

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Givlaari 189 mg/mL, solution injectable.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient du givosiran sodique équivalant à 189 mg de givosiran.

Chaque flacon contient 189 mg de givosiran.

### Excipients à effet notoire

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à jaune (pH d'environ 7.0 ; osmolalité : 275 – 295 mOsm/kg).

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Givlaari est indiqué dans le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de la porphyrie.

#### Posologie

La dose recommandée de Givlaari est de 2,5 mg/kg une fois par mois, administrée par injection sous-cutanée. La posologie est calculée d'après le poids corporel réel du patient.

La dose (en mg) et le volume (en mL) administrés au patient doivent être calculés comme suit :

Poids corporel du patient (kg) × dose (2,5 mg/kg) = quantité totale (mg) du médicament à administrer.

Quantité totale (mg) divisée par la concentration du flacon (189 mg/mL) = volume total du médicament (mL) à injecter.

#### *Oubli de dose*

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être administré dès que possible. L'administration doit être reprise à intervalles mensuels après l'administration de la dose oubliée.

### *Modification de la dose en cas d'effets indésirables*

Chez les patients présentant des élévations des transaminases cliniquement significatives, chez lesquels une amélioration des taux de transaminases a été observée suite à l'interruption de l'administration, le traitement pourra être repris à la dose de 1,25 mg/kg une fois par mois (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de > 65 ans (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisants hépatiques*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine  $\leq 1 \times$  la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST]  $> 1 \times$  LSN, ou bilirubine  $> 1 \times$  LSN à  $1,5 \times$  LSN). Givlaari n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisants rénaux*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]  $\geq 15$  à  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Givlaari n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou sous dialyse (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de  $\geq 12$  à  $< 18$  ans (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de Givlaari chez les enfants âgés de  $< 12$  ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

Ce médicament est fourni sous forme de solution prête à l'emploi dans un flacon à usage unique.

- Le volume requis de Givlaari doit être calculé d'après la dose recommandée en fonction du poids.
- Le volume maximal acceptable pour une injection unique est de 1,5 mL. Si la dose est supérieure à 1 mL, plusieurs flacons seront nécessaires.
- Les doses nécessitant plus de 1,5 mL doivent être administrées par injections multiples (dose mensuelle totale répartie à volume égal entre les seringues, chaque injection contenant à peu près le même volume) afin de minimiser la gêne potentielle au niveau du site d'injection due au volume d'injection.
- Ce médicament doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen ; les autres sites d'injection possibles sont la cuisse ou le haut du bras.
- Pour les injections ou les doses suivantes, il est recommandé de changer de site d'injection.
- Ce médicament ne doit pas être administré dans les tissus cicatriciels ou les zones rougies, enflammées ou enflées.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité sévère (par ex., anaphylaxie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Patients atteints de sous-types de PHA autres que la porphyrie aiguë intermittente (PAI)

Les données d'efficacité et de sécurité sont limitées chez les patients atteints de sous-types de PHA autres que la PAI (coproporphyrine héréditaire (CH), porphyrie variegata (PV) et porphyrie par déficit en ALA déshydratase (PDA)) (voir rubrique 5.1). Cela doit être pris en considération lors de l'évaluation individuelle du bénéfice-risque chez ces sous-types rares

### Réaction anaphylactique

Au cours des études cliniques, l'anaphylaxie est survenue chez un patient ayant des antécédents d'asthme allergique et d'atopie (voir rubrique 4.8). Les signes et les symptômes de l'anaphylaxie doivent être surveillés. En cas d'anaphylaxie, l'administration de ce médicament doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être instauré.

### Élévations des transaminases

Des élévations des transaminases ont été observées chez des patients traités par givosiran. Des élévations des transaminases sont principalement survenues entre 3 et 5 mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.8).

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration du traitement. Ces tests doivent être répétés tous les mois au cours des 6 premiers mois de traitement et selon les indications cliniques par la suite. L'interruption ou l'arrêt du traitement doit être envisagé pour les élévations des transaminases cliniquement significatives. En cas d'amélioration ultérieure des taux de transaminases, une reprise à une dose de 1,25 mg/kg peut être envisagée après une interruption de traitement (voir rubrique 4.2). Les données d'efficacité et de sécurité sont limitées avec la dose plus faible, en particulier chez les patients ayant déjà présenté des élévations des transaminases. Il n'existe pas de données sur l'augmentation séquentielle de la dose de 1,25 mg/kg à la dose de 2,5 mg/kg après une interruption de traitement du fait d'élévations des transaminases (voir rubrique 4.8).

### Homocystéine sanguine augmentée

Les taux sanguins d'homocystéine peuvent être augmentés chez les patients atteints de PHA, de carences vitaminiques ou de maladie rénale chronique. Au cours du traitement par givosiran, des augmentations des taux sanguins d'homocystéine ont été observées par rapport aux taux observés avant traitement (voir rubrique 4.8). La pertinence clinique de ces élévations de l'homocystéine sanguine au cours du traitement par givosiran n'est pas connue. Des élévations de l'homocystéine ont toutefois déjà été associées à un risque accru d'événements thromboemboliques.

Il est recommandé de mesurer les taux sanguins d'homocystéine avant l'instauration du traitement et de surveiller les variations au cours du traitement par givosiran. Chez les patients dont les taux d'homocystéine sont élevés, un traitement visant à réduire l'homocystéine peut être envisagé.

### Effets sur la fonction rénale

Des augmentations des taux de créatinine sérique et des diminutions du DFGe ont été rapportées au cours du traitement par givosiran. Au cours de l'étude contrôlée contre placebo, l'augmentation médiane de la créatinine a été de 6,5 µmol/L (0,07 mg/dL) au mois 3 et s'est résolue ou s'est stabilisée au mois 6 avec un traitement mensuel maintenu par givosiran à 2,5 mg/kg.

Une progression de l'insuffisance rénale a été observée chez certains patients atteints d'une maladie rénale préexistante. Une surveillance attentive de la fonction rénale pendant le traitement est nécessaire dans ces cas-là.

## Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est pratiquement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Au cours d'une étude clinique sur les interactions médicamenteuses, le givosiran a entraîné une réduction faible à modérée de l'activité de certaines enzymes CYP450 dans le foie, augmentant ainsi les expositions plasmatiques :

- CYP1A2 : augmentation de 1,3 fois de la  $C_{max}$  et augmentation de 3,1 fois de l' $ASC_{0-\infty}$  de la caféine
- CYP2D6 : augmentation de 2,0 fois de la  $C_{max}$  et augmentation de 2,4 fois de l' $ASC_{0-\infty}$  du dextrométhorphan
- CYP2C19 : augmentation de 1,1 fois de la  $C_{max}$  et augmentation de 1,6 fois de l' $ASC_{0-\infty}$  de l'oméprazole
- CYP3A4 : augmentation de 1,2 fois de la  $C_{max}$  et augmentation de 1,5 fois de l' $ASC_{0-\infty}$  du midazolam
- CYP2C9 : aucun effet sur l'exposition au losartan

Il est recommandé de faire preuve de prudence en cas d'utilisation de médicaments qui sont des substrats du CYP1A2 ou du CYP2D6, pendant le traitement par Givlaari car ce médicament peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique, ou altérer leurs profils d'événements indésirables. Une diminution de la posologie du substrat du CYP1A2 ou du CYP2D6 devra être envisagée conformément à l'information approuvée pour ces produits.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de givosiran chez la femme enceinte. Les expérimentations réalisées sur des animaux ont mis en évidence une toxicité reproductive en présence d'une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). L'utilisation de ce médicament doit être envisagée pendant la grossesse en tenant compte des bénéfices escomptés pour la santé de la femme et des risques potentiels pour le fœtus.

#### Allaitement

On ne sait pas si le givosiran est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du givosiran dans le lait (voir rubrique 5.3). Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/s'abstenir du traitement par Givlaari en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets du givosiran sur la fertilité humaine. Aucun impact sur la fertilité masculine ou féminine n'a été détecté dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Givlaari n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par givosiran sont les réactions au site d'injection (RSI, 36 %), les nausées (32,4 %) et la fatigue (22,5 %). Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été une élévation des transaminases (0,9 %) et une réaction anaphylactique (0,9 %).

### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont présentés par fréquence selon la terminologie privilégiée MedDRA dans la classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes :

- Très fréquent ( $\geq 1/10$ )
- Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

**Tableau 1 : Effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique	Peu fréquent
	Hypersensibilité	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Très fréquent
	Pancréatite	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Élévations des transaminases	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash <sup>a</sup>	Très fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Diminution du débit de filtration glomérulaire <sup>b</sup>	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection	Très fréquent
	Fatigue	Très fréquent
Investigations	Homocystéine sanguine augmentée <sup>c</sup>	Fréquent

<sup>a</sup> Inclut prurit, eczéma, érythème, rash, rash prurigineux, urticaire.

<sup>b</sup> Inclut créatinine sanguine augmentée, débit de filtration glomérulaire diminué, insuffisance rénale chronique (diminution du DFGe), insuffisance rénale.

<sup>c</sup> Inclut homocystéine sanguine anormale, hyperhomocystéinémie, homocystéine sanguine augmentée.

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### *Tests de la fonction hépatique*

Au cours de l'étude contrôlée contre placebo, 7 patients (14,6 %) traités par givosiran et un patient (2,2 %) sous placebo ont présenté une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) à plus de 3 fois supérieure à la LSN. Chez 5 patients traités par givosiran, les élévations des transaminases se sont résolues avec la posologie en cours de 2,5 mg/kg. Conformément au protocole, un patient (atteint de porphyrie variegata) présentant un taux d'ALT plus de 8 fois supérieur à la LSN a arrêté le traitement et un patient présentant un taux d'ALT plus de 5 fois supérieur à la LSN a interrompu le traitement et a repris l'administration à la dose de 1,25 mg/kg. Les élévations de l'ALT chez ces deux patients se sont résolues.

#### *Réactions au site d'injection*

Au cours des études cliniques contrôlées contre placebo et en ouvert, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 36 % des patients, ont généralement été de sévérité légère à modérée, la plupart

transitoires et résolues sans traitement. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont inclus érythème, douleur et prurit. Des réactions au site d'injection sont survenues dans 7,8 % des injections et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Trois patients (2,7 %) ont présenté des réactions « de rappel », transitoires et uniques d'érythème à un site d'injection précédent suite à l'administration ultérieure d'une dose.

#### *Immunogénicité*

Au cours des études cliniques contrôlée contre placebo et en ouvert, 1 des 111 patients présentant une PHA (0,9 %) a développé des anticorps anti-médicaments (AAM) au cours du traitement par givosiran. Les titres d'AAM ont été faibles et transitoires, sans aucune preuve d'impact sur les profils d'efficacité clinique, de sécurité, pharmacocinétique ou pharmacodynamique du traitement.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et d'instaurer un traitement symptomatique approprié.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : divers médicaments des voies digestives et du métabolisme, Code ATC : A16AX16

#### Mécanisme d'action

Le givosiran est un petit acide ribonucléique interférent pARNi double brin qui provoque la dégradation de l'acide ribonucléique messager ARNm de l'acide aminolévulinique synthase *ALAS1* dans les hépatocytes par interférence de l'ARN, entraînant une réduction de l'ARNm *ALAS1* hépatique vers la normale. Cela entraîne une réduction des taux circulants d'acide aminolévulinique (ALA) et de porphobilinogène (PBG), principaux facteurs de causalité des crises et autres manifestations de la PHA.

#### Effets pharmacodynamiques

Au cours de l'étude contrôlée contre placebo menée chez des patients présentant une PHA et recevant du givosiran à raison de 2,5 mg/kg une fois par mois (ENVISION), des réductions médianes des taux d'ALA et de PBG urinaires par rapport à l'inclusion de 83,7 % et 75,1 %, respectivement, ont été observées 14 jours après l'administration de la première dose. Les réductions maximales des taux d'ALA et de PBG ont été atteintes aux alentours du Mois 3 avec des réductions médianes par rapport à l'inclusion de 93,8 % pour l'ALA et de 94,5 % pour le PBG, et se sont maintenues avec l'administration répétée d'une dose mensuelle.

Les données observées et la modélisation ont démontré que l'administration de la dose de 2,5 mg/kg de givosiran une fois par mois a entraîné une réduction plus importante et une fluctuation moindre des taux d'ALA par rapport aux doses inférieures à 2,5 mg/kg ou à l'administration d'une dose tous les 3 mois.

## Efficacité clinique

L'efficacité du givosiran a été évaluée dans le cadre d'une étude multinationale randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (ENVISION).

### *ENVISION*

Au total, 94 patients présentant une PHA (89 patients présentant une porphyrie aiguë intermittente (PAI), 2 patients présentant une porphyrie variegata (PV), 1 patient présentant une coproporphyrine héréditaire (CH) et 2 patients sans mutation identifiée dans le gène lié à la porphyrie) ont été randomisés pour recevoir soit une injection sous-cutanée une fois par mois de givosiran 2,5 mg/kg soit le placebo pendant la période de double aveugle de 6 mois. Le groupe de patients randomisés pour recevoir du givosiran a inclus 46 patients présentant une PAI, 1 patient présentant une PV et 1 patient présentant une CH. Au cours de cette étude, les critères d'inclusion spécifiaient un minimum de 2 crises de porphyrie nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou l'administration intraveineuse (IV) d'hémine à domicile dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude.

L'utilisation d'hémine au cours de l'étude a été autorisée dans le cadre du traitement des crises aiguës de porphyrie. L'âge médian des patients de l'étude ENVISION était de 37,5 ans (19 à 65 ans) ; 89,4 % des patients étaient des femmes et 77,7 % étaient blancs. Les groupes de traitement étaient équilibrés en termes de taux annualisé de crises de porphyrie historique (taux médian global à l'inclusion de 8 par an), de prophylaxie antérieure par hémine, d'utilisation de médicaments opioïdes et des mesures des symptômes chroniques rapportées par les patients entre les crises.

La principale mesure de l'efficacité était le taux annualisé de crises (TAC) pour les crises de porphyrie composites survenant pendant la période de 6 mois en double aveugle dont les trois composantes sont : crises nécessitant une hospitalisation, une visite urgente chez le médecin ou l'administration d'hémine par voie IV à domicile. Cette mesure composite de l'efficacité a été évaluée comme critère d'évaluation principal chez les patients présentant une PAI et comme critère d'évaluation secondaire dans la population générale de patients présentant une PHA. Le traitement par ce médicament a entraîné une réduction significative du TAC pour les crises de porphyrie composites, comparativement au placebo, de 74 % chez les patients présentant une PAI ([Tableau 2](#)). Des résultats comparables ont été observés chez les patients présentant une PHA, avec une réduction de 73 %. Des résultats concordants ont été observés pour chacune des 3 composantes du critère d'évaluation de crise de porphyrie composite.

Les résultats observés sur 6 mois se sont maintenus jusqu'au Mois 12, avec un TAC médian (Q1, Q3) de 0,0 (0,0 ; 3,5) chez les patients ayant poursuivi l'administration du médicament pendant la période d'extension en ouvert.

Chez les patients présentant une PHA, le givosiran a réduit les crises de porphyrie, comparativement au placebo, pour tous les sous-groupes pré-spécifiés, notamment l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la région, l'indice de masse corporelle (IMC) à l'inclusion, l'utilisation antérieure de prophylaxie par hémine, le taux de crises historique, l'utilisation antérieure chronique d'opioïdes sans crise et la présence de symptômes chroniques antérieurs en dehors des crises.

D'autres critères d'évaluation de l'efficacité clinique ont été étudiés chez des patients présentant une PAI et sont résumés dans le [Tableau 2](#).



**Tableau 2 : Résultats de l'efficacité clinique chez les patients présentant une PAI au cours de la période de 6 mois en double aveugle de l'étude ENVISION**

Critère d'évaluation	Placebo (N = 43)	Givosiran (N = 46)
<b>Taux annualisé de crises pour les crises de porphyrie composites<sup>a</sup></b>		
TAC moyen (IC à 95 %) <sup>b</sup>	12,5 (9,4 ; 16,8)	3,2 (2,3 ; 4,6)
Rapport de taux (IC à 95 %) <sup>b</sup> (givosiran/placebo)	0,26 (0,16 ; 0,41)	
Valeur de <i>p</i> <sup>b</sup>	< 0,001	
TAC médian, (Q1, Q3)	10,7 (2,2 ; 26,1)	1,0 (0,0 ; 6,2)
Nombre de patients avec 0 crise (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
<b>Nombre annualisé de jours d'utilisation d'hémine</b>		
Moyenne (IC à 95 %) <sup>b</sup>	29,7 (18,4 ; 47,9)	6,8 (4,2 ; 10,9)
Rapport (IC à 95 %) <sup>b</sup> (givosiran/placebo)	0,23 (0,11 ; 0,45)	
Valeur de <i>p</i> <sup>b</sup>	< 0,001	
<b>Score quotidien de la douleur la plus intense<sup>c</sup></b>		
Inclusion, médiane (Q1, Q3)	3,3 (1,9 ; 5,6)	2,2 (1,2 ; 4,5)
Médiane de la différence de traitement (95 %) (givosiran-placebo)	-10,1 (-22,8 ; 0,9)	
Valeur de <i>p</i>	< 0,05	
<b>SCP du SF-12<sup>d</sup></b>		
Inclusion, moyenne (ET)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Changement par rapport à l'inclusion au Mois 6, moyenne des MC (IC à 95 %)	1,4 (-1,0 ; 3,9)	5,4 (3,0 ; 7,7)
Différence de la moyenne des MC (IC à 95 %) (givosiran- placebo)	3,9 (0,6 ; 7,3)	
Valeur de <i>p</i> nominale	< 0,05	

TAC : taux annualisé de crises ; PAI : porphyrie aiguë intermittente ; IC : intervalle de confiance ; Q1 : quartile 1 ; Q3 : quartile 3 ; MC : moindres carrés ; SCP : score composite physique ; SF-12 : questionnaire abrégé de l'enquête sur la santé en 12 items.

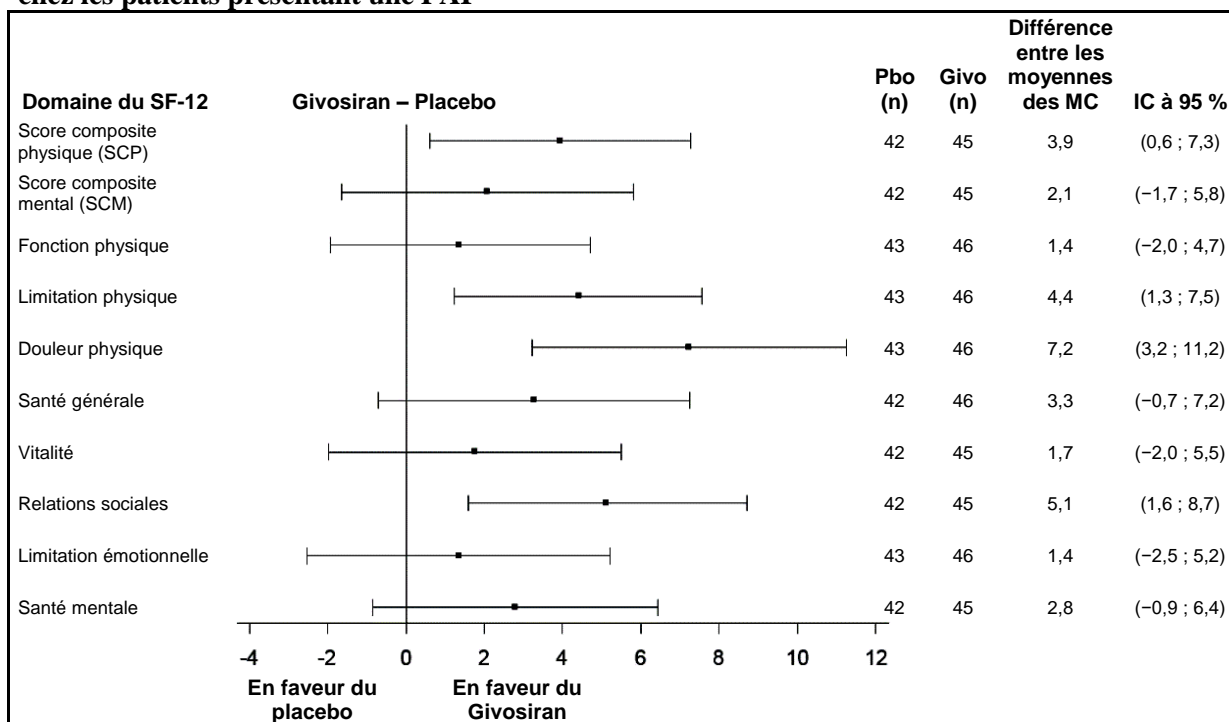
<sup>a</sup> Les crises de porphyrie composites comprennent trois composantes : les crises nécessitant une hospitalisation, les visites urgentes chez le médecin ou l'administration d'hémine par voie IV à domicile.

<sup>b</sup> D'après un modèle de régression binomiale négative. Un rapport de taux < 1 représente un résultat favorable pour le givosiran.

<sup>c</sup> Les patients ont fourni une auto-évaluation quotidienne de leur douleur la plus intense selon une échelle d'évaluation numérique (EEN) allant de 0 à 10. Un score plus faible indique moins de symptômes. La médiane de la différence thérapeutique et de l'IC ont été estimées à l'aide de la méthode de Hodges-Lehmann ; la valeur de *p* était basée sur le test de Wilcoxon-Mann-Whitney, réalisé post-hoc, après que les données ont montré une déviation significative par rapport à la distribution normale.<sup>d</sup> Un score plus élevé indique une amélioration de la qualité de vie liée à la santé, analysée à l'aide de la méthode du modèle mixte pour mesures répétées (MMRM). La significativité statistique du critère d'évaluation n'a pas été formellement étudiée ; une valeur de *p* nominale a été rapportée.

Outre une plus grande amélioration du SCP du SF-12 depuis l'inclusion par rapport aux patients sous placebo au Mois 6, des preuves cohérentes de l'effet en faveur de ce médicament ont été observées dans les domaines douleur physique, limitation physique et relations sociales, mais pas dans les domaines santé générale, fonction physique, limitation émotionnelle, vitalité et santé mentale (Figure 1).

**Figure 1 : Changement en matière de scores des domaines du SF-12, de l'inclusion au Mois 6, chez les patients présentant une PAI**



PAI : porphyrie aiguë intermittente ; IC : intervalle de confiance ; Givo : givosiran ; Pbo : placebo ; MC : moindres carrés ; SCM : score composite mental ; SCP : score composite physique ; SF-12 : questionnaire abrégé de l'enquête sur la santé en 12 items version 2.

Dans une évaluation globale par le patient (perception globale de l'évolution par le patient — PGIC), une plus grande proportion de patients présentant une PAI traités par givosiran (61,1 %) que de patients sous placebo (20 %) a évalué son état général comme « très fortement amélioré » ou « fortement amélioré » depuis le début de l'étude.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ce médicament dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la PHA (voir rubriques 4.2 et 5.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration sous-cutanée, le givosiran est rapidement absorbé avec un temps de concentration plasmatique maximale ( $t_{max}$ ) de 0,5 à 2 heures. À la dose de 2,5 mg/kg une fois par mois, les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre du givosiran ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe à partir du moment de l'administration jusqu'à 24 heures après l'administration ( $ASC_{24}$ ) ont été, respectivement, de  $321 \pm 163$  ng/mL et de  $4130 \pm 1780$  ng·h/mL, et les valeurs correspondantes du métabolite actif ont été, respectivement, de  $123 \pm 79,0$  ng/mL et de  $1930 \pm 1210$  ng·h/mL.

### Distribution

Le givosiran se lie aux protéines plasmatiques à plus de 90 % dans l'intervalle de concentration observée chez l'être humain à la dose de 2,5 mg/kg une fois par mois. L'estimation de population pour le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ( $V_d/F$ ) du givosiran et de son métabolite actif a été de 10,4 L. La distribution du givosiran et de son métabolite actif s'effectue principalement dans le foie après administration sous-cutanée.

## Biotransformation

Le givosiran est métabolisé par les nucléases en oligonucléotides de plus courte longueur. Le métabolite actif AS(N-1)3' givosiran (dont la puissance équivaut à celle du givosiran) était un métabolite majeur dans le plasma avec une exposition de 45 % ( $ASC_{0-24}$ ) par rapport au givosiran à la dose de 2,5 mg/kg une fois par mois. Des études *in vitro* indiquent que le givosiran ne subit pas de métabolisme par les enzymes CYP450.

## Élimination

Le givosiran et son métabolite actif sont éliminés du plasma principalement par métabolisme avec une demi-vie terminale estimée à environ 5 heures. L'estimation de population pour la clairance plasmatique apparente a été de 36,6 L/h pour le givosiran et de 23,4 L/h pour l'AS(N-1)3' givosiran. Suite à l'administration sous-cutanée, jusqu'à 14 % et 13 % de la dose de givosiran administrée ont été récupérés dans les urines sous forme de givosiran et de son métabolite actif, respectivement, sur 24 heures. La clairance rénale a varié de 1,22 à 9,19 L/h pour le givosiran et de 1,40 à 12,34 L/h pour le métabolite actif.

## Linéarité/non-linéarité

Le givosiran et son métabolite actif ont présenté une pharmacocinétique linéaire dans le plasma à des doses allant de 0,35 à 2,5 mg/kg. Aux doses supérieures à 2,5 mg/kg, l'exposition plasmatique a augmenté légèrement plus que proportionnellement à la dose. Le givosiran a présenté une pharmacocinétique indépendante du temps avec une administration chronique au schéma posologique recommandé de 2,5 mg/kg une fois par mois. Aucune accumulation de givosiran ou de son métabolite actif n'a été observée dans le plasma après l'administration répétée d'une dose mensuelle.

## Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les concentrations plasmatiques de givosiran ne reflètent ni l'étendue ni la durée de l'activité pharmacodynamique. Étant donné que le givosiran est un traitement qui cible le foie, les concentrations plasmatiques diminuent rapidement en raison de la fixation par le foie. Dans le foie, le givosiran présente une longue demi-vie entraînant une prolongation de la durée de l'effet pharmacodynamique maintenu pendant l'intervalle d'administration mensuelle.

## Populations particulières

### *Patients âgés*

Aucune étude n'a été menée chez les patients âgés de > 65 ans. L'âge n'était pas une co-variable significative dans la pharmacocinétique du givosiran.

### *Sexe et origine ethnique*

Au cours des études cliniques, aucune différence n'a été observée en termes de pharmacocinétique ou de pharmacodynamie du givosiran en fonction du sexe ou de l'origine ethnique.

### *Insuffisants hépatiques*

Les patients adultes atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine  $\leq 1 \times$  LSN et AST  $> 1 \times$  LSN, ou bilirubine  $> 1 \times$  LSN à  $1,5 \times$  LSN) ont présenté une exposition plasmatique comparable au givosiran et à son métabolite actif et une pharmacodynamie similaire (réduction en pourcentage des taux d'ALA et de PBG urinaires), tout comme les patients présentant une fonction hépatique normale. Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### *Insuffisants rénaux*

Les patients adultes atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe  $\geq 60$  à  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), d'insuffisance rénale modérée (DFGe  $\geq 30$  à  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou d'insuffisance rénale sévère

(DFGe  $\geq 15$  à  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ont présenté une exposition plasmatique comparable au givosiran et à son métabolite actif et une pharmacodynamie similaire (réduction en pourcentage des taux d'ALA et de PBG urinaires), tout comme les patients présentant une fonction rénale normale (DFGe  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale ou chez les patients sous dialyse (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Population pédiatrique*

Les données disponibles indiquent que le poids corporel mais pas l'âge était une co-variable significative dans la pharmacocinétique du givosiran. À la dose de 2,5 mg/kg, une exposition similaire est attendue chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, ainsi que chez les adultes ayant le même poids corporel.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, toxicité pour la reproduction et le développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Dans les études de toxicologie en administration répétée menées chez le rat et le singe, le rat a été identifié comme l'espèce la plus sensible aux effets liés au givosiran, le foie étant identifié comme le principal organe cible de toxicité aussi bien chez le rat que chez le singe. Aucun résultat indésirable n'a été associé à l'administration hebdomadaire chronique de givosiran à des rats et à des singes à des doses ayant atteint des multiples d'exposition de 3,5 et 26,3 fois, respectivement, comparativement aux expositions obtenues chez des patients recevant la dose maximale recommandée chez l'Homme.

#### Génotoxicité/cancérogenèse

Le givosiran n'a pas présenté de potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo*.

Des études de carcinogénicité ont été menées chez des souris Tg-rasH2 et des rats Sprague-Dawley. L'évaluation du givosiran dans une étude de carcinogénicité de 26 semaines menée chez des souris Tg-rasH2 n'a montré aucune preuve de carcinogénicité à des doses allant jusqu'à 1 500 mg/kg/mois. L'étude de carcinogénicité de 2 ans menée chez des rats a entraîné des effets néoplasiques limités à une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles à la dose de 100 mg/kg/mois (42 fois les niveaux d'exposition plasmatique atteints à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH), selon l'ASC). En outre, des lésions préneoplasiques proliférantes du foie ont été observées chez les femelles à des doses de 50 mg/kg/mois (15 fois les niveaux d'exposition plasmatique atteints à la DMRH, selon l'ASC). La pertinence de cette observation pour la population cible visée n'est pas connue.

#### Toxicité pour la reproduction

Des études sur le développement embryo-fœtal ont été effectuées chez le rat et le lapin pendant l'organogenèse. Le givosiran a démontré une toxicité maternelle marquée chez le lapin (y compris une perte de poids corporelle moyenne chez la mère) et a entraîné une augmentation de la perte post-implantation en raison de l'augmentation des résorptions précoces et d'une faible incidence des variations squelettiques. Ces résultats sont considérés comme un effet indirect, secondaire à la toxicité maternelle. Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé chez les rats ayant reçu la dose toxique pour la mère d'environ 9 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme normalisée.

Au cours d'une étude sur le développement postnatal chez le rat, aucun effet sur la croissance et le développement de la progéniture n'a été observé.

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité des rats mâles et femelles lors de l'administration du givosiran.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)  
Acide phosphorique (pour ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Une fois le flacon ouvert, le médicament doit être utilisé immédiatement.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc revêtu de fluoropolymère et scellé par une capsule en aluminium à soulever. Chaque flacon contient 1 mL de solution injectable.

Conditionnement d'un flacon.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1428/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 02 mars 2020

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150,  
1083 HP Amsterdam  
Pays-Bas

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail Internet européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Givlaari 189 mg/mL, solution injectable  
givosiran

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient du givosiran sodique équivalant à 189 mg de givosiran pour 1 mL de solution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :  
Hydroxyde de sodium  
Acide phosphorique  
Eau pour préparations injectables  
Voir la notice pour plus d'informations

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
189 mg/1 mL  
1 flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie sous-cutanée.  
À usage unique exclusivement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150,  
1083 HP Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1428/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Givlaari

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Givlaari 189 mg/mL, solution injectable  
givosiran  
Voie sous-cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

189 mg/1 mL

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Givlaari 189 mg/mL, solution injectable givosiran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Givlaari et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Givlaari
3. Comment prendre Givlaari
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Givlaari
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Givlaari et dans quels cas est-il utilisé

##### Qu'est-ce que Givlaari

Givlaari contient la substance active « givosiran ».

##### Dans quels cas Givlaari est-il utilisé

Givlaari est utilisé pour traiter la porphyrie hépatique aiguë chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

##### Qu'est-ce que la porphyrie hépatique aiguë

La porphyrie hépatique aiguë est une maladie rare et héréditaire. Elle est causée par un défaut de l'une des protéines qui fabrique une molécule appelée hème dans le foie. Du fait de problèmes dans l'une des protéines nécessaires pour fabriquer l'hème, certaines substances utilisées pour produire l'hème s'accumulent, notamment l'acide aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG). Une quantité trop élevée d'ALA et de PBG peut endommager les nerfs et provoquer des crises douloureuses intenses, des nausées, une faiblesse musculaire et une modification du fonctionnement mental. Certaines personnes atteintes de porphyrie hépatique aiguë peuvent également présenter des symptômes tels que douleurs et nausées entre les crises. Les complications à plus long terme qui peuvent être observées chez les personnes atteintes de porphyrie hépatique aiguë incluent une augmentation de la pression artérielle, une maladie rénale chronique et une maladie du foie.

##### Comment agit Givlaari

Ce médicament agit en réduisant la quantité d'une enzyme appelée ALAS1, qui contrôle la quantité d'ALA et de PBG produites par le foie. En réduisant la quantité d'ALAS1, le foie produit moins d'ALA et de PBG. Cela peut permettre de réduire les effets de cette maladie.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Givlaari**

### **Givlaari ne doit jamais vous être administré :**

- si vous avez déjà eu une réaction allergique sévère au givosiran ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce médicament.

#### Réaction allergique sévère

- Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez des signes de réaction allergique sévère. Les signes sont énumérés au paragraphe « Effets indésirables graves » de la rubrique 4.
- Si vous présentez une réaction allergique sévère, votre médecin ou votre infirmier/ère cessera immédiatement d'utiliser le médicament et vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments pour contrôler les symptômes.

#### Problèmes de foie

L'utilisation de ce médicament peut affecter votre foie. Des analyses de sang seront effectuées pour vérifier votre fonction hépatique avant le début du traitement par Givlaari et régulièrement pendant le traitement. Si ces analyses montrent des résultats anormaux, votre médecin ou votre infirmier/ère déterminera s'il faut interrompre ou arrêter le traitement définitivement. Des anomalies dans les résultats ont été observées chez certains patients traités avec ce médicament, principalement entre 3 à 5 mois après le début du traitement.

#### Problèmes de reins

L'utilisation de ce médicament peut affecter vos reins, surtout si des problèmes rénaux ont déjà été diagnostiqués chez vous. Votre médecin vérifiera le fonctionnement de vos reins pendant que vous utiliserez ce médicament, en particulier si vous avez déjà des problèmes de reins.

#### Tests pour les taux d'homocystéine

Pendant le traitement par ce médicament, les analyses de sang peuvent montrer une augmentation de l'homocystéine, un type d'acide aminé, par rapport à votre taux d'homocystéine avant le début du traitement. Votre médecin vérifiera les taux d'homocystéine dans votre sang avant et pendant le traitement. Si votre taux d'homocystéine est élevé, votre médecin pourra vous donner un traitement visant à réduire l'homocystéine.

### **Enfants**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans car il n'existe pas d'expérience concernant l'utilisation du médicament dans cette tranche d'âge.

### **Autres médicaments et Givlaari**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

En cas d'utilisation de certains médicaments, ce médicament peut prolonger ou augmenter leurs effets ou modifier leurs effets indésirables.



## **Grossesse**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.

## **Allaitement**

Les expérimentations réalisées sur des animaux suggèrent que ce médicament peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous aidera alors à décider s'il faut arrêter l'allaitement ou arrêter le traitement par Givlaari en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour vous.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que ce médicament ait un effet sur votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

## **Givlaari contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment Givlaari est-il administré**

### **Quelle quantité de Givlaari est administrée**

Votre médecin déterminera la quantité de médicament à vous administrer. La quantité dépendra de votre poids corporel.

- La dose recommandée est de 2,5 milligrammes par kilogramme.
- Vous recevrez le médicament une fois par mois (toutes les 4 semaines).
- Si les analyses de sang montrent que vous avez des problèmes de foie, votre médecin pourra interrompre ou arrêter définitivement le traitement par Givlaari. Votre médecin pourra envisager de reprendre le traitement à une dose plus faible.

### **Comment Givlaari est-il administré**

Ce médicament vous sera administré une fois par mois par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Il est administré sous forme d'injection sous la peau (voie sous-cutanée) dans la zone du ventre (abdomen) ou, dans certains cas, dans le haut du bras ou la cuisse. Le site d'injection changera à chaque fois. Si la dose est supérieure à 1 mL, il sera nécessaire d'utiliser plus d'un flacon et plus d'une injection sous-cutanée pourra alors être administrée.

### **Si vous recevez trop de Givlaari**

Dans l'éventualité où votre médecin ou votre infirmier/ère vous donnerait une dose trop élevée (surdosage), il/elle vérifiera la présence d'effets indésirables.

### **Si vous manquez votre dose de Givlaari**

Si vous avez manqué un rendez-vous pour votre injection, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère dès que possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### Effets indésirables graves

Réactions allergiques sévères (peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des signes suivants de réaction allergique sévère (réaction anaphylactique) – l'injection devra être interrompue et vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments pour contrôler la réaction :

- Gonflement – principalement des lèvres, de la langue ou de la gorge, entraînant des difficultés pour avaler ou pour respirer ;
- Problèmes respiratoires ou respiration sifflante ;
- Étourdissements ou évanouissements ;
- Éruption cutanée, urticaire ;
- Démangeaisons.

##### Autres effets indésirables

Avertissez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

**Très fréquent** : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10

- Nausées ;
- Rougeur, douleur, démangeaisons ou gonflement au site d'injection (réaction au site d'injection) ;
- Éruptions cutanées notamment des rougeurs, des démangeaisons ou une sécheresse de la peau, de l'eczéma ou de l'urticaire ;
- Sensation de fatigue ;
- Des analyses de sang montrant une augmentation des enzymes du foie (le signe d'une éventuelle inflammation du foie) ;
- Des analyses de sang montrant une augmentation de la créatinine, une substance éliminée de votre organisme par les reins, ou une diminution du débit de filtration glomérulaire (le signe d'éventuels troubles rénaux).

**Fréquent** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Type de réaction allergique (hypersensibilité) – avec symptômes tels que : urticaire, éruption cutanée, gonflement des yeux, de la bouche ou du visage, difficultés pour respirer, démangeaisons.
- Inflammation du pancréas (pancréatite).
- Des analyses de sang montrant une augmentation de l'homocystéine (un type d'acide aminé).

##### Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Givlaari

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament est à usage unique exclusivement. Une fois ouvert, le produit doit être utilisé immédiatement.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Votre médecin ou votre infirmier/ère élimineront tous les médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Givlaari**

- La substance active est le givosiran.
- Chaque mL contient du givosiran sodique équivalent à 189 mg de givosiran.
- Les autres composants sont : hydroxyde de sodium, acide phosphorique et eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente Givlaari et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament se présente sous la forme d'une solution injectable limpide, incolore à jaune.

Chaque boîte contient un flacon de solution injectable de 1 mL.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150,  
1083 HP Amsterdam  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **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@genesispharmagroup.com

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5813 652  
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

**Κύπρος**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5813 652  
medinfo@genesispharmagroup.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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Alnylam UK Ltd.  
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)  
medinfo@alnylam.com

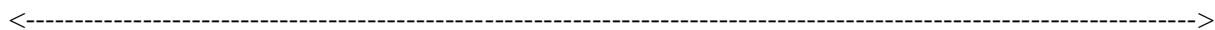
**Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Polska, Slovenská republika**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### **Instructions d'utilisation**

Voie sous-cutanée uniquement.

- Rassembler le matériel non inclus dans la boîte nécessaire à l'administration et qui comprendra une seringue stérile (1 mL ou 3 mL), une aiguille de calibre 21 (G) ou une aiguille plus grosse, une aiguille de 25 G ou 27 G et un contenant pour objets pointus et tranchants.
- Calculer le volume requis de Givlaari en fonction de la dose recommandée en fonction du poids. Si la dose est supérieure à 1 mL, il sera nécessaire d'utiliser plus d'un flacon et plus d'une injection sous-cutanée pourra alors être administrée. Le volume maximal acceptable à administrer pour une injection unique est de 1,5 mL.
- Pour prélever Givlaari, tenir le flacon à la verticale ou l'incliner légèrement et vérifier que le bord plat de l'aiguille est dirigé vers le bas.
- Aspirer le volume d'injection indiqué à l'aide de l'aiguille de 21 G ou plus.
- Répartir les doses nécessitant des volumes supérieurs à 1,5 mL de façon égale dans plusieurs seringues, chaque injection contenant à peu près le même volume.
- Pointer l'aiguille et la seringue vers le haut et tapoter la seringue pour faire remonter les éventuelles bulles. Une fois les bulles en haut de la seringue, pousser doucement le piston pour éliminer les bulles de la seringue. Vérifier qu'il y a toujours la bonne quantité de médicament dans la seringue.
- Une fois la dose préparée et présente dans la seringue d'administration, remplacer l'aiguille de 21 G ou plus par une aiguille de 25 G ou 27 G.
- Remarque : ne pas faire pousser le médicament dans l'aiguille de 25 G ou 27 G.
- L'injection peut être effectuée dans l'abdomen ou, si nécessaire, sur l'arrière ou le côté de la partie supérieure des bras ou les cuisses. Envisager de changer régulièrement de site d'injection. Ne pas administrer dans les tissus cicatriciels ou les zones rouges, enflammées ou enflées.
- Remarque : lors de l'administration d'injections sous-cutanées dans l'abdomen, la zone de 5,0 cm de diamètre autour du nombril doit être évitée.
- Nettoyer la zone prévue pour l'injection à l'aide d'un tampon d'alcool et attendre que la zone sèche complètement.
- Vérifier que la technique d'injection est appropriée. Ne pas injecter dans une veine ou un muscle.
- Pincer et soulever la peau au site d'injection choisi. Insérer l'aiguille selon un angle droit (90 degrés) pour faire l'injection juste sous la peau. Chez les patients présentant peu de tissu sous-cutané ou si la taille de l'aiguille est supérieure à 2,5 cm, l'aiguille doit être insérée selon un angle de 45 degrés.
- Ne pas appuyer sur le piston lors de l'insertion dans la peau. Une fois l'aiguille insérée à travers la peau, relâcher la peau pincée et administrer la dose lentement et de façon régulière. Une fois le médicament administré, compter au moins 5 secondes avant de retirer l'aiguille de la peau. Appuyer légèrement un morceau de coton ou de gaze contre le site d'injection, si besoin. Ne pas remettre le capuchon de l'aiguille en place.
- Remarque : ne pas aspirer après avoir inséré l'aiguille pour prévenir les lésions tissulaires, les hématomes et les ecchymoses.
- Si plus d'une injection est nécessaire pour une dose unique de Givlaari, les sites d'injection doivent être espacés d'au moins 2 cm des sites d'injection précédents.
- N'utiliser le flacon qu'une seule fois. Une fois la dose injectée, éliminer le médicament inutilisé du flacon conformément à la réglementation locale.
- N'utiliser les seringues, aiguilles de transfert et aiguilles d'injection qu'une seule fois. Éliminer les seringues et aiguilles utilisées conformément aux exigences locales.