazolam
- CYP2C9: nessun effetto sull'esposizione di losartan

Si raccomanda di prestare attenzione in caso di assunzione di medicinali che sono substrati di CYP1A2 o CYP2D6 durante il trattamento con Givlaari, perché questo medicinale può aumentare o prolungare il loro effetto terapeutico o alterare i loro profili di eventi avversi. Valutare la possibilità di ridurre la dose dei substrati di CYP1A2 o CYP2D6 in base alle informazioni approvate del prodotto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di givosiran in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). L'uso di questo medicinale può essere preso in considerazione durante la gravidanza valutando il beneficio clinico atteso per la donna e i possibili rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se givosiran/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di givosiran/metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Givlaari tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

I dati sugli effetti di givosiran sulla fertilità negli esseri umani non esistono. In studi sugli animali non è stato riscontrato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Givlaari non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente e che sono state segnalate in pazienti trattati con givosiran sono reazioni in sede di iniezione (ISR) (36%), nausea (32,4%) e stanchezza (22,5%). Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state livelli elevati delle transaminasi (0,9%) e reazione anafilattica (0,9%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono presentate sulla base dei termini della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (Systems Organ Class, SOC) in base alla frequenza. All'interno di ciascun gruppo

di frequenze, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. La frequenza delle reazioni avverse è espressa in base alle seguenti categorie:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune
	Reazione anafilattica	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune
	Pancreatite	Comune
Patologie epatobiliari	Aumento delle transaminasi	Molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^a	Molto comune
Patologie renali e urinarie	Velocità di filtrazione glomerulare (GFR) ridotta ^b	Molto comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione	Molto comune
	Stanchezza	Molto comune
Esami diagnostici	Omocisteina ematica aumentata ^c	Comune

^a Include prurito, eczema, eritema, eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa, orticaria.

^b Include creatinina ematica aumentata, GFR ridotta, malattia renale cronica (velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ridotta), compromissione renale.

^c Include omocisteina ematica anormale, iperomocisteinemia, omocisteina ematica aumentata.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Test di funzionalità epatica

Nello studio controllato con placebo 7 pazienti (14,6%) trattati con givosiran e un paziente (2,2%) trattato con placebo hanno manifestato un aumento dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT) pari a più di 3 volte l'ULN. In 5 pazienti trattati con givosiran l'aumento dei livelli delle transaminasi si è risolto continuando la somministrazione a 2,5 mg/kg. Secondo il protocollo, un paziente (affetto da porfiria variegata) con livelli di ALT pari a più di 8 volte l'ULN ha interrotto il trattamento e un paziente con livelli di ALT pari a più di 5 volte l'ULN ha sospeso il trattamento e ripreso la somministrazione a 1,25 mg/kg. Gli aumenti di ALT in entrambi i pazienti si sono risolti.

Reazioni in sede di iniezione

In studi clinici controllati con placebo e in aperto sono state segnalate reazioni in sede di iniezione nel 36% dei pazienti, che generalmente sono state di severità lieve o moderata, per la maggior parte transitorie e si sono risolte senza trattamento. I sintomi segnalati più comunemente sono stati eritema, dolore e prurito. Le reazioni in sede di iniezione si sono verificate nel 7,8% delle iniezioni e non hanno provocato l'interruzione del trattamento. Tre pazienti (2,7%) hanno manifestato una singola ricorrenza transitoria dell'eritema in una precedente sede di iniezione con la somministrazione della dose successiva.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per qualsiasi segno o sintomo di reazioni avverse e di iniziare un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati per il tratto digerente e il metabolismo, codice ATC: A16AX16

Meccanismo d'azione

Givosiran è un acido ribonucleico interferente breve a doppio filamento (siRNA) che provoca la degradazione dell'acido ribonucleico messaggero (mRNA) dell'acido aminolevulinico sintasi 1 (*ALASI*) negli epatociti mediante interferenza con l'RNA, causando una riduzione dell'mRNA di *ALASI* epatico indotto verso livelli normali. Ciò porta a livelli più bassi dei prodotti intermedi neurotossici circolanti [acido aminolevulinico (ALA) e porfobilinogeno (PBG)], che rappresentano le principali cause di attacchi e altre manifestazioni dell'AHP.

Effetti farmacodinamici

Nello studio controllato con placebo (ENVISION) in pazienti con AHP che ricevevano givosiran 2,5 mg/kg una volta al mese, 14 giorni dopo la prima dose si sono osservate riduzioni mediane rispetto al basale di ALA e PBG urinari rispettivamente dell'83,7% e del 75,1%. Le riduzioni massime dei livelli di ALA e PBG sono state raggiunte circa al mese 3 con riduzioni mediane rispetto al basale del 93,8% per ALA e del 94,5% per PBG, e si sono mantenute tali con la ripetizione della somministrazione una volta al mese.

I dati osservati e i dati di modelling mostrano che la somministrazione una volta al mese di 2,5 mg/kg di givosiran ha portato a una maggior riduzione e a una minor fluttuazione dei livelli di ALA rispetto alle dosi inferiori a 2,5 mg/kg o alla somministrazione una volta ogni 3 mesi.

Immunogenicità

In studi controllati con placebo e in aperto, durante il trattamento con givosiran 1 paziente su 111 con AHP (0,9%) ha sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA) emergenti dal trattamento. I titoli di ADA erano bassi e transitori senza evidenza di un effetto sui profili di efficacia clinica, sicurezza, farmacocinetica o farmacodinamica del medicinale.

Efficacia clinica

L'efficacia di givosiran è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multinazionale (ENVISION).

ENVISION

Un totale di 94 pazienti con AHP [89 pazienti con porfiria acuta intermittente (AIP), 2 pazienti con porfiria variegata (VP), 1 paziente con coproporfiria ereditaria (HCP) e 2 pazienti con nessuna mutazione identificata in un gene correlato alla porfiria] sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 a ricevere iniezioni sottocutanee una volta al mese di givosiran 2,5 mg/kg o placebo durante il periodo in doppio cieco della durata di 6 mesi. I pazienti randomizzati a givosiran includevano 46 pazienti con AIP, 1 paziente con VP e 1 paziente con HCP. In questo studio i criteri di inclusione comprendevano un minimo di 2 attacchi di porfiria che richiedevano ricovero ospedaliero, visita medica urgente o somministrazione endovenosa di emina a domicilio nei 6 mesi precedenti la partecipazione allo studio.

Durante lo studio era consentito l'uso di emina per il trattamento degli attacchi acuti di porfiria. L'età mediana dei pazienti nello studio ENVISION era di 37,5 anni (intervallo 19 – 65 anni); l'89,4% dei pazienti era di sesso femminile e il 77,7% era caucasico. I bracci di trattamento erano bilanciati per la frequenza storica annualizzata di attacchi di porfiria (frequenza mediana globale al basale di 8 all'anno), la profilassi pregressa con emina, l'uso di medicinali oppiacei e le misure dei sintomi cronici riferiti dal paziente tra gli attacchi.

La misura principale di efficacia era la frequenza annualizzata di attacchi (*annualised attack rate*, AAR) degli attacchi compositi di porfiria durante il periodo in doppio cieco di 6 mesi ed era formata da tre componenti: attacchi che richiedono ricovero ospedaliero, visita medica urgente o somministrazione endovenosa di emina a domicilio. La misura composita di efficacia è stata valutata come endpoint primario in pazienti con AIP e come endpoint secondario nella popolazione globale di pazienti con AHP. Il trattamento con questo medicinale ha portato a una significativa riduzione dell'AAR degli attacchi compositi di porfiria del 74% in pazienti con AIP rispetto al placebo (Tabella 2). Nei pazienti con AHP si sono osservati risultati comparabili con una riduzione del 73%. Risultati coerenti si sono osservati per ciascuno dei 3 componenti dell'endpoint di attacchi compositi di porfiria.

I risultati osservati durante 6 mesi si sono mantenuti fino al mese 12, con una AAR mediana (Q1, Q3) di 0,0 (0,0; 3,5) osservata per pazienti che hanno continuato la somministrazione del medicinale durante il periodo di estensione in aperto.

Givosiran ha ridotto gli attacchi di porfiria rispetto al placebo in pazienti con AHP in tutti i tre sottogruppi prespecificati, inclusi età, sesso, razza, regione geografica, indice di massa corporea (IMC) al basale, uso profilattico pregresso di emina, frequenza storica di attacchi, uso cronico pregresso di oppiacei in assenza di attacchi e presenza di sintomi cronici pregressi in assenza di attacchi.

Nei pazienti con AIP sono stati studiati ulteriori endpoint di efficacia clinica, che sono stati riepilogati nella Tabella 2.

Tabella 2: Risultati di efficacia clinica in pazienti con AIP durante il periodo in doppio cieco della durata di 6 mesi dello studio ENVISION

Endpoint	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)
Frequenza annualizzata di attacchi per gli attacchi composti di porfiria^a		
AAR media (IC al 95%) ^b	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
Rapporto frequenze (IC al 95%) ^b (givosiran/placebo)	0,26 (0,16; 0,41)	
<i>P</i> -value	<0,001	
AAR mediana, (Q1, Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Numero di pazienti con 0 attacchi (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Giorni annualizzati di uso di emina		
Media (IC al 95%) ^b	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Rapporto (IC al 95%) ^b (givosiran/placebo)	0,23 (0,11; 0,45)	
<i>P</i> -value ^b	<0,001	
Punteggio del dolore peggiore giornaliero^c		
Basale, mediana (Q1, Q3)	3,3 (1,9; 5,6)	2,2 (1,2; 4,5)
Mediana della differenza dei trattamenti (95%) (givosiran-placebo)	-10,1 (-22,8; 0,9)	
<i>P</i> -value	<0,05	
PCS di SF-12^d		
Basale, mediana (DS)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Cambiamento rispetto al basale al mese 6, LS medio (IC al 95%)	1,4 (-1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
Differenza media di LS (IC al 95%) (givosiran-placebo)	3,9 (0,6; 7,3)	
<i>P</i> -value nominale	<0,05	

AAR, frequenza annualizzata di attacchi; AIP, porfiria acuta intermittente; IC, intervallo di confidenza; Q1, quartile 1; Q3, quartile 3; LS, minimi quadrati; PCS, riepilogo componenti fisiche; SF-12, breve questionario sulla salute a 12 voci

^a Gli attacchi composti di porfiria comprendono tre componenti: attacchi che richiedono ricovero ospedaliero, visita medica urgente o somministrazione endovenosa di emina a domicilio.

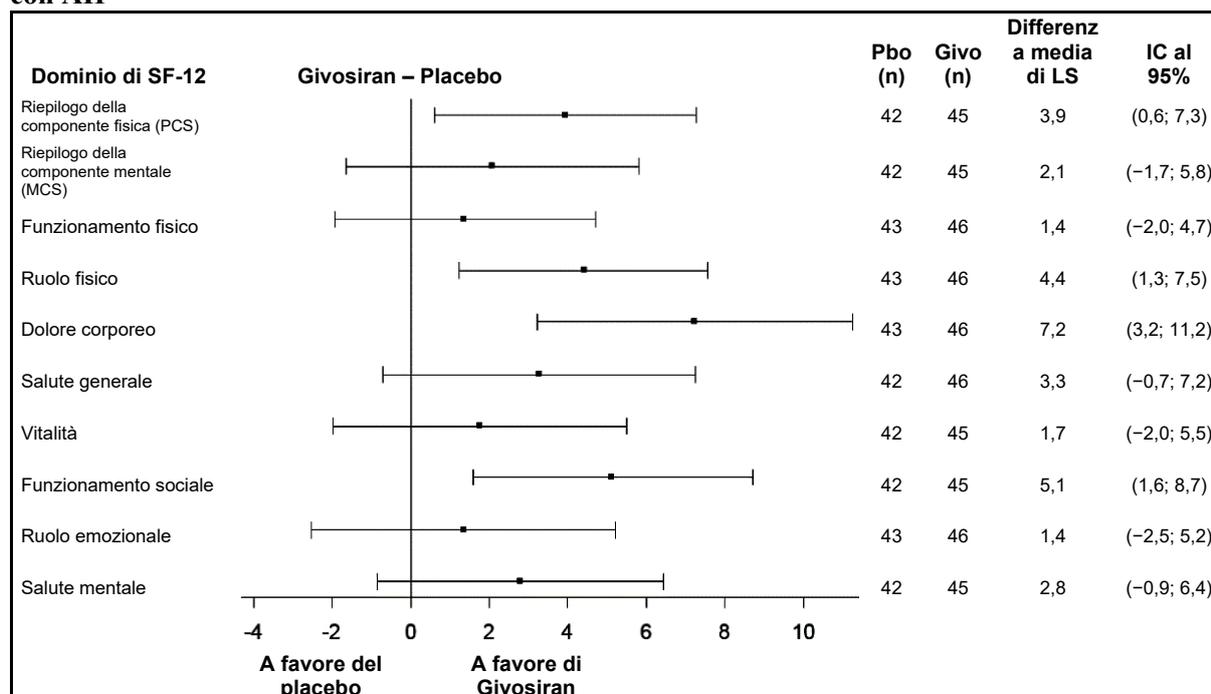
^b Basato sul modello di regressione binomiale negativo. Un rapporto di frequenze <1 rappresenta un esito favorevole per givosiran.

^c I pazienti hanno fornito un'autovalutazione giornaliera del proprio dolore peggiore in base a una scala di classificazione numerica (NRS) da 0 a 10. Un punteggio più basso indica meno sintomi. La mediana della differenza dei trattamenti e l'IC sono stati stimati con il metodo Hodges-Lehmann; il *p*-value è stato basato sul Wilcoxon rank sum test, eseguito successivamente, dopo che i dati avevano mostrato una deviazione significativa dalla distribuzione normale.

^d Un punteggio più alto indica una miglior qualità della vita in termini di salute, analizzata usando il metodo del modello a effetto misto con misure ripetute (MMRM). L'endpoint non è stato testato formalmente per la significatività statistica; è stato riportato un *p*-value nominale.

Oltre al maggior miglioramento rispetto al basale del punteggio PCS di SF-12 rispetto ai pazienti trattati con placebo al mese 6, si è osservata anche un'evidenza costante di effetto a favore di questo medicinale per il dolore corporeo, il ruolo fisico e i domini funzionali sociali ma non per la salute generale, il funzionamento fisico, il ruolo emotivo, la vitalità e i domini di salute mentale (Figura 1).

Figura 1: Cambiamento al mese 6 rispetto al basale nei punteggi dei domini di SF-12 in pazienti con AIP



AIP, porfiria acuta intermittente; IC, intervallo di confidenza; Givo, givosiran; Pbo, placebo; LS, minimi quadrati; MCS, riepilogo della componente mentale; PCS, riepilogo della componente fisica; SF-12, breve questionario sulla salute a 12 voci, versione 2.

In una valutazione globale dei pazienti (*Patient Global Impression of Change* – PGIC) una percentuale più ampia di pazienti con AIP trattati con givosiran (61,1%) rispetto a quella trattata con placebo (20%) ha classificato il proprio stato generale come “migliorato moltissimo” o “molto migliorato” dall’inizio dello studio.

Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con questo medicinale in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell’AHP (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea, givosiran viene assorbito rapidamente con un tempo alla concentrazione plasmatica massima (t_{max}) da 0,5 a 2 ore. Alla dose di 2,5 mg/kg una volta al mese le concentrazioni plasmatiche di picco allo steady state di givosiran (C_{max}) e l’area sotto la curva dal momento della somministrazione fino a 24 ore dopo la somministrazione (AUC_{24}) erano rispettivamente di 321 ± 163 ng/mL e $4\,130 \pm 1\,780$ ng h/mL, mentre i valori corrispondenti per il metabolita attivo erano rispettivamente di $123 \pm 79,0$ ng/mL e $1\,930 \pm 1\,210$ ng h/mL.

Distribuzione

Più del 90% di givosiran è legato alle proteine plasmatiche nell’intervallo di concentrazioni osservate nell’uomo con la dose di 2,5 mg/kg una volta al mese. La stima di popolazione per il volume di distribuzione apparente allo steady state (V_d/F) per givosiran e il metabolita attivo era di 10,4 L. Dopo la dose sottocutanea, givosiran e il suo metabolita attivo sono presenti principalmente nel fegato.

Biotrasformazione

Givosiran è metabolizzato dalle nucleasi in oligonucleotidi di minor lunghezza. Il metabolita attivo AS(N-1)3' givosiran (con potenza equivalente a givosiran) si è dimostrato il principale metabolita plasmatico con un'esposizione del 45% (AUC_{0-24}) rispetto a givosiran alla dose di 2,5 mg/kg una volta al mese. Studi *in vitro* indicano che givosiran non viene metabolizzato dagli enzimi del CYP450.

Eliminazione

Givosiran e il suo metabolita attivo sono eliminati dal plasma principalmente con il metabolismo con un'emivita terminale stimata di circa 5 ore. La stima di popolazione per la clearance plasmatica apparente era di 36,6 L/h per givosiran e di 23,4 L/h per AS(N-1)3' givosiran. Dopo la somministrazione sottocutanea, fino al 14% e al 13% della dose di givosiran somministrata è stato recuperato nell'urina, rispettivamente sotto forma di givosiran e del suo metabolita attivo, in un periodo di 24 ore. La clearance renale variava da 1,22 a 9,19 L/h per givosiran e da 1,40 a 12,34 L/h per il metabolita attivo.

Linearità/Non linearità

Givosiran e il suo metabolita attivo hanno mostrato una farmacocinetica lineare nel plasma per l'intervallo di dose da 0,35 a 2,5 mg/kg. A dosi superiori a 2,5 mg/kg, l'esposizione plasmatica è cresciuta leggermente di più rispetto a una crescita proporzionale alla dose. Givosiran ha mostrato una farmacocinetica tempo-indipendente con somministrazione cronica al regime di dose raccomandata di 2,5 mg/kg una volta al mese. Non si è osservato accumulo plasmatico di givosiran o del metabolita attivo dopo ripetuti dosaggi una volta al mese.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Le concentrazioni plasmatiche di givosiran non riflettono l'estensione o la durata dell'attività farmacodinamica. Poiché givosiran è una terapia mirata al fegato, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono rapidamente a causa della captazione da parte del fegato. Nel fegato, givosiran mostra una lunga emivita che porta a una durata prolungata dell'effetto farmacodinamico mantenuto per l'intervallo di somministrazione mensile.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono stati condotti studi in pazienti di età > 65 anni. L'età non era una covariata significativa nell'analisi farmacocinetica di givosiran.

Genere ed etnia

In studi clinici non si è osservata alcuna differenza nella farmacocinetica e nella farmacodinamica di givosiran in base al genere o all'etnia.

Compromissione epatica

Pazienti adulti con compromissione epatica lieve (bilirubina $\leq 1 \times$ ULN e AST $> 1 \times$ ULN o bilirubina da $> 1 \times$ ULN a $1,5 \times$ ULN) hanno presentato un'esposizione plasmatica di givosiran e del suo metabolita attivo comparabile a quella di pazienti con funzionalità epatica nella norma, oltre a una farmacodinamica simile (riduzione percentuale di ALA e PBG urinari). Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

Pazienti adulti con compromissione renale lieve (eGFR da ≥ 60 a < 90 mL/min/1,73 m²), moderata (eGFR da ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m²) o severa (eGFR da ≥ 15 a < 30 mL/min/1,73 m²) hanno presentato un'esposizione plasmatica di givosiran e del suo metabolita attivo comparabile a quella di pazienti con funzionalità renale nella norma (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²), oltre a una

farmacodinamica simile (riduzione percentuale di ALA e PBG urinari). Non sono stati condotti studi in pazienti con malattia renale allo stadio terminale o in pazienti in dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

I dati disponibili suggeriscono che il peso corporeo, al contrario dell'età, era una covariata significativa nell'analisi farmacocinetica di givosiran. Alla dose di 2,5 mg/kg, per gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni si prevede un'esposizione simile a quella degli adulti con lo stesso peso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. In studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti e scimmie, è emerso che il ratto è la specie più sensibile agli effetti correlati a givosiran e che il fegato è il principale organo bersaglio di tossicità sia nei ratti sia nelle scimmie. Nei ratti e nelle scimmie non è stato riscontrato alcun esito negativo associato alla somministrazione cronica settimanale di givosiran a dosi che raggiungevano esposizioni maggiori rispettivamente di 3,5 volte e di 26,3 volte quelle raggiunte in pazienti che ricevevano la dose raccomandata massima per l'uomo.

Genotossicità/carcinogenicità

Givosiran non ha mostrato un potenziale genotossico *in vitro* e *in vivo*.

Sono stati condotti studi di carcinogenicità in topi Tg-rasH2 e ratti Sprague Dawley. La valutazione di givosiran in uno studio di carcinogenicità di 26 settimane in topi Tg-rasH2 non ha mostrato evidenze di carcinogenicità a dosi fino a 1 500 mg/kg/mese. Lo studio di carcinogenicità della durata di 2 anni condotto sui ratti ha prodotto effetti neoplastici limitati a un aumento dell'incidenza di adenomi epatocellulari negli esemplari maschi alla dose di 100 mg/kg/mese (42 volte i livelli di esposizione plasmatica raggiunti alla dose umana massima raccomandata (*maximum recommended human dose*, MRHD), basata sulla AUC). Inoltre, negli esemplari femmine sono state osservate lesioni neoplastiche proliferative nel fegato a dosi di 50 mg/kg/mese (15 volte i livelli di esposizione plasmatica ottenuti alla MRHD, basata sulla AUC). L'importanza di questi risultati per la popolazione target è sconosciuta.

Tossicità della riproduzione

Sono stati condotti studi di sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli durante l'organogenesi. Givosiran ha mostrato una marcata tossicità materna nei conigli (inclusa perdita del peso corporeo medio materno) con un conseguente aumento di perdite post-impianto a causa di maggiori riassorbimenti precoci e una bassa incidenza di variazioni scheletriche. Questi risultati sono considerati un effetto indiretto e secondario alla tossicità materna. Non si sono osservati effetti avversi sullo sviluppo in ratti che ricevevano la dose con tossicità materna pari a circa 9 volte la dose massima normalizzata raccomandata per l'uomo.

In uno studio sullo sviluppo post natale nei ratti, non si è osservato alcun effetto sulla crescita e sullo sviluppo della progenie.

Non si sono osservati effetti avversi sulla fertilità di ratti femmine e maschi ai quali era stato somministrato givosiran.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossido di sodio (aggiustamento del pH)
Acido fosforico (aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Una volta aperto il flaconcino, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro con tappo in gomma rivestito in fluoropolimero e sigillatura a strappo in alluminio. Ciascun flaconcino contiene 1 mL di soluzione iniettabile.

Confezione da un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1428/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 marzo 2020
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Givlaari 189 mg/mL soluzione iniettabile
givosiran

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene givosiran sodico equivalente a 189 mg di givosiran in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Idrossido di sodio
Acido fosforico
Acqua per preparazioni iniettabili
Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
189 mg/1 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1428/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Givlaari

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Givlaari 189 mg/mL soluzione iniettabile
givosiran
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

189 mg/1 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Givlaari 189 mg/mL soluzione iniettabile givosiran

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Givlaari e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Givlaari
3. Come viene somministrato Givlaari
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Givlaari
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Givlaari e a cosa serve

Cos'è Givlaari

Givlaari contiene il principio attivo givosiran.

A cosa serve Givlaari

Givlaari è utilizzato per il trattamento della porfiria epatica acuta in adulti e adolescenti di età pari e superiore a 12 anni.

Cos'è la porfiria epatica acuta

La porfiria epatica acuta è una malattia rara che si trasmette all'interno delle famiglie. È causata da un difetto in una delle proteine che formano una molecola nel fegato, chiamata eme. Poiché vi è un problema in una delle proteine necessarie per formare l'eme, si crea un accumulo di alcune sostanze utilizzate per produrre l'eme, ossia l'acido aminolevulinico (ALA) e il porfobilinogeno (PBG). Una quantità eccessiva di ALA e PBG può danneggiare i nervi e causare gravi attacchi dolorosi, nausea, debolezza muscolare e alterazioni dell'attività mentale. Alcune persone affette da porfiria epatica acuta possono anche presentare sintomi quali dolore e nausea tra gli attacchi. Le complicanze a lungo termine che possono essere osservate in persone con porfiria epatica acuta includono pressione arteriosa alta, malattia cronica dei reni e del fegato.

Come agisce Givlaari

Questo medicinale agisce diminuendo la quantità di un enzima chiamato ALAS1 che controlla le quantità di ALA e PBG prodotte dal fegato. Riducendo il livello di ALAS1, il fegato produce meno ALA e PBG. Questo meccanismo può aiutare a ridurre gli effetti di questa malattia.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Givlaari

Non usi Givlaari

- se ha avuto una grave reazione allergica a givosiran o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Givlaari.

Reazione allergica grave

- Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta segni di una grave reazione allergica. I segni sono elencati al paragrafo 4 "Effetti indesiderati gravi".
- Se dovesse manifestare una reazione allergica grave, il medico o l'infermiere interromperanno immediatamente l'uso del medicinale e potrebbe dover prendere altri medicinali per controllare i sintomi.

Disturbi al fegato

L'uso di questo medicinale può influire sul fegato. Sarà sottoposto ad analisi del sangue per controllare la funzionalità del fegato prima di iniziare il trattamento con Givlaari e periodicamente durante il trattamento. Qualora le analisi del sangue mostrino risultati anomali, il medico o l'infermiere decideranno se sospendere o interrompere definitivamente il trattamento. In alcuni pazienti trattati con questo medicinale sono stati osservati risultati anomali, principalmente dopo 3–5 mesi dall'inizio del trattamento.

Disturbi ai reni

L'uso di questo medicinale può influire sui reni, soprattutto se le sono già stati diagnosticati disturbi renali. Durante l'uso di questo medicinale il medico controllerà come funzionano i suoi reni, soprattutto se presenta già disturbi ai reni.

Esami per i livelli di omocisteina

Durante l'assunzione di questo medicinale, gli esami del sangue possono mostrare un aumento dell'omocisteina, un tipo di amminoacido, rispetto ai livelli precedenti all'inizio del trattamento. Il medico controllerà i livelli di omocisteina nel sangue prima e durante il trattamento, Se i suoi livelli di omocisteina sono elevati, il medico può prescrivere una terapia per ridurre i livelli di omocisteina.

Bambini

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 12 anni, perché non esiste alcuna esperienza sull'uso del medicinale in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Givlaari

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Quando si usano alcuni medicinali, questo farmaco può prolungarne o accentuarne gli effetti oppure modificarne gli effetti indesiderati.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Allattamento

Studi sugli animali suggeriscono che questo medicinale può passare nel latte materno. Se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con Givlaari tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il suo bambino e il beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Givlaari contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come viene somministrato Givlaari

Quanto Givlaari viene somministrato

Il medico determinerà la quantità di medicinale da somministrarle. La quantità dipenderà dal suo peso corporeo.

- La dose raccomandata è di 2,5 milligrammi per ogni chilogrammo di peso.
- Questo medicinale sarà somministrato una volta al mese (ogni 4 settimane).
- Se le analisi del sangue mostreranno disturbi al fegato, il medico potrà sospendere o interrompere definitivamente il trattamento con Givlaari. Il medico potrà valutare la possibilità di riprendere il trattamento a una dose inferiore.

Come viene somministrato Givlaari

Questo medicinale le sarà somministrato una volta al mese dal medico o dall'infermiere. È somministrato come iniezione sotto pelle (sottocutanea) nell'area dello stomaco (addome) o, in alcuni casi, nella parte superiore del braccio o nella coscia. I siti di iniezione saranno alternati. Se la dose è superiore a 1 mL, sarà necessario usare più di un flaconcino e potrà essere necessario eseguire più iniezioni sottocutanee.

Se le viene somministrato più Givlaari del dovuto

Nell'improbabile caso in cui il medico o l'infermiere le somministrino una quantità superiore al dovuto (sovradosaggio), la controlleranno per verificare l'eventuale comparsa di effetti indesiderati.

Se non si presenta dal medico per la somministrazione di Givlaari

Se non si presenta all'appuntamento per l'iniezione, contatti il medico o l'infermiere il prima possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Reazioni allergiche gravi (non comune: può interessare fino a 1 persona su 100)

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni di reazione allergica grave (reazione anafilattica), perché l'iniezione dovrà essere interrotta e potrebbe essere necessario che lei prenda altri medicinali per trattare la reazione:

- gonfiore, principalmente alle labbra, alla lingua o alla gola, che potrebbe rendere difficile deglutire o respirare;
- problemi di respirazione o respiro sibilante;
- sensazione di capogiro o svenimento;

- eruzione cutanea, orticaria;
- prurito.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

- nausea
- analisi del sangue che mostrano un aumento dei valori delle transaminasi, che sono enzimi del fegato (un segno di una possibile infiammazione del fegato)
- eruzioni cutanee, inclusi cute arrossata, pruriginosa o secca, eczema o orticaria
- analisi del sangue che mostrano un aumento della creatinina, una sostanza eliminata dall'organismo attraverso i reni, o una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare (segni di possibili disturbi renali)
- arrossamento, dolore, prurito o gonfiore in sede di iniezione (reazione in sede di iniezione);
- sensazione di stanchezza

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- un tipo di reazione allergica (ipersensibilità), con sintomi quali orticaria, eruzione cutanea, gonfiore degli occhi, della bocca o del viso, difficoltà nella respirazione, prurito
- infiammazione del pancreas (pancreatite)
- esami del sangue che mostra un aumento dell'omocisteina (un tipo di amminoacido)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Givlaari

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Una volta che il prodotto è aperto, deve essere utilizzato immediatamente.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Givlaari

- Il principio attivo è givosiran.
- Ogni mL di soluzione contiene givosiran sodico equivalente a 189 mg di givosiran.
- Gli altri componenti sono idrossido di sodio, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 "Givlaari contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Givlaari e contenuto della confezione

Questo medicinale è una soluzione iniettabile trasparente, da incolore a gialla.

Ciascuna confezione contiene un flaconcino da 1 mL di soluzione iniettabile.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 0800 81 443 (+32 234 208 71)
medinfo@alnylam.com

Luxembourg/Luxemburg

Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 80085235 (+352 203 014 48)
medinfo@alnylam.com

България

Genesis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 969 3227
medinfo@genesishpharmagroup.com

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715
medinfo@genesishpharmagroup.com

Česká republika

Alnylam Czech s.r.o.
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)
medinfo@alnylam.com

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 08002820025 (+31 203697861)
medinfo@alnylam.com

Danmark

Alnylam Sweden AB
Tlf: 433 105 15 (+45 787 453 01)
medinfo@alnylam.com

Norge

Alnylam Sweden AB
Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)
medinfo@alnylam.com

Deutschland

Alnylam Germany GmbH
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)
medinfo@alnylam.com

Österreich

Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε
Τηλ: +30 210 87 71 500
medinfo@genesishpharmagroup.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 707502642)
medinfo@alnylam.com

España

Alnylam Pharmaceuticals Spain SL
Tel: 900810212 (+34 910603753)
medinfo@alnylam.com

România

Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074
medinfo@genesishpharmagroup.com

France

Alnylam France SAS
Tél: 0805542656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Slovenija

Genesis Biopharma SL d.o.o.
Tel: +386 1 292 70 90
medinfo@genesishpharmagroup.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011
medinfo@genesispharmagroup.com

Ireland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)
medinfo@alnylam.com

Italia

Alnylam Italy S.r.l.
Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)
medinfo@alnylam.com

Suomi/Finland

Alnylam Sweden AB
Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)
medinfo@alnylam.com

Sverige

Alnylam Sweden AB
Tel: 020109162 (+46 842002641)
medinfo@alnylam.com

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Polska, Slovenská republika

Alnylam Netherlands B.V.
Tel/Sími: +31 20 369 7861
medinfo@alnylam.com

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso

Esclusivamente per uso sottocutaneo.

- Preparare il materiale non incluso nella confezione necessario per la somministrazione, ovvero una siringa sterile (da 1 mL o 3 mL), un ago di calibro 21 gauge (G) o di calibro maggiore, un ago da 25 G o 27 G e un contenitore per oggetti appuntiti.
- Calcolare il volume richiesto di Givlaari in base alla dose raccomandata in relazione al peso corporeo. Se la dose è superiore a 1 mL, sarà necessario usare più di un flaconcino e potrà essere necessario eseguire più iniezioni sottocutanee. Il volume massimo accettabile per una singola iniezione è di 1,5 mL.
- Per prelevare Givlaari, tenere il flaconcino in posizione verticale o inclinato lievemente e accertarsi che l'estremità piatta dell'ago sia puntata verso il basso.
- Prelevare il volume indicato per l'iniezione con l'ago da 21 G o di calibro maggiore.
- Suddividere le dosi che richiedono un volume superiore a 1,5 mL equamente in più siringhe, in modo che ciascuna iniezione sia circa dello stesso volume.
- Puntare l'ago e la siringa verso l'alto e picchiare la siringa per far risalire eventuali bolle. A questo punto, spingere delicatamente lo stantuffo per espellere le bolle dalla siringa. Controllare di avere ancora il volume corretto di medicinale nella siringa.
- Una volta preparata la dose nella siringa per la somministrazione, sostituire l'ago da 21 G o di calibro maggiore con l'ago da 25 G o da 27 G.
- Nota: non spingere il medicinale nell'ago da 25 G o da 27 G.
- Eseguire l'iniezione nell'addome o, se necessario, nella parte posteriore o laterale superiore del braccio o nella coscia. Alternare le sedi di iniezione. Non somministrare il medicinale nel tessuto cicatriziale o in aree arrossate, infiammate o gonfie.

- Nota: quando si esegue un'iniezione sottocutanea nell'addome, evitare un'area di 5,0 cm di diametro attorno all'ombelico.
- Pulire l'area in cui si vuole eseguire l'iniezione con un tampone imbevuto di alcol e attendere che sia completamente asciutta.
- Fare attenzione a utilizzare una tecnica di iniezione corretta. Non iniettare in vena o nel muscolo.
- Pizzicare e sollevare la cute nelle sede di iniezione scelta. Inserire l'ago ad angolo retto (90 gradi) per erogare la soluzione poco sotto la cute. In pazienti con scarso tessuto sottocutaneo o se l'ago è più lungo di 2,5 cm, inserire l'ago formando un angolo di 45 gradi.
- Non premere lo stantuffo mentre si fora la cute. Una volta inserito l'ago nella cute, rilasciare la cute pizzicata e somministrare la dose in modo lento e costante. Una volta somministrato questo medicinale, attendere almeno 5 secondi prima di estrarre l'ago dalla cute. Premere lievemente la garza o il batuffolo di cotone sulla sede di iniezione se necessario. Non rimettere il copriago.
- Nota: non aspirare dopo l'inserimento dell'ago per evitare danno tissutale, ematoma e formazione di lividi.
- Se è necessaria più di un'iniezione per una singola dose di Givlaari, le sedi di iniezione devono essere a una distanza di almeno 2 cm una dall'altra.
- Utilizzare il flaconcino una sola volta. Una volta iniettata la dose, smaltire l'eventuale medicinale inutilizzato nel flaconcino secondo le normative locali.
- Utilizzare le siringhe, gli aghi di trasferimento e gli aghi per l'iniezione una sola volta. Smaltire le siringhe e gli aghi utilizzati secondo le normative locali.