

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Givlaari 189 mg/ml solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml de solução contém givosiran sódico equivalente a 189 mg de givosiran.

Cada frasco para injetáveis contém 189 mg de givosiran.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável.

Solução transparente, incolor a amarela (pH de aproximadamente 7,0; osmolalidade: 275 – 295 mOsm/kg).

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Givlaari é indicado no tratamento de porfiria hepática aguda (PHA) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

A terapêutica deve ser iniciada sob supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento da porfiria.

#### Posologia

A dose recomendada de Givlaari é de 2,5 mg/kg uma vez por mês, administrada via injeção subcutânea. A dosagem baseia-se no peso real.

A dose (em mg) e o volume (em ml) do doente devem ser calculados da seguinte forma:

Peso do doente (kg) × dose (2,5 mg/kg) = quantidade total (mg) do medicamento a administrar.

Quantidade total (mg) dividida pela concentração do frasco (189 mg/ml) = volume total do medicamento (ml) a injetar.

#### *Dose esquecida*

Em caso de esquecimento de uma dose, o tratamento deve ser administrado o quanto antes. A dosagem deve ser retomada em intervalos mensais depois da administração da dose esquecida.

#### *Alteração da dose devido a reações adversas*

Em doentes com elevações das transaminases clinicamente relevantes, que interromperam a administração da dose e sofreram subsequentemente uma melhoria dos níveis de transaminases, pode ser considerada a possibilidade de retomar a dose a 1,25 mg/kg uma vez por mês (ver secções 4.4 e 4.8).

## Populações especiais

### *Idosos*

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com idade > 65 anos (ver secção 5.2).

### *Compromisso hepático*

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina  $\leq 1 \times$  ULN (limite superior normal) e AST (aspartato aminotransferase)  $> 1 \times$  ULN ou bilirrubina  $> 1 \times$  ULN a  $1,5 \times$  ULN)). Givlaari não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 4.4).

### *Compromisso renal*

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]  $\geq 15$  a  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Givlaari não foi estudado em doentes com doença renal terminal ou doentes em diálise (ver secção 4.4).

## *População pediátrica*

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com idade  $\geq 12$  a  $< 18$  anos (ver secção 5.2). A segurança e eficácia de Givlaari em crianças com idade  $< 12$  anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

Apenas para via subcutânea.

Este medicamento é fornecido como uma solução pronta a utilizar num frasco de utilização única.

- O volume de Givlaari necessário deve ser calculado tendo em conta a dose recomendada com base no peso.
- O volume máximo aceitável numa injeção é de 1,5 ml. Se a dose for superior a 1 ml, será necessário mais do que um frasco.
- As doses que requeiram mais de 1,5 ml devem ser administradas como várias injeções (a dose total mensal dividida igualmente entre seringas que contenham aproximadamente o mesmo volume) para minimizar um potencial desconforto no local de injeção devido ao volume a injetar.
- Este medicamento deve ser injetado de forma subcutânea no abdómen; locais de injeção alternativos incluem a coxa ou o braço.
- Para injeções ou doses subsequentes, é recomendável alternar o local de injeção.
- Este medicamento não deve ser administrado em cicatrizes ou áreas que estão avermelhadas, inflamadas ou inchadas.

Para obter instruções pormenorizadas, queira consultar as instruções de utilização que se destinam apenas a profissionais de saúde, fornecidas com o folheto informativo.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade grave (por ex., anafilaxia) à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

### Doentes com subtipos de PHA que não porfiria intermitente aguda (PIA)

Os dados de eficácia e segurança nos doentes com subtipos de PHA que não PIA (coproporfiria hereditária [CPH], porfiria variegata [PV] e porfiria por deficiência de ALA desidratase [PAD]) são

limitados (ver secção 5.1). Este facto deverá ser considerado ao realizar a avaliação individual do benefício-risco nestes subtipos raros de PHA.

#### Reação anafilática

Nos estudos clínicos, ocorreu um episódio de anafilaxia num doente com um historial de asma alérgica e atopia (ver secção 4.8). Os sinais e sintomas de anafilaxia devem ser monitorizados. Em caso de anafilaxia, a administração deste medicamento deve ser imediatamente descontinuada e deve ser instituído um outro tratamento médico apropriado.

#### Elevações das transaminases

Foram observadas elevações das transaminases em doentes tratados com givosiran. As elevações das transaminases ocorreram essencialmente entre 3 a 5 meses após o início do tratamento (ver secção 4.8).

Devem realizar-se testes da função hepática antes de iniciar o tratamento. Estes testes devem ser repetidos mensalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento e posteriormente conforme clinicamente indicado. A interrupção ou descontinuação do tratamento deverá ser considerada em caso de elevações das transaminases clinicamente relevantes. Em caso de melhoria subsequente dos níveis de transaminases, pode ser considerada a possibilidade de retomar o tratamento com uma dose de 1,25 mg/kg após a interrupção (ver secção 4.2). Existem dados limitados sobre a eficácia e a segurança da dose inferior, especialmente em doentes que apresentaram anteriormente elevações das transaminases. Não existem dados sobre o aumento de forma sequencial da dose de 1,25 mg/kg para a dose de 2,5 mg/kg após a interrupção da dose por elevações dos níveis de transaminases (ver secção 4.8).

#### Níveis de homocisteína no sangue aumentados

Os níveis de homocisteína no sangue podem estar aumentados em doentes com PHA, carências vitamínicas ou doença renal crónica. Durante o tratamento com givosiran, observaram-se aumentos nos níveis de homocisteína no sangue em comparação com os níveis antes do tratamento (ver secção 4.8). Desconhece-se a relevância clínica dos aumentos de homocisteína no sangue durante o tratamento com givosiran. Contudo, os aumentos de homocisteína foram anteriormente associados a um aumento do risco de acontecimentos tromboembólicos.

Recomenda-se a medição dos níveis de homocisteína no sangue antes de iniciar o tratamento e a monitorização de alterações durante o tratamento com givosiran. Em doentes com níveis elevados de homocisteína, pode considerar-se uma terapêutica para reduzir os níveis de homocisteína.

#### Efeitos na função renal

Durante o tratamento com givosiran, foram comunicados aumentos dos níveis de creatinina sérica e diminuições da TFGe (ver secção 4.8). No estudo controlado com placebo, o aumento médio de creatinina no mês 3 foi de 6,5 µmol/l (0,07 mg/dl) e foi resolvido ou estabilizado até ao mês 6 com tratamento contínuo mensal de 2,5 mg/kg de givosiran.

Foi observada a progressão do compromisso renal em alguns doentes com doença renal pré-existente. Nestes casos, é necessária uma monitorização atenta da função renal durante o tratamento.

#### Excipientes

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

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

Num estudo clínico de interação fármaco-fármaco, o givosiran provocou uma redução fraca a moderada da atividade de determinadas enzimas CYP450 no fígado, aumentando, assim, as exposições no plasma:

- CYP1A2: aumento de 1,3 vezes da  $C_{\text{máx.}}$  e aumento de 3,1 vezes da  $AUC_{0-\infty}$  da cafeína
- CYP2D6: aumento de 2,0 vezes da  $C_{\text{máx.}}$  e aumento de 2,4 vezes da  $AUC_{0-\infty}$  do dextrometorfano
- CYP2C19: aumento de 1,1 vezes da  $C_{\text{máx.}}$  e aumento de 1,6 vezes da  $AUC_{0-\infty}$  do omeprazol
- CYP3A4: aumento de 1,2 vezes da  $C_{\text{máx.}}$  e aumento de 1,5 vezes da  $AUC_{0-\infty}$  do midazolam
- CYP2C9: sem efeito na exposição do losartan

Recomenda-se precaução durante a utilização de medicamentos que sejam substratos da CYP1A2 ou CYP2D6 durante o tratamento com Givlaari, uma vez que este medicamento pode aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico ou alterar os seus perfis de acontecimentos adversos. Considere diminuir a dose de substratos da CYP1A2 ou CYP2D6 de acordo com a informação do medicamento aprovada.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de givosiran em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva na presença de toxicidade materna (ver secção 5.3). A utilização deste medicamento pode ser considerada durante a gravidez tendo em conta o benefício de saúde esperado para a mulher e os potenciais riscos para o feto.

### Amamentação

Desconhece-se se o givosiran/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis demonstraram a excreção de givosiran/metabolitos no leite (para consultar os pormenores, ver secção 5.3). Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Givlaari tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de givosiran na fertilidade humana. Em estudos em animais, não foi detetado qualquer impacto na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

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

Os efeitos de Givlaari sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas nos doentes tratados com givosiran são reações no local de injeção (RLI) (36%), náuseas (32,4%) e fadiga (22,5%). As reações adversas que resultaram na descontinuação do tratamento foram a ocorrência de transaminases elevadas (0,9%) e reação anafilática (0,9%).

### Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas são apresentadas como termos preferidos do MedDRA segundo as classes de sistemas de órgãos (SOC) do MedDRA por frequência. Dentro de cada grupo de frequência, as reações

adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. A frequência das reações adversas é expressa de acordo com as seguintes categorias:

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )
- Frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Raras ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

**Tabela 1: Reações adversas**

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequentes
	Reação anafilática	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Muito frequentes
	Pancreatite	Frequentes
Afeções hepatobiliares	Elevações das transaminases	Muito frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea <sup>a</sup>	Muito frequentes
Doenças renais e urinárias	Diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) <sup>b</sup>	Muito frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção	Muito frequentes
	Fadiga	Muito frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Homocisteína no sangue aumentada <sup>c</sup>	Frequentes

<sup>a</sup> Inclui prurido, eczema, eritema, erupção cutânea, erupção cutânea com prurido, urticária.

<sup>b</sup> Inclui aumento da creatinina no sangue, diminuição da TFG, doença renal crónica (diminuição da TFG estimada [TFGe]), compromisso renal.

<sup>c</sup> Inclui homocisteína no sangue anómala, hiper-homocisteinemia, homocisteína no sangue aumentada

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Testes da função hepática*

No estudo controlado com placebo, 7 (14,6%) doentes tratados com givosiran e um (2,2%) doente tratado com placebo apresentaram um aumento da alanina aminotransferase (ALT) de mais de 3 vezes o ULN. Em 5 doentes tratados com givosiran, as elevações das transaminases foram resolvidas com a dosagem em curso a 2,5 mg/kg. Conforme previsto no protocolo, um doente (com porfiria variegata) com a ALT 8 vezes superior ao ULN descontinuou o tratamento e um doente com a ALT 5 vezes superior ao ULN interrompeu o tratamento e retomou a dosagem a 1,25 mg/kg. As elevações da ALT foram resolvidas em ambos os doentes.

##### *Reações no local de injeção*

Nos estudos clínicos abertos e controlados com placebo, foram notificadas reações no local de injeção em 36% dos doentes e, geralmente, foram de gravidade ligeira a moderada, a maioria de curta duração e resolvidas sem tratamento. Os sintomas notificados mais frequentemente incluíam eritema, dor e prurido. Ocorreram reações no local de injeção em 7,8% das injeções, não tendo resultado na descontinuação do tratamento. Três doentes (2,7%) apresentaram recorrência de reações de eritema únicas e de curta duração num local de injeção anterior com uma dose de administração subsequente.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

#### **4.9 Sobredosagem**

Não foi notificado qualquer caso de sobredosagem. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização do doente quanto à presença de sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser instituído um tratamento sintomático adequado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: produtos diversos para o metabolismo e trato digestivo, código ATC: A16AX16

#### Mecanismo de ação

O givosiran é um ácido ribonucleico interferente pequeno (siRNA) de cadeia dupla que provoca a degradação do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) do ácido aminolevulínico sintase 1 (*ALAS1*) em hepatócitos através do RNA de interferência, resultando numa redução do mRNA *ALAS1* hepático induzido para os níveis normais. Isto conduz à redução dos níveis circulantes de intermédios neurotóxicos, ácido aminolevulínico (ALA) e porfobilinogénio (PBG), os principais fatores que provocam ataques e outras manifestações de doenças de PHA.

#### Efeitos farmacodinâmicos

No estudo controlado com placebo em doentes com PHA que recebem givosiran 2,5 mg/kg uma vez por mês (ENVISION), foram observadas reduções médias da linha basal no ALA e PBG na urina de 83,7% e 75,1%, respetivamente, 14 dias depois da primeira dose. As reduções máximas nos níveis de ALA e PBG foram atingidas perto do mês 3 com reduções médias da linha basal de 93,8% para o ALA e 94,5% para o PBG e foram sustentadas com a dosagem repetida uma vez por mês.

Os dados observados e a modelação demonstraram que a dosagem mensal com givosiran 2,5 mg/kg resultou numa maior redução e menor flutuação dos níveis de ALA, em comparação com doses inferiores a 2,5 mg/kg ou a dosagem uma vez a cada 3 meses.

#### Imunogenicidade

Em estudos clínicos abertos e controlados com placebo, 1 de 111 doentes com PHA (0,9%) desenvolveu anticorpos antifármaco (AAF) emergentes durante o tratamento com givosiran. Os títulos de AAF foram baixos e de curta duração, sem evidência de efeito sobre a eficácia clínica, segurança, farmacocinética ou perfis farmacodinâmicos do medicamento.

#### Eficácia clínica

A eficácia de givosiran foi avaliada num estudo multinacional aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo (ENVISION).

#### *ENVISION*

Um número total de 94 doentes com PHA (89 doentes com porfiria intermitente aguda (PIA), 2 doentes com porfiria variegata (PV), 1 doente com coproporfiria hereditária (CPH) e 2 doentes sem mutação identificada num gene relacionado com porfiria) foram aleatorizados (1:1) para receber injeções subcutâneas uma vez por mês de givosiran 2,5 mg/kg ou placebo durante o período de dupla ocultação de 6 meses. Os doentes aleatorizados para givosiran incluíam 46 doentes com PIA, 1 doente com PV e 1 doente com CPH. Neste estudo, os critérios de inclusão especificavam um mínimo de 2 ataques de porfiria que necessitassem de hospitalização, uma consulta médica de urgência ou a administração intravenosa de hemina em casa nos 6 meses anteriores à entrada no estudo. A utilização de hemina durante o estudo foi permitida para o tratamento de ataques de porfiria aguda. A idade média dos doentes no estudo ENVISION era de 37,5 anos (faixa de 19 a 65 anos); 89,4% dos doentes eram do sexo feminino e 77,7% eram caucasianos. Os braços do tratamento foram equilibrados no que diz respeito à taxa anual histórica de ataques de porfiria (taxa da linha basal média geral de 8 por ano), profilaxia anterior com hemina, utilização de medicamentos opioides e medidas de sintomas crónicos entre ataques notificados pelo doente.

A medida mais eficaz foi a taxa anual de ataques (TAA) de porfiria compósita durante o período de dupla ocultação de 6 meses e consistia em três componentes: ataques que exigissem hospitalização, consulta médica de urgência ou administração intravenosa de hemina em casa. Esta medida de eficácia dos compostos foi avaliada como parâmetro principal em doentes com PIA e como parâmetro secundário na população geral de doentes com PHA. O tratamento com este medicamento resultou numa redução significativa da TAA de porfiria compósita, em comparação com o grupo de placebo, de 74% em doentes com PIA (Tabela 2). Foram observados resultados comparáveis em doentes com PHA, com uma redução de 73%. Foram observados resultados consistentes para cada um dos 3 componentes do parâmetro de ataque de porfiria compósita.

Os resultados observados ao longo de 6 meses foram mantidos ao longo do mês 12, com uma TAA média (Q1, Q3) de 0,0 (0,0, 3,5) observada para doentes com dosagem contínua com o medicamento durante o período de extensão do estudo aberto.

O givosiran reduziu os ataques de porfiria em comparação com o placebo em doentes com PHA em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo a idade, sexo, raça, região, índice de massa corporal (IMC) na linha basal, profilaxia anterior com hemina, taxa histórica de ataques, utilização anterior de opioides crónicos quando não estava a ter ataques e a presença de sintomas crónicos quando não estava a ter ataques.

Foram estudados outros parâmetros de eficácia clínica em doentes com PIA, que se encontram resumidos na Tabela 2.

**Tabela 2: Resultados da eficácia clínica em doentes com PIA durante o período de dupla ocultação de 6 meses do estudo ENVISION**

Parâmetro	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)
<b>Taxa anual de ataques de porfiria compósita<sup>a</sup></b>		
TAA média (IC 95%) <sup>b</sup>	12,5 (9,4, 16,8)	3,2 (2,3, 4,6)
Razão de incidências (IC 95%) <sup>b</sup> (givosiran/placebo)	0,26 (0,16, 0,41)	
Valor p <sup>b</sup>	< 0,001	
TAA média, (Q1, Q3)	10,7 (2,2, 26,1)	1,0 (0,0, 6,2)
Número de doentes com 0 ataques (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
<b>Dias anuais de utilização de hemina</b>		
Média (IC 95%) <sup>b</sup>	29,7 (18,4, 47,9)	6,8 (4,2, 10,9)
Razão (IC 95%) <sup>b</sup> (givosiran/placebo)	0,23 (0,11, 0,45)	
Valor p <sup>b</sup>	< 0,001	
<b>Pior pontuação de dor diária<sup>c</sup></b>		
Linha basal, mediana (Q1, Q3)	3,3 (1,9, 5,6)	2,2 (1,2, 4,5)
Mediana da diferença de tratamento (95%) (givosiran-placebo)	-10,1 (-22,8, 0,9)	
Valor p	< 0,05	
<b>RCF do PI-12<sup>d</sup></b>		
Linha basal, média (DP)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Alteração da linha basal no mês 6, média de MQ (IC 95%)	1,4 (-1,0, 3,9)	5,4 (3,0, 7,7)
Diferença da média de MQ (IC 95%) (givosiran-placebo)	3,9 (0,6, 7,3)	
Valor p nominal	< 0,05	

TAA, Taxa anual de ataques; PIA, Porfiria intermitente aguda; IC, Intervalo de confiança; Q1, Quartil 1; Q3, Quartil 3; MQ, Mínimo quadrado; RCF, Resumo dos componentes físicos; SF-12, Questionário de saúde de 12 indicadores

<sup>a</sup> Os ataques de porfiria compósita incluem três componentes: ataques que necessitem de hospitalização, consultas médicas de urgência ou administração intravenosa de hemina em casa.

<sup>b</sup> Com base no modelo de regressão binomial negativo. Uma razão de incidências < 1 representa um resultado favorável para o givosiran.

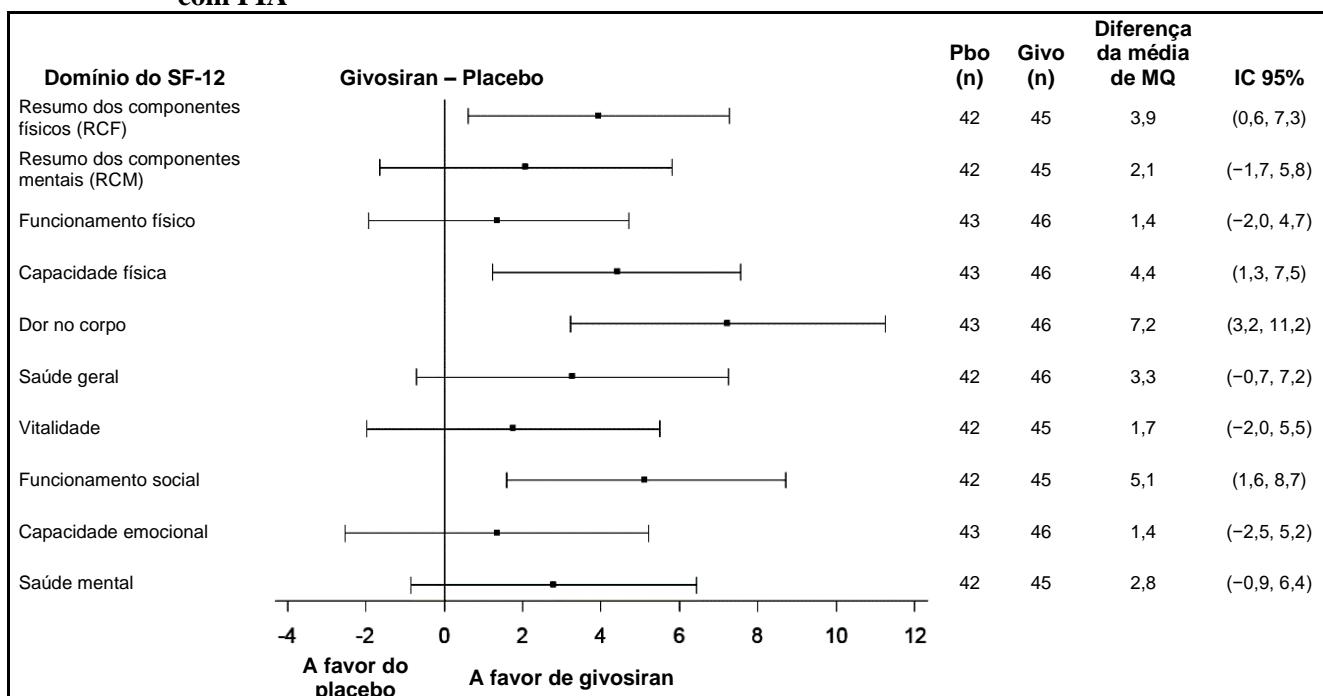
<sup>c</sup> Doentes que forneceram uma autoavaliação da sua pior dor com base numa escala de classificação numérica (ECN) de 0 a 10. Uma pontuação mais baixa significa menos sintomas. A mediana da diferença de

tratamento e o IC foram calculados utilizando o método Hodges-Lehmann; o valor  $p$  foi baseado no teste da soma dos números de ordem de Wilcoxon, que foi realizado post-hoc após os dados terem demonstrado um desvio significativo da distribuição normal.

<sup>d</sup> Uma pontuação maior indica uma melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde; analisado com o método de medidas repetidas do modelo de efeito misto (MMRM). O parâmetro não foi testado formalmente quanto ao significado estatístico; foi notificado um valor  $p$  nominal.

Além de uma melhoria significativa da linha basal na pontuação do RCF do SF-12 em comparação com os doentes tratados com placebo no mês 6, houve provas consistentes a favor deste medicamento nos domínios da dor no corpo, da capacidade física e do funcionamento social, mas não nos domínios da saúde geral, do funcionamento físico, da capacidade emocional, vitalidade e saúde mental (Figura 1).

**Figura 1: Alteração da linha basal no mês 6 nas pontuações dos domínios do SF-12 em doentes com PIA**



PIA, Porfiria intermitente aguda; IC, Intervalo de confiança; Givo, givosiran; Pbo, placebo; MQ, Mínimo quadrado; RCM, Resumo dos componentes mentais; RCF, Resumo dos componentes físicos; SF-12, Questionário de saúde de 12 indicadores, versão 2.

Numa avaliação global do doente (Patient Global Impression of Change, Impressão global de alteração do doente – PGIC) uma maior proporção de doentes com PIA tratados com givosiran (61,1%) do que com placebo (20%) classificou o seu estado geral como “muito melhor” ou “melhor” desde o início do estudo.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com este medicamento em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da PHA (ver secção 4.2 e secção 5.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após a administração subcutânea, o givosiran é rapidamente absorvido com um tempo até à concentração plasmática máxima ( $t_{máx.}$ ) de 0,5 a 2 horas. A uma dose mensal de 2,5 mg/kg, os picos das concentrações plasmáticas no estado estacionário de givosiran ( $C_{máx.}$ ) e a área sob a curva da hora de dosagem até 24 horas após a dosagem ( $AUC_{24}$ ) foram de  $321 \pm 163$  ng/ml e  $4130 \pm 1780$  ng·h/ml,

respectivamente, e os valores correspondentes para o metabolito ativo foram de  $123 \pm 79,0$  ng/ml e  $1930 \pm 1210$  ng·h/ml, respectivamente.

### Distribuição

O givosiran é mais do que 90% ligado às proteínas plasmáticas sobre a taxa de concentração observada em humanos a uma dose mensal de 2,5 mg/kg. A estimativa da população para o volume de distribuição aparente no estado estacionário ( $V_d/F$ ) para o givosiran e para o metabolito ativo foi de 10,4 l. O givosiran e o seu metabolito ativo distribuem-se essencialmente para o fígado após a dosagem subcutânea.

### Biotransformação

O givosiran é metabolizado pelas nucleases para oligonucleotídeos de menor comprimento. O metabolito ativo AS(N-1)3' givosiran (com igual potência que o givosiran) foi um metabolito principal no plasma com 45% de exposição ( $AUC_{0-24}$ ) relativamente ao givosiran a uma dose mensal de 2,5 mg/kg. Estudos *in vitro* indicam que o givosiran não é metabolizado pelas enzimas CYP450.

### Eliminação

O givosiran e o seu metabolito ativo são eliminados do plasma essencialmente através do metabolismo, com uma semivida terminal estimada de aproximadamente 5 horas. A estimativa da população para a depuração plasmática aparente foi de 36,6 l/h para o givosiran e 23,4 l/h para o AS(N-1)3' givosiran. Após a dosagem subcutânea, até 14% e 13% da dose de givosiran administrada foi recuperada na urina como givosiran e o seu metabolito ativo, respectivamente, ao longo de 24 horas. A depuração renal variou entre 1,22 a 9,19 l/h para o givosiran e 1,40 a 12,34 l/h para o metabolito ativo.

### Linearidade/não linearidade

O givosiran e o seu metabolito ativo apresentaram uma farmacocinética linear no plasma sobre o intervalo de dosagem de 0,35 a 2,5 mg/kg. Em doses superiores a 2,5 mg/kg, a exposição do plasma aumentou ligeiramente mais do que proporcionalmente à dose. O givosiran apresentou uma farmacocinética independente do tempo com uma dosagem crónica no regime de dosagem recomendado de 2,5 mg/kg uma vez por mês. Não foi observada uma acumulação de givosiran ou do metabolito ativo no plasma após a dosagem mensal repetida.

### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

As concentrações de givosiran no plasma não refletem o alcance ou a duração da atividade farmacodinâmica. Uma vez que o givosiran é uma terapêutica específica para o fígado, as concentrações no plasma diminuem rapidamente devido à absorção pelo fígado. No fígado, o givosiran apresenta uma semivida longa que conduz a uma duração prolongada do efeito farmacodinâmico ao longo do intervalo de dosagem mensal.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não foram realizados quaisquer estudos em doentes com idade > 65 anos. A idade não foi uma covariável significativa na farmacocinética do givosiran.

#### *Sexo e raça*

Nos estudos clínicos, não foram observadas diferenças na farmacocinética ou farmacodinâmica de givosiran com base no sexo ou na raça.

#### *Compromisso hepático*

Os doentes adultos com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina  $\leq 1 \times$  ULN e AST  $> 1 \times$  ULN ou bilirrubina  $> 1 \times$  ULN a  $1,5 \times$  ULN) apresentaram uma exposição no plasma comparável de givosiran e do seu metabolito ativo no plasma, assim como uma farmacodinâmica semelhante (redução da percentagem do ALA e PBG na urina) à dos doentes com função hepática normal. Não foram realizados quaisquer estudos em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secções 4.2 e 4.4).

#### *Compromisso renal*

Os doentes adultos com compromisso renal ligeiro ( $\text{TFGe} \geq 60$  a  $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), compromisso renal moderado ( $\text{TFGe} \geq 30$  a  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ou compromisso renal grave ( $\text{TFGe} \geq 15$  a  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) apresentaram uma exposição no plasma comparável de givosiran e do seu metabolito ativo e uma farmacodinâmica semelhante (percentagem de redução do ALA e PBG na urina) a doentes com função renal normal ( $\text{TFGe} \geq a 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Não foram realizados quaisquer estudos em doentes com doença renal terminal ou doentes com diálise (ver secções 4.2 e 4.4).

#### População pediátrica

Os dados disponíveis sugerem que o peso, mas não a idade, foi uma covariável significativa na farmacocinética do givosiran. A uma dose de 2,5 mg/kg, é esperada uma exposição semelhante em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, assim como em adultos, com o mesmo peso.

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

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Nos estudos de toxicidade de dose repetida realizados em ratos e macacos, o rato foi identificado como a espécie mais sensível aos efeitos relacionados com givosiran, sendo que o fígado foi identificado como o principal órgão-alvo de toxicidade tanto no rato como no macaco. Não foram observados resultados adversos associados à administração crónica semanal de givosiran em ratos e macacos a doses que atingiram múltiplos de exposição de 3,5 e 26,3 vezes, respetivamente, quando comparado com as exposições atingidas em doentes que receberam a dose humana máxima recomendada.

#### Genotoxicidade/carcinogenicidade

O givosiran não apresentou um potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo*.

Foram realizados estudos de carcinogenicidade em ratinhos Tg-masH2 e ratos Sprague Dawley. A avaliação do givosiran no estudo de carcinogenicidade de 26 semanas em ratinhos Tg-masH2 não demonstrou evidências de carcinogenicidade com os níveis de dose até 1500 mg/kg/mês. O estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos resultou em efeitos neoplásicos limitados a um aumento da incidência de adenomas hepatocelulares nos machos com a dose de 100 mg/kg/mês (42 vezes os níveis da exposição plasmática alcançados com a dose máxima recomendada em humanos [MRHD], com base na AUC). Além disso, foram observadas lesões pré-neoplásicas proliferativas no fígado nas fêmeas com doses de 50 mg/kg/mês (15 vezes os níveis da exposição plasmática alcançados com a MRHD], com base na AUC). Desconhece-se a relevância deste achado para a população-alvo pretendida.

#### Toxicidade reprodutiva

Foram realizados estudos de desenvolvimento embrionário/fetal em ratos e macacos durante a organogénese. O givosiran apresentou uma toxicidade materna significativa nos coelhos (incluindo a perda de peso médio materno) e resultou num aumento da perda pós-implantação como resultado do aumento das reabsorções precoces e de uma baixa incidência das variações esqueléticas. Estes resultados são considerados um efeito indireto, secundário à toxicidade materna. Não foram

observados efeitos adversos no desenvolvimento em ratos que receberam a dose maternotóxica de aproximadamente 9 vezes a dose humana máxima recomendada.

Num estudo do desenvolvimento pós-natal em ratos, não foi observado um efeito no crescimento e desenvolvimento da cria.

Não foram observados efeitos adversos na fertilidade dos ratos machos e fêmeas quando administrados com givosiran.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Hidróxido de sódio (ajuste de pH)

Ácido fosfórico (ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

Uma vez aberto o frasco para injetáveis, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

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

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

Frasco para injetáveis de vidro com rolha de borracha revestida com fluoropolímero e selo de alumínio de abertura fácil. Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de solução injetável.

Embalagem de um frasco para injetáveis.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Este medicamento destina-se apenas a administração única.

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

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

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amesterdão

Países Baixos

**8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1428/001

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

Data da primeira autorização: 2 de março de 2020

Data da última renovação: 14 novembro 2024

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

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

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amesterdão  
Países Baixos

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

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

- Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

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

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Givlaari 189 mg/ml solução injetável  
givosiran

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada frasco contém givosiran sódico equivalente a 189 mg de givosiran em 1 ml de solução.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Hidróxido de sódio

Ácido fosfórico

Água para preparações injetáveis

Consultar o folheto informativo para mais informações

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável  
189 mg/1 ml  
1 frasco

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Para administração única.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldisstraat 150  
1083 HP Amesterdão  
Países Baixos

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

EU/1/20/1428/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Givlaari

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

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

PC  
SN  
NN

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

**ETIQUETA DO FRASCO**

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

Givlaari 189 mg/ml solução injetável

givosiran

Via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

189 mg/1 ml

**6. OUTROS**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Givlaari 189 mg/ml solução injetável givosiran

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

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

#### O que contém este folheto:

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

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

##### O que é Givlaari

Givlaari contém a substância ativa “givosiran”.

##### Para que é utilizado Givlaari

Givlaari é utilizado para tratar porfiria hepática aguda em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

##### O que é porfiria hepática aguda

A porfiria hepática aguda é uma doença rara hereditária. É provocada por um defeito numa das proteínas que constituem uma molécula denominada heme no fígado. Uma vez que existe um problema numa das proteínas necessárias para criar a heme, ocorre uma acumulação de algumas das substâncias utilizadas para produzir a heme, nomeadamente o ácido aminolevulínico (ALA) e o porfobilinogénio (PBG). Uma quantidade excessiva de ALA e PBG pode provocar lesões nos nervos e causar ataques de dor graves, náuseas, fraqueza muscular e alterações na função mental. Algumas pessoas com porfiria hepática aguda também podem ter sintomas, como dor e náuseas, entre os ataques. Complicações a longo prazo visíveis em pessoas com porfiria hepática aguda incluem hipertensão arterial, doença renal crónica e doença no fígado.

##### Como funciona Givlaari

Este medicamento funciona ao reduzir a quantidade de uma enzima denominada ALAS1 que controla a quantidade de ALA e PBG produzida pelo fígado. Ao reduzir a ALAS1, o fígado produz menos ALA e PBG. Esta ação pode ajudar a reduzir os efeitos desta doença.

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

##### Givlaari não lhe deve ser administrado

- se alguma vez teve uma reação alérgica grave ao givosiran ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Givlaari.

### Reação alérgica grave

- Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro em caso de quaisquer sinais de uma reação alérgica grave. Os sinais encontram-se indicados na secção 4 “Efeitos indesejáveis graves”.
- Caso tenha uma reação alérgica grave, o seu médico ou enfermeiro irá interromper imediatamente a utilização do medicamento e poderá ter de tomar outros medicamentos para controlar os sintomas.

### Problemas no fígado

A utilização deste medicamento pode afetar o seu fígado. Realizará análises ao sangue para examinar o funcionamento do seu fígado antes de iniciar o tratamento com Givlaari e periodicamente durante o tratamento. Se estes testes apresentarem resultados alterados, o seu médico ou enfermeiro decidirá se o tratamento deve ser interrompido ou se deve parar de forma definitiva. Foram observados resultados alterados em alguns doentes tratados com este medicamento, principalmente entre 3 a 5 meses após o início do tratamento.

### Problemas renais

A utilização deste medicamento pode afetar os seus rins, especialmente se já tiver sido diagnosticado com problemas renais. O seu médico irá examinar a forma como os seus rins estão a funcionar enquanto estiver a utilizar este medicamento, especialmente se já tiver problemas renais.

### Análises aos níveis de homocisteína

Ao receber este medicamento, as análises de sangue podem mostrar um aumento na homocisteína, um tipo de aminoácido, em comparação com os seus níveis de homocisteína antes de iniciar o tratamento. O seu médico irá verificar os níveis de homocisteína no seu sangue antes e durante o tratamento. Se os seus níveis de homocisteína estiverem elevados, o seu médico poderá administrar-lhe uma terapêutica para reduzir os níveis de homocisteína.

## **Crianças**

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 12 anos, uma vez que não existe experiência do uso do medicamento nesta faixa etária.

## **Outros medicamentos e Givlaari**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Ao utilizar determinados medicamentos, este medicamento poderá prolongar ou aumentar o seu efeito ou alterar os seus efeitos indesejáveis.

## **Gravidez**

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar este medicamento.

## **Amamentação**

Estudos em animais sugerem que este medicamento pode passar para o leite materno. Se estiver a amamentar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. O seu médico irá então ajudá-la a decidir se deve parar de amamentar ou parar o tratamento com Givlaari, considerando o benefício da amamentação para o bebé e o benefício da terapêutica para si.

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

É improvável que este medicamento tenha qualquer efeito na sua capacidade de condução ou utilização de máquinas.

## **Givlaari contém sódio**

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

### **3. Como Givlaari é administrado**

#### **Que quantidade de Givlaari é administrada**

O seu médico irá determinar a quantidade de medicamento a administrar. A quantidade dependerá do seu peso.

- A dose recomendada é de 2,5 miligramas por cada quilo do seu peso
- O medicamento ser-lhe-á administrado uma vez por mês (a cada 4 semanas)
- Se as análises ao sangue demonstrarem problemas no fígado, o seu médico pode interromper o tratamento com Givlaari ou pará-lo de forma definitiva. O seu médico pode considerar a possibilidade de retomar o tratamento com uma dose mais reduzida.

#### **Como Givlaari é administrado**

Este medicamento ser-lhe-á administrado uma vez por mês por um médico ou enfermeiro. É administrado como uma injeção sob a pele (subcutaneamente) na área do estômago (abdômen) ou, em alguns casos, no braço ou na coxa. O local de injeção será alternado. Se a dose for superior a 1 ml, será necessário utilizar mais do que um frasco e poderá ser necessário administrar mais do que uma injeção subcutânea.

#### **Se lhe for administrada uma quantidade excessiva de Givlaari**

Na hipótese improvável de o seu médico ou enfermeiro lhe administrar uma quantidade excessiva de medicamento (sobredosagem), este irá examiná-lo quanto à presença de efeitos indesejáveis.

#### **Caso se tenha esquecido da sua dose de Givlaari**

Caso tenha faltado a uma marcação para a sua injeção, fale com o seu médico ou enfermeiro o quanto antes.

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

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

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

## Efeitos indesejáveis graves

### Reações alérgicas graves (pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas)

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro em caso de qualquer um dos seguintes sinais de reação alérgica grave (reação anafilática) – a injeção terá de ser interrompida e poderá ter de tomar outros medicamentos para tratar a reação:

- inchaço – principalmente dos lábios, língua ou garganta, dificultando a deglutição ou respiração
- problemas de respiração ou pieira
- sensação de tonturas ou desmaios
- erupção na pele, urticária
- comichão

## Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou enfermeiro se observar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

### **Muito frequentes:** podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Náuseas
- Análises ao sangue demonstram um aumento das transaminases, que são enzimas do fígado (um sinal de possível inflamação do fígado)
- Erupções na pele, incluindo vermelhidão, comichão ou pele seca, eczema ou urticária
- Análises ao sangue demonstram um aumento da creatinina, uma substância eliminada do seu organismo pelos rins, ou uma diminuição da taxa de filtração glomerular (sinais de possíveis problemas renais)
- Vermelhidão, dor, comichão ou inchaço no local de injeção (reação no local de injeção)
- Sensação de cansaço

### **Frequentes:** podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Um tipo de reação alérgica (hipersensibilidade) – com sintomas como urticária, erupção na pele, inchaço dos olhos, boca ou face, dificuldade em respirar e comichão
- Inflamação do pâncreas (pancreatite)
- Aumento da homocisteína (um tipo de aminoácido) nas análises de sangue

## Comunicação de efeitos indesejáveis

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

## 5. Como conservar Givlaari

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento destina-se apenas a administração única. Uma vez aberto, utilize o produto imediatamente.

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. O seu médico ou enfermeiro irá deitar fora os medicamentos que já não serão utilizados. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

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

### **Qual a composição de Givlaari**

- A substância ativa é o givosiran.
- Cada ml contém givosiran sódico equivalente a 189 mg de givosiran.
- Os outros componentes são hidróxido de sódio, ácido fosfórico e água para preparações injetáveis. Ver secção 2 “Givlaari contém sódio”.

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

Este medicamento é uma solução injetável transparente, incolor a amarela.

Cada embalagem contém um frasco de 1 ml de solução injetável.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amesterdão  
Países Baixos

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

#### **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

#### **Lietuva**

Medison Pharma Lithuania UAB  
Tel: +370 37 213824  
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

#### **Česká republika**

Medison Pharma s.r.o.  
Tel: +420 221 343 336  
medinfo.czechia@medisonpharma.com

#### **Magyarország**

Medison Pharma Hungary Kft  
Tel.: +36 1 293 0955  
medinfo.hungary@medisonpharma.com

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Alnylam Germany GmbH  
Tel: 0800 2569526 (+49 89 20190112)  
medinfo@alnylam.com

#### **Nederland**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 0800 282 0025 (+31 20 369 7861)  
medinfo@alnylam.com

**Eesti**

Medison Pharma Estonia OÜ  
Tel: +372 679 5085  
medinfo.estonia@medisonpharma.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: 0805 542 656 (+33 187650921)  
medinfo@alnylam.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

**Ísland**

Alnylam Netherlands B.V.  
Sími: +31 20 369 7861  
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

**Latvija**

Medison Pharma Latvia SIA  
Tel: +371 67 717 847  
medinfo.latvia@medisonpharma.com

**Norge**

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

**Österreich**

Alnylam Austria GmbH  
Tel: 0800 070 339 (+43 720 778 072)  
medinfo@alnylam.com

**Polska**

Medison Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 152 49 42  
medinfo.poland@medisonpharma.com

**Portugal**

Alnylam Portugal  
Tel: 707201512 (+351 21 269 8539)  
medinfo@alnylam.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Medison Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 201 109 65  
medinfo.slovakia@medisonpharma.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

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

## **Outras fontes de informação**

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

<----->

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

### **Instruções de utilização**

Apenas para via subcutânea.

- Reuna os materiais não incluídos na embalagem que são necessários para a administração, nomeadamente, uma seringa esterilizada (1 ml ou 3 ml), uma agulha de 21 G (gauge) ou maior, uma agulha de 25 G ou 27 G e um recipiente para objetos cortantes.
- Calcule o volume de Givlaari necessário tendo em conta a dose recomendada com base no peso. Se a dose for superior a 1 ml, será necessário utilizar mais do que um frasco e poderá ser necessário administrar mais do que uma injeção subcutânea. O volume máximo de administração aceitável numa injeção é de 1,5 ml.
- Para retirar Givlaari, segure o frasco na vertical ou incline-o ligeiramente e certifique-se de que a extremidade plana da agulha aponta para baixo.
- Retire o volume de injeção indicado com a agulha de 21 G ou maior.
- Divida de forma igual as doses que requerem volumes superiores a 1,5 ml por várias seringas, sendo que cada injeção deverá conter aproximadamente o mesmo volume.
- Aponte a agulha e a seringa para cima e bata ligeiramente na seringa para mover quaisquer bolhas de ar para o topo. Assim que as bolhas estiverem no topo, pressione lentamente o êmbolo para forçar as bolhas de ar a saírem da seringa. Verifique se a seringa ainda tem a dose correta de medicamento.
- Assim que dose estiver preparada e na seringa de administração, substitua a agulha de 21 G ou maior por uma agulha de 25 G ou 27 G.
- Nota: Não empurre este medicamento para a agulha de 25 G ou 27 G.
- A injeção pode ser administrada no abdómen ou, se necessário, na parte posterior ou lateral dos braços ou nas coxas. Considere alternar as zonas de injeção. Não administre em cicatrizes ou áreas que estejam avermelhadas, inflamadas ou inchadas.
- Nota: No caso de injeções subcutâneas no abdómen, deverá evitar a administração numa zona de 5,0 cm de diâmetro em redor do umbigo.
- Limpe a zona onde tenciona injetar com uma compressa com álcool e aguarde até que a área seque totalmente.
- Aplique uma técnica de injeção adequada. Não injete numa veia ou num músculo.
- Aperte e eleve a pele no local de injeção escolhido. Introduza a agulha a um ângulo reto (90 graus) para injetar a solução logo abaixo da pele. Em doentes com pouco tecido subcutâneo ou se a agulha tiver mais de 2,5 cm de comprimento, a agulha tem de ser introduzida a um ângulo de 45 graus.
- Não pressione o êmbolo enquanto estiver a penetrar na pele. Assim que a agulha estiver introduzida na pele, solte a pele que estava a apertar e administre a dose de forma lenta e constante. Uma vez administrado o medicamento, conte, no mínimo, até 5 segundos antes de retirar a agulha da pele. Pressione ligeiramente uma gaze ou um pedaço de algodão sobre o local de injeção, conforme necessário. Não volte a colocar a tampa da agulha.
- Nota: Não aspire após introduzir a agulha, a fim de evitar lesões nos tecidos, hematomas e equimoses.
- Se for necessário mais do que uma injeção para uma única dose de Givlaari, os locais de injeção devem ter, pelo menos, 2 cm de distância em relação aos locais de injeção anteriores.
- Utilize o frasco apenas uma vez. Depois de injetar a dose, elimine qualquer medicamento não utilizado no frasco de acordo com as regulamentações locais.

- Utilize as seringas, agulhas de transferência e agulhas de injeção apenas uma vez. Elimine quaisquer seringas e agulhas utilizadas de acordo com as exigências locais.