

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Givlaari 189 mg/ml soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține givosiran sodic, echivalent cu givosiran 189 mg.

Fiecare flacon conține givosiran 189 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, de la incoloră la galbenă (pH de aproximativ 7,0, osmolalitate: 275 – 295 mOsm/kg).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Givlaari este indicat pentru tratamentul porfiriei hepatice acute (PHA) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a porfiriei.

Doze

Doza recomandată de Givlaari este de 2,5 mg/kg o dată pe lună, administrată prin injecție subcutanată. Doza se bazează pe greutatea corporală efectivă.

Doza administrată pacientului (în mg) și volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează:

Greutatea corporală a pacientului (kg) × doza (2,5 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată.

Cantitatea totală (mg) împărțită la concentrația flaconului (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.

Doză omisă

Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică trebuie reluată conform utilizării la intervale lunare, după administrarea dozei omise.

Modificarea dozei în caz de reacții adverse

La pacienții cu creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic, care au întrerupt administrarea dozei și care prezintă o îmbunătățire ulterioară a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi avută în vedere o reluare a terapiei cu doza de 1,25 mg/kg, administrată o dată pe lună (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta > 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie $\leq 1 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN) și concentrație plasmatică a aspartat aminotransferazei (AST) $> 1 \times$ LSN sau bilirubinemie $> 1 \times$ LSN până la $1,5 \times$ LSN). Givlaari nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata estimată de filtrare glomerulară [GFRe] ≥ 15 până la < 90 ml/min / $1,73$ m²). Givlaari nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienții dializați (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta ≥ 12 până la < 18 ani (vezi pct. 5.2). Siguranța și eficacitatea Givlaari la copii cu vârsta < 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Doar pentru administrare subcutanată.

Acest medicament este furnizat sub formă de soluție gata de utilizare, într-un flacon destinat unei singure utilizări.

- Volumul necesar de Givlaari trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcție de greutate.
- Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecție este de 1,5 ml. Dacă doza este mai mare de 1 ml, este necesar mai mult de un flacon.
- Dozele care necesită mai mult de 1,5 ml trebuie administrate sub formă de mai multe injecții (doza lunară totală împărțită în mod egal între seringi, cu fiecare injecție conținând aproximativ același volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului de injecție din cauza volumului injecției.
- Acest medicament trebuie injectat subcutanat la nivelul abdomenului; locurile alternative de injecție includ coapsa sau partea superioară a brațului.
- Pentru injecții sau doze ulterioare, se recomandă schimbarea locului de injecție.
- Acest medicament nu trebuie administrat în țesut cicatricial sau în zone eritematoase, inflamate sau tumefiate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu alte subtipuri de PHA decât porfirie intermitentă acută (PIA)

Datele privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu alte subtipuri de PHA decât PIA (coproporfirie ereditară (CPE), porfirie variegată (PV) și porfirie cu deficit de AAL dehidratată (PDA)) sunt limitate (vezi pct. 5.1). Acest lucru trebuie luat în considerare la evaluarea raportului beneficiu-risc individual în aceste subtipuri rare de PHA.

Reacție anafilactică

În studiile clinice, s-a produs anafilaxie la un pacient care avea antecedente de astm bronșic alergic și atopie (vezi pct. 4.8). Semnele și simptomele anafilaxiei trebuie monitorizate. Dacă se produce anafilaxie, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă imediat și trebuie instituit un tratament medical adecvat.

Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor

S-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor la pacienții tratați cu givosiran. Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor s-au produs, mai ales, între 3 și 5 luni după începerea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Trebuie efectuate teste ale funcției hepatice înainte de începerea tratamentului. Aceste teste trebuie repetate lunar în primele 6 luni de tratament și după cum se indică clinic ulterior. Întreruperea sau oprirea tratamentului trebuie luată în considerare în caz de creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic. După întreruperea terapiei, în cazul îmbunătățirii ulterioare a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului, cu o doză de 1,25 mg/kg (vezi pct. 4.2). Există date limitate privind eficacitatea și siguranța dozei mai mici, în special la pacienții care au prezentat anterior creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor. Nu există date privind creșterea secvențială a dozei de 1,25 mg/kg la doza de 2,5 mg/kg după creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor (vezi pct. 4.8).

Valori crescute ale homocisteinei în sânge

Este posibilă creșterea valorii homocisteinei în sânge la pacienții cu PHA, cu deficit de vitamine sau cu afecțiuni cronice renale. Pe durata tratamentului cu givosiran au fost observate creșteri ale valorii homocisteinei în sânge comparativ cu valorile anterioare inițierii tratamentului (vezi pct. 4.8). Nu se cunoaște semnificația clinică a valorilor crescute ale homocisteinei în sânge pe durata tratamentului cu givosiran. Cu toate acestea, valorile crescute ale homocisteinei au fost anterior asociate cu un risc crescut de evenimente tromboembolice.

Se recomandă măsurarea valorii homocisteinei în sânge înainte de inițierea tratamentului și monitorizarea modificărilor apărute pe durata tratamentului cu givosiran. La pacienții cu valori crescute ale homocisteinei poate fi luată în considerare o terapie pentru scăderea valorii homocisteinei.

Efecte asupra funcției renale

În timpul tratamentului cu givosiran au fost raportate creșteri ale creatininemiei și scăderi ale GFR. În studiul controlat cu placebo, creșterea mediană a creatininemiei în luna 3 a fost de de 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl) și a fost rezolvată sau stabilizată până în luna 6 în condițiile continuării tratamentului lunar cu doza de givosiran 2,5 mg/kg.

Progresia insuficienței renale a fost observată la unii pacienți cu boală renală preexistentă. În astfel de cazuri, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale în timpul tratamentului.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un studiu clinic de interacțiune medicament-medicament, givosiranul a dus la o reducere de la slabă până la moderată a activității anumitor enzime CYP450 hepatice, crescând astfel expunerile plasmatiche:

- CYP1A2: creștere de 1,3 ori a C_{max} și creștere de 3,1 ori a $ASC_{0-\infty}$ ale cafeinei
- CYP2D6: creștere de 2,0 ori a C_{max} și creștere de 2,4 ori a $ASC_{0-\infty}$ ale dextrometorfanului
- CYP2C19: creștere de 1,1 ori a C_{max} și creștere de 1,6 ori a $ASC_{0-\infty}$ ale omeprazolului
- CYP3A4: creștere de 1,2 ori a C_{max} și creștere de 1,5 ori a $ASC_{0-\infty}$ ale midazolamului
- CYP2C9: niciun efect asupra expunerii la losartan

Se recomandă prudență atunci când se administrează medicamente care sunt substraturi ale CYP1A2 sau CYP2D6 în timpul tratamentului cu Givlaari, deoarece acest medicament le poate crește sau prelungi efectul terapeutic sau poate modifica profilul reacțiilor adverse la aceste medicamente. Trebuie avută în vedere scăderea dozei de substrat CYP1A2 sau CYP2D6 în conformitate cu informațiile aprobate pentru aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea givosiranului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, în prezența toxicității materne (vezi pct. 5.3). Utilizarea acestui medicament poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, ținându-se cont de beneficiile pentru sănătate preconizate pentru femeie și riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă givosiranul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția givosiranului în lapte (vezi pct. 5.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Givlaari având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul givosiranului asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat niciun impact asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Givlaari nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu givosiran sunt reacțiile la locul de injectare (RLI) (36%), greața (32,4%) și fatigabilitatea (22,5%). Reacțiile adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost concentrațiile plasmatiche crescute ale transaminazelor (0,9%) și reacția anafilactică (0,9%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate ca termeni preferați de MedDRA, în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) MedDRA, în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența reacțiilor adverse este exprimată conform următoarelor categorii:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică	Mai puțin frecvente
	Hipersensibilitate	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Foarte frecvente
	Pancreatită	Frecvente
Tulburări hepato-biliare	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate tranzitorii ^a	Foarte frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rată de filtrare glomerulară scăzută ^b	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare	Foarte frecvente
	Fatigabilitate	Foarte frecvente
Investigații	Valori crescute ale homocisteinei în sânge ^c	Frecvente

^a Include prurit, eczemă, eritem, erupții cutanate tranzitorii, erupție pruriginoasă, urticarie.

^b Include creștere a creatininemiei, rată de filtrare glomerulară scăzută, boală renală cronică (scădere a GFR), insuficiență renală.

^c Include valori anormale ale homocisteinei în sânge, hiperhomocisteinemie, valori crescute ale homocisteinei în sânge.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Teste privind funcția hepatică

În studiul controlat cu placebo, 7 (14,6%) pacienți tratați cu givosiran și un (2,2%) pacient la care s-a administrat placebo au avut o creștere a concentrației plasmatice a alanin aminotransferazei (ALT) de 3 ori mai mare față de LSN. La 5 pacienți tratați cu givosiran, creșterile concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor s-au rezolvat în cazul continuării tratamentului cu doza de 2,5 mg/kg. Per protocol, un pacient (cu porfirie variegată) cu o concentrație plasmatică a ALT de 8 ori mai mare față de LSN a întrerupt tratamentul și la un pacient cu o concentrație plasmatică a ALT de 5 ori mai mare față de LSN s-a întrerupt tratamentul și ulterior s-a reluat terapia cu doza de 1,25 mg/kg. Creșterile concentrațiilor plasmatice ale ALT la ambii pacienți au fost rezolvate.

Reacții la locul de injectare

În studiile clinice controlate cu placebo și deschise au fost raportate reacții la locul de injectare la 36% dintre pacienți și acestea au fost, în general, ușoare sau moderate ca severitate, în majoritate tranzitorii și rezolvate fără tratament. Cele mai frecvent raportate simptome au inclus eritem, durere și prurit. Reacțiile la locul de injectare s-au produs la 7,8% dintre injectări și nu au dus la întreruperea tratamentului. Trei pacienți (2,7%) au prezentat reacții singulare și tranzitorii de reapariție a eritemului la nivelul locului injectării anterioare în cazul administrării ulterioare a dozei.

Imunogenitate

În studii clinice controlate cu placebo și deschise, 1 din 111 pacienți cu PHA (0,9%) a dezvoltat anticorpi antimedicament induși de tratament (AAM) în timpul terapiei cu givosiran. Titurile AAM au fost scăzute și tranzitorii, fără dovezi privind efectul asupra eficacității clinice, siguranței, profilurilor farmacocinetice sau farmacodinamice ale medicamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și instituirea unui tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Diverse produse pentru tractul alimentar și metabolism, codul ATC: A16AX16

Mecanism de acțiune

Givosiran este un acid ribonucleic interferent scurt (ARNim), dublu-catenar, care determină degradarea acidului ribonucleic mesager (ARNm) acid aminolevulinic sintază 1 (*ALAS1*) în hepatocite, prin interferență ARN, rezultând o reducere a ARNm *ALAS1* hepatic indus la normal. Acest lucru duce la reducere a concentrațiilor plasmatice ale intermediarilor neurotoxici acid aminolevulinic (AAL) și porfobilinogen (PBG), factorii cauzali-cheie ai crizelor și altor manifestări ale PHA.

Efecte farmacodinamice

În studiul controlat cu placebo la pacienți cu PHA tratați cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea inițială a AAL și PBG urinare de 83,7% și, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL și PBG au fost obținute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea inițială de 93,8% pentru AAL și de 94,5% pentru PBG și aceste valori au fost menținute prin administrare repetată o dată pe lună.

Datele observate și modelarea au demonstrat că schema terapeutică cu administrarea o dată pe lună a dozei de givosiran 2,5 mg/kg a cauzat o reducere mai mare și o fluctuație mai mică a valorilor AAL, comparativ cu utilizarea de doze mai mici de 2,5 mg/kg sau cu schema terapeutică cu administrare o dată la 3 luni.

Eficacitate clinică

Eficacitatea givosiranului a fost evaluată în cadrul unui studiu multinațional randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (ENVISION).

ENVISION

Un număr total de 94 pacienți cu PHA (89 pacienți cu porfirie intermitentă acută (PIA), 2 pacienți cu porfirie variegată (PV), 1 pacient cu coproporfirie ereditară (CPE) și 2 pacienți fără mutație identificată într-o genă corelată cu porfirie) au fost repartizați randomizat în raport 1:1 pentru a li se administra o dată pe lună injecții subcutanate cu givosiran 2,5 mg/kg sau placebo în timpul perioadei de 6 luni în regim dublu-orb. Pacienții randomizați în grupul de tratament cu givosiran au inclus 46 pacienți cu PIA, 1 pacient cu PV și 1 pacient cu PCE. În acest studiu, criteriile de includere au specificat existența a cel puțin 2 crize de porfirie care au necesitat spitalizare, intervenție medicală de urgență sau administrare intravenoasă (i.v.) de hemină la domiciliu în cele 6 luni anterioare intrării în studiu. Utilizarea heminei în timpul studiului a fost permisă pentru tratamentul episoadelor acute de

porfirie. Vârsta medie a pacienților din studiul ENVISION a fost de 37,5 ani (interval cuprins între 19 și 65 ani); 89,4% dintre pacienți au fost de sex feminin, iar 77,7% au fost de rasă albă. Grupele de tratament au fost echilibrate în raport cu rata istorică anualizată de crize de porfirie (rata medie generală de bază de 8 crize pe an), profilaxia anterioară cu hemină, utilizarea medicamentelor opioide și măsurile raportate de pacienți pentru simptomatologia cronică din perioada dintre crize.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost rata anuală de crize (RAC), un parametru compus pentru crize de porfirie, evaluat în perioada dublu-orb cu durata de 6 luni care a inclus trei componente: crize care necesită spitalizare, intervenție medicală de urgență sau administrare i.v. de hemină la domiciliu. Acest parametru compus pentru determinarea eficacității a fost evaluat ca obiectiv principal la pacienții cu PIA și ca obiectiv secundar la populația totală de pacienți cu PHA. Tratamentul cu acest medicament a cauzat o reducere semnificativă a RAC - a parametrului compus pentru crize de porfirie, comparativ cu placebo, de 74% la pacienții cu PIA ([Tabelul 2](#)). Rezultate comparabile au fost observate la pacienții cu PHA, cu o reducere de 73%. Au fost observate rezultate consecvente pentru fiecare dintre cele 3 componente ale parametrului compus pentru crize de porfirie.

Rezultatele observate pe parcursul a 6 luni au fost menținute până în Luna 12, cu o valoare mediană a RAC (Q1, Q3) de 0,0 (0,0, 3,5) observată pentru pacienții care au continuat administrarea medicamentului în perioada de extindere a studiului deschis.

Givosiranul a redus crizele de porfirie, comparativ cu placebo, la pacienții cu PHA, în toate subgrupurile prespecificate, incluzând vârsta, sexul, rasa, regiunea, indicele de masă corporală (IMC) inițial, utilizarea anterioară a profilaxiei cu hemină, rata istorică de crize, utilizarea anterioară cronică de opioide în perioada fără crize și prezența simptomatologiei cronice anterioare în perioada dintre crize.

Obiectivele suplimentare privind eficacitatea clinică au fost studiate la pacienții cu PIA și sunt rezumate în [Tabelul 2](#).

Tabelul 2: Rezultatele eficacității clinice la pacienți cu PIA în perioada de 6 luni în regim dublu-orb a studiului ENVISION

Obiectiv	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)
Rata anualizată de crize în cadrul parametrului compus pentru crize de porfirie^a		
RAC mediu (Î 95%) ^b	12,5 (9,4, 16,8)	3,2 (2,3, 4,6)
Raport rată (Î 95%) ^b (givosiran/placebo)	0,26 (0,16, 0,41)	
Valoare p ^b	<0,001	
RAC median, (Q1, Q3)	10,7 (2,2, 26,1)	1,0 (0,0, 6,2)
Număr de pacienți cu 0 crize (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Număr anualizat de zile cu utilizare de hemină		
Medie (Î 95%) ^b	29,7 (18,4, 47,9)	6,8 (4,2, 10,9)
Raport (Î 95%) ^b (givosiran/placebo)	0,23 (0,11, 0,45)	
Valoare p ^b	<0,001	
Scor zilnic al durerii cel mai puternic resimțite^c		
Inițial, median (Q1, Q3)	3,3 (1,9, 5,6)	2,2 (1,2, 4,5)
Mediană a diferenței de tratament (95%) (givosiran-placebo)	-10,1 (-22,8, 0,9)	
Valoare p	<0,05	
RCF al FS-12^d		
Inițial, medie (DS)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Schimbare de la valoarea inițială în Luna 6, medie LS (Î 95%)	1,4 (-1,0, 3,9)	5,4 (3,0, 7,7)
Diferență medie LS (Î 95%) ^b (givosiran/placebo)	3,9 (0,6, 7,3)	
Valoare p nominală	<0,05	

RAC, rata anualizată de crize; PIA, porfirie intermitentă acută; Î, interval de încredere; Q1, cvartilă 1; Q3, cvartilă 3; LS, cel mai mic pătrat; RCF, rezumatul componentelor fizice; FS-12, studiul de sănătate în formă scurtă cu 12 puncte

^a Parametrul compus pentru crize de porfirie includ trei componente: crize care necesită spitalizare, intervenții de asistență medicală de urgență sau administrarea i.v. de hemină la domiciliu.

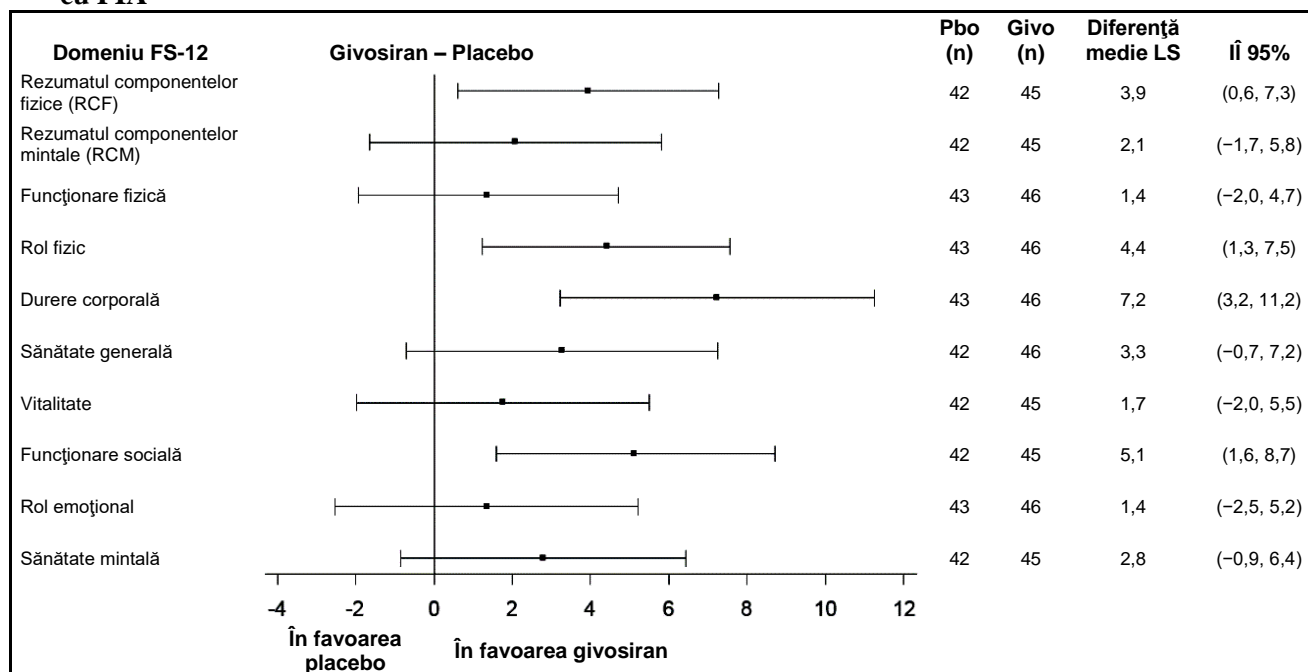
^b Pe baza modelului de regresie binomială negativă. Un raport al ratei <1 reprezintă un rezultat favorabil pentru givosiran.

^c Pacienții au furnizat o autoevaluare zilnică a durerii resimțite cel mai puternic pe baza unei scale de evaluare numerice de la 0 la 10 (SEN). Un scor mai mic indică mai puține simptome. Mediana diferenței de tratament și Î au fost estimate utilizându-se metoda Hodges-Lehmann; valoarea p s-a bazat pe testul Wilcoxon al sumei rangurilor, care a fost efectuat post-hoc, după ce datele au arătat o abatere semnificativă de la distribuția normală.

^d Un scor mai mare indică îmbunătățirea calității vieții legate de sănătate; analizat folosindu-se metoda măsurătorilor repetate ale modelului cu efect mixt (MMRM). Obiectivul nu a fost testat formal pentru semnificație statistică; a fost raportată o valoare p nominală.

În Luna 6, în plus față de îmbunătățirea mai mare față de valoarea inițială a scorului RCF al FS-12, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, au existat dovezi consecvente ale efectului în favoarea acestui medicament în domeniile durerii corporale, rolului fizic și funcționării sociale, dar nu și în domeniile generale de sănătate, funcționare fizică, rol emoțional, vitalitate și sănătate mintală (Figura 1).

Figura 1: Modificare față de valoarea inițială în Luna 6 la scoruri de domeniu FS-12 la pacienți cu PIA



PIA, porfirie intermitentă acută; ÎI, interval de încredere; Givo, givosiran; Pbo, placebo; LS, cel mai mic pătrat; RCM, rezumatul componentelor mintale; RCF, rezumatul componentelor fizice; FS-12, studiul de sănătate în formă scurtă cu 12 puncte, versiunea 2.

Într-o evaluare globală a pacienților (Patient Global Impression of Change – PGIC), o proporție mai mare de pacienți cu PIA tratați cu givosiran (61,1%), comparativ cu placebo (20%), au evaluat starea lor generală ca fiind „foarte mult îmbunătățită” sau „mult îmbunătățită” față de începutul studiului.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu acest medicament în toate subseturile de populație pediatrică în tratamentul PHA (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată, givosiranul este absorbit rapid, cu un timp până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) cuprins între 0,5 și 2 ore. În cazul administrării dozei de 2,5 mg/kg o dată pe lună, concentrațiile plasmatice maxime la starea de echilibru ale givosiranului (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul administrării până la 24 ore de la utilizarea dozei (ASC_{24}) au fost de 321 ± 163 ng/ml și de 4130 ± 1780 ng·oră/ml, iar valorile corespunzătoare pentru metabolitul activ au fost de $123 \pm 79,0$ ng/ml și, respectiv, de 1930 ± 1210 ng·oră/ml.

Distribuție

Givosiranul este legat de proteine plasmatice în proporție de peste 90%, în intervalul de concentrații plasmatice observat la om, în cazul administrării dozei de 2,5 mg/kg o dată pe lună. Estimarea populațională pentru volumul de distribuție aparent la stare de echilibru (V_d/F) pentru givosiran și pentru metabolitul activ a fost de 10,4 l. Givosiranul și metabolitul său activ se distribuie în principal la nivel hepatic după administrarea subcutanată.

Metabolizare

Givosiranul este metabolizat de nucleaze la oligonucleotide cu lungimi reduse. Metabolitul activ AS(N-1)3' givosiran (cu potență egală cu cea a givosiranului) a fost un metabolit principal în plasmă, determinând o expunere de 45% (ASC_{0-24}) comparativ cu cea determinată de givosiran, în cazul administrării dozei de 2,5 mg/kg o dată pe lună. Studiile *in vitro* indică faptul că givosiranul nu este metabolizat de către enzimele CYP450.

Eliminare

Givosiranul și metabolitul său activ sunt eliminați din plasmă în primul rând prin metabolizare, cu un timp de înjumătățire plasmatică estimat de aproximativ 5 ore. Estimarea populațională pentru clearance-ul plasmatic aparent a fost de 36,6 l/oră pentru givosiran și de 23,4 l/oră pentru AS(N-1)3' givosiran. După administrarea subcutanată, până la 14% și 13% din doza administrată de givosiran au fost recuperate în urină sub formă de givosiran și, respectiv, metabolitul său activ, în decurs de 24 ore. Clearance-ul renal a variat de la 1,22 până la 9,19 l/oră pentru givosiran și de la 1,40 până la 12,34 l/oră pentru metabolitul activ.

Liniaritate/Non-liniaritate

Givosiranul și metabolitul său activ au prezentat farmacocinetică liniară în plasmă în intervalul de doze de la 0,35 până la 2,5 mg/kg. La doze mai mari de 2,5 mg/kg, expunerea plasmatică a crescut puțin mai mult decât proporțional cu doza. Givosiranul a prezentat farmacocinetică independentă de timp, în cazul administrării cronice conform schemei terapeutice cu doza recomandată de 2,5 mg/kg, utilizată o dată pe lună. Nu a existat nicio acumulare de givosiran sau metabolit activ în plasmă după administrarea repetată o dată pe lună.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Concentrațiile plasmatice ale givosiranului nu reflectă extinderea sau durata activității farmacodinamice. Întrucât givosiranul are ca țintă terapeutică ficatul, concentrațiile plasmatice scad rapid datorită absorbției la nivel hepatic. În ficat, givosiranul prezintă o perioadă de înjumătățire prelungită, care duce la o durată mai lungă a efectului farmacodinamic, efect ce se menține în cazul utilizării schemei terapeutice cu administrare lunară.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu vârsta > 65 ani. Vârsta nu a fost o covariabilă semnificativă în farmacocinetica givosiranului.

Sex și rasă

În studiile clinice nu a existat nicio diferență în farmacocinetica sau farmacodinamica givosiranului în funcție de sex sau rasă.

Insuficiență hepatică

Pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie $\leq 1 \times LSN$ și AST $> 1 \times LSN$, sau bilirubinemie $> 1 \times LSN$ până la $1,5 \times LSN$) au avut o expunere plasmatică comparabilă la givosiran și metabolitul său activ și o farmacodinamică similară (reducerea procentului de AAL și PBG urinare) cu pacienții cu funcție hepatică normală. Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală

Pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară (RFGe ≥ 60 până la < 90 ml/min/1,73 m²), insuficiență renală moderată (RFGe ≥ 30 până la < 60 ml/min/1,73 m²) sau insuficiență renală severă (RFGe ≥ 15 până la < 30 ml/min/1,73 m²) au avut o expunere plasmatică comparabilă la givosiran și metabolitul său activ și o farmacodinamică similară (reducerea procentuală a AAL și PBG urinare) cu pacienții cu

funcție renală normală (RFG_e ≥ 90 ml/ min/1,73 m²). Nu au fost efectuate studii la pacienți cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienți dializați (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți

Datele disponibile sugerează că greutatea corporală, dar nu și vârsta, a fost o covariabilă semnificativă în farmacocinetica givosiranului. La doza de 2,5 mg/kg, se preconizează o expunere similară la adolescenți cu vârsta de 12 ani sau mai mare și adulții cu aceeași greutate corporală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. În studiile de toxicitate cu doză repetată efectuate la șobolani și maimuțe, șobolanul a fost identificat ca fiind cea mai sensibilă specie la efectele legate de givosiran, ficatul fiind identificat drept principalul organ-țintă al toxicității atât la șobolan, cât și la maimuță. Nu au fost identificate dovezi de reacții adverse în asociere cu administrarea cronică, săptămânală de givosiran la șobolan și maimuță, la doze care au determinat o expunere de 3,5 mai mare și, respectiv, de 26,3 ori mai mare, comparativ cu expunerile obținute la pacienții tratați cu doza maximă recomandată la om.

Genotoxicitate/carcinogenitate

Givosiranul nu a prezentat un potențial genotoxic *in vitro* și *in vivo*.

Studiile de carcinogenitate au fost efectuate pe șoareci Tg-rasH2 și șobolani Sprague Dawley. Evaluarea givosiran într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 26 săptămâni la șoareci Tg-rasH2 nu a prezentat nicio dovadă de carcinogenitate la doze de până la 1500 mg/kg corp/lună. Rezultatele studiului de carcinogenitate la șobolani cu durata de 2 ani au demonstrat efecte neoplazice limitate la creșterea incidenței adenomului hepatocelular la masculi la doza de 100 mg/kg corp/lună (de 42 de ori nivelurile de expunere plasmatică obținute la doza maximă recomandată la om (DMRO), pe baza ASC). În plus, la femele au fost observate leziuni preneoplazice proliferative în ficat la doze de 50 mg/kg corp/lună (de 15 ori nivelurile de expunere plasmatică obținute la DMRO, pe baza ASC). Nu se cunoaște relevanța acestor dovezi în populația țintă vizată.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Au fost efectuate studii de dezvoltare embrio-fetală la șobolan și iepure în timpul organogenezei. Givosiranul a prezentat toxicitate maternă accentuată la iepure (inclusiv pierdere ponderală medie maternă) și a dus la avort crescut post-implantare, ca urmare a creșterii precoce a resorbțiilor și a unei incidențe scăzute a variațiilor scheletice. Aceste rezultate sunt considerate un efect indirect și secundar toxicității materne. Nu s-au observat efecte negative asupra dezvoltării la șobolanii cărora li s-a administrat doza toxică maternă de aproximativ 9 ori mai mare decât doza maximă uzuală recomandată la om.

Într-un studiu de dezvoltare postnatală efectuat la șobolan, nu a existat niciun efect asupra creșterii și dezvoltării puilor.

Nu s-au observat efecte adverse cu privire la fertilitatea șobolanilor masculi și femele atunci când li s-a administrat givosiran.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid fosforic (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După deschiderea flaconului, medicamentul trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă cu un dop din cauciuc acoperit cu fluoropolimer și un sigiliu din aluminiu detașabil.
Fiecare flacon conține 1 ml de soluție injectabilă.

Mărimea ambalajului - un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte manipulări

Acest medicament este pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1428/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 2 martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam,
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în toate actualizările ulterioare ale acesteia și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Givlaari 189 mg/ml soluție injectabilă
givosiran

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține givosiran sodic, echivalent cu givosiran 189 mg, în 1 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:
Hidroxid de sodiu
Acid fosforic
Apă pentru preparate injectabile
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
189 mg/1 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam,
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1428/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Givlaari

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Givlaari 189 mg/ml soluție injectabilă
givosiran
Administrare subcutanată

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

189 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Givlaari 189 mg/ml soluție injectabilă givosiran

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se da acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Givlaari și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Givlaari
3. Cum se administrează Givlaari
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Givlaari
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Givlaari și pentru ce se utilizează

Ce este Givlaari

Givlaari conține substanța activă givosiran.

Pentru ce este utilizat Givlaari

Givlaari este utilizat pentru tratamentul porfiriei hepatice acute la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Ce este porfiriea hepatică

Porfiriea hepatică acută este o boală rară, care poate să apară în cadrul aceleiași familii. Este cauzată de un defect într-una dintre proteinele care compun o moleculă „hem” din ficat. Deoarece există o problemă într-una dintre proteinele necesare pentru producerea de molecule „hem”, există o acumulare a unor substanțe care sunt utilizate pentru producerea moleculei „hem”, respectiv acidul aminolevulinic (AAL) și porfobilinogenul (PBG). O cantitate prea mare de AAL și PBG poate leza nervii și poate provoca crize grave de durere, greață, slăbiciune musculară și modificări ale funcției mintale. Unele persoane cu porfirie hepatică acută pot avea, de asemenea, între crize, simptome precum dureri și greață. Complicațiile pe termen lung care pot fi observate la persoanele cu porfirie hepatică acută includ tensiune arterială mare, boli renale cronice și boli hepatice.

Cum acționează Givlaari

Acest medicament acționează prin scăderea cantității unei enzime numite „ALAS1”, care controlează cât de mult AAL și PBG produce ficatul. Reducând ALAS1, ficatul produce mai puțin AAL și PBG. Acest lucru poate ajuta la reducerea efectelor acestei boli.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Givlaari

Nu trebuie să vi se administreze Givlaari:

- dacă ați avut vreodată o reacție alergică severă la givosiran sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra acest medicament.

Reacție alergică severă

- Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți orice semne ale unei reacții alergice severe. Semnele sunt enumerate în „Reacții adverse grave” la pct. 4.
- Dacă aveți o reacție alergică severă, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va înceta imediat administrarea medicamentului și este posibil să fie necesar să luați alte medicamente pentru controlul simptomelor.

Probleme hepatice

Utilizarea acestui medicament vă poate afecta ficatul. Vi se vor face analize de sânge pentru a vi se verifica funcția hepatică înainte de a începe tratamentul cu Givlaari și periodic în timpul tratamentului. Dacă aceste teste prezintă rezultate anormale, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va decide dacă trebuie să întrerupeți tratamentul sau să încetați tratamentul definitiv. Au fost observate rezultate anormale la unii pacienți tratați cu acest medicament, mai ales între 3 și 5 luni de la începerea tratamentului.

Probleme renale

Administrarea acestui medicament vă poate afecta rinichii, mai ales dacă ați fost deja diagnosticat cu probleme renale. Medicul dumneavoastră va verifica modul în care vă funcționează rinichii în timp ce utilizați acest medicament, mai ales dacă aveți deja probleme renale.

Testarea valorilor homocisteinei

Pe durata administrării acestui medicament este posibil ca analizele de sânge să arate o creștere a homocisteinei, un tip de aminoacid, comparativ cu valorile homocisteinei de dinainte de începerea tratamentului. Medicul dumneavoastră va verifica valorile homocisteinei în sânge atât înainte, cât și pe durata tratamentului. În cazul în care valorile homocisteinei sunt mari, medicul dumneavoastră vă poate administra o terapie pentru scăderea valorilor homocisteinei.

Copii

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani, deoarece nu există experiență în administrarea medicamentului la această grupă de vârstă.

Givlaari împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Atunci când utilizați anumite medicamente, acest medicament le poate prelungi sau crește efectul sau le poate modifica reacțiile adverse.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a folosi acest medicament.

Alăptarea

Studiile la animale sugerează că acest medicament poate trece în laptele uman. Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va ajuta apoi să decideți dacă să opriți alăptarea sau să opriți tratamentul cu Givlaari, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile terapiei pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca acest medicament să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Givlaari conține sodiu

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per ml, adică, practic, „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Givlaari

Cât de mult Givlaari se administrează

Medicul dumneavoastră va stabili cât de mult medicament vi se va administra. Cantitatea depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

- Doza recomandată este de 2,5 miligrame pentru fiecare kilogram de greutate corporală
- Vi se va administra medicamentul o dată pe lună (la interval de 4 săptămâni)
- Dacă analizele de sânge evidențiază probleme cu ficatul, medicul dumneavoastră poate întrerupe tratamentul cu Givlaari sau poate opri tratamentul definitiv. Este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Cum se administrează Givlaari

Acest medicament vă va fi administrat o dată pe lună, numai de către un medic sau o asistentă medicală. Se administrează sub formă de injecție sub piele (subcutanat), în zona stomacului (abdomen) sau, în unele cazuri, în partea superioară a brațului sau la nivelul coapsei. Locul injecției va fi schimbat. Dacă doza este mai mare de 1 ml, vor trebui utilizate mai multe flacoane și este posibil să trebuiască să vi se administreze mai mult de o injecție subcutanată.

Dacă vi se administrează prea mult Givlaari

În cazul puțin probabil în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă administrează prea mult (o supradoză), aceștia vor verifica dacă manifestați reacții adverse.

Dacă ați omis doza de Givlaari

Dacă ați omis o programare pentru injecție, discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală cât mai curând posibil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Reacții alergice severe (mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele semne ale unei reacții alergice severe (reacție anafilactică) – injectarea va trebui oprită și va trebui să luați alte medicamente pentru a aborda terapeutic reacția:

- umflare – în principal a buzelor, limbii sau gâtului, ceea ce face dificilă înghițirea sau respirația
- probleme la respirație sau respirație șuierătoare
- senzație de amețală sau leșin
- erupții trecătoare pe piele, urticarie
- mâncărime

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Greață
- Roșeață, durere, mâncărime sau umflare la locul de injectare (reacție la locul de injectare)
- Erupții trecătoare pe piele, inclusiv piele roșie, cu mâncărime sau uscată, eczeme sau urticarie
- Senzație de oboseală
- Analize de sânge care arată o creștere a transaminazelor, care sunt enzime din ficat (semn al unei posibile inflamații a ficatului)
- Analize de sânge care arată o creștere a creatininei, o substanță eliminată din corp de către rinichi, sau o scădere a ratei de filtrare glomerulară (semne ale unor posibile probleme renale)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 de persoane

- Un tip de reacție alergică (hipersensibilitate) cu simptome precum urticarie, erupții pe piele, umflare a ochilor, gurii sau feței, dificultăți la respirație, mâncărime.
- Inflamare a pancreasului (pancreatită).
- Analiza de sânge arată o creștere a valorilor homocisteinei (un tip de aminoacid).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Givlaari

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament este doar pentru o singură utilizare. După ce medicamentul este desigilat, trebuie utilizat imediat.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va arunca orice medicamente pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Givlaari

- Substanța activă este givosiran.
- Fiecare ml conține givosiran sodic, echivalent cu givosiran 189 mg.
- Celelalte componente sunt hidroxid de sodiu, acid fosforic și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Givlaari și conținutul ambalajului

Acest medicament este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la galbenă.

Fiecare ambalaj conține un flacon cu 1 ml de soluție injectabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.

Tel: 08002820025 (+31 203697861)

medinfo@alnylam.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

Accest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare

Numai pentru administrare subcutanată.

- Colectați materialele neincluse în ambalaj care sunt necesare pentru administrare, care vor include o seringă sterilă (1 ml sau 3 ml), un ac de calibru 21 (G) sau mai mare, un ac de calibru 25 G sau 27 G și un recipient pentru deșeuri ascuțite.
- Calculați volumul necesar de Givlaari pe baza dozei recomandate, în funcție de greutatea corporală. Dacă doza este mai mare de 1 ml, vor trebui utilizate mai multe flacoane și este posibil să fie necesar să administrați mai mult de o injecție subcutanată. Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecție per administrare este de 1,5 ml.
- Pentru a extrage Givlaari, țineți flaconul în poziție verticală sau ușor înclinat și asigurați-vă că marginea plată a acului este orientată în jos.
- Extrageți volumul de injectat indicat cu un ac de calibru 21 G sau mai mare.
- Divizați dozele care necesită volume mai mari de 1,5 ml, în mod egal, în mai multe seringi, fiecare injecție conținând aproximativ același volum.
- Îndreptați acul și seringă în sus și loviți ușor seringă pentru a deplasa eventualele bule în partea de sus. După ce bulele sunt în vârf, împingeți ușor pistonul pentru a forța bulele să iasă din seringă. Verificați pentru a vă asigura că mai aveți cantitatea corectă de medicament în seringă.
- După ce doza este pregătită și în seringă de administrare, înlocuiți acul de calibru 21 G sau mai mare cu un ac de calibru 25 G sau 27 G.
- Notă: nu împingeți acest medicament în acul de calibru 25 G sau 27 G.
- Injectarea se poate face în abdomen sau, dacă este necesar, în partea din spate sau laterală a brațelor ori la nivelul coapsei. Aveți în vedere schimbarea locurilor de injectare. Nu administrați în țesut cicatricial sau în zone care sunt înroșite, inflamate sau umflate.
- Notă: când se administrează injecții subcutanate la nivelul abdomenului, trebuie evitată zona circulară cu diametrul de 5,0 cm din jurul ombilicului.
- Curățați zona la nivelul căreia intenționați să efectuați administrarea cu un tampon cu alcool și așteptați ca zona să se usuce complet.
- Asigurați o tehnică corectă de injectare. Nu injectați în venă sau în mușchi.
- Strângeți și ridicați pielea la locul de injectare selectat. Introduceți acul sub un unghi drept (90 grade) pentru a administra injecția chiar sub piele. La pacienții cu țesut subcutanat subțire sau dacă dimensiunea acului este mai mare de 2,5 cm, acul trebuie introdus sub un unghi de 45 grade.
- Nu apăsați în jos pe piston în timp ce străpungeți pielea. După ce acul este introdus prin piele, eliberați pielea ciupită și administrați doza într-un mod lent și constant. După ce acest medicament a fost administrat, numărați cel puțin 5 secunde înainte de a retrage acul din piele. Apăsați ușor tifonul sau tamponul de vată pe locul de injectare, după caz. Nu puneți la loc capacul acului.
- Notă: Nu aspirați după introducerea acului pentru a preveni vătămarea țesuturilor și apariția de hematoame și vânătăi.
- Dacă este nevoie de mai mult de o injecție pentru o singură doză de Givlaari, locurile de injectare trebuie să fie la cel puțin 2 cm distanță de zonele anterioare de injectare.
- Folosiți flaconul numai o singură dată. După ce injectați doza, aruncați orice cantitate neutilizată de medicament din flacon, în conformitate cu reglementările locale.
- Utilizați seringile, acele de transfer și acele de injectare numai o singură dată. Eliminați toate seringile și acele utilizate în conformitate cu cerințele locale.