

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Givlaari 189 mg/ml solución inyectable.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene givosirán sódico equivalente a 189 mg de givosirán.

Cada frasco contiene 189 mg de givosirán.

### Excipientes con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente, de incolora a amarilla (pH de 7,0, aproximadamente; osmolalidad: 275 – 295 mOsm/kg).

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Givlaari está indicado para el tratamiento de la porfiria hepática aguda (PHA) en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

### 4.2 Posología y forma de administración

La terapia se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la porfiria.

#### Posología

La dosis recomendada de Givlaari es 2,5 mg/kg una vez al mes mediante inyección subcutánea. La dosis depende del peso corporal real.

La dosis del paciente (en mg) y el volumen (en ml) se deben calcular de la siguiente manera:

Peso corporal del paciente (kg) × dosis (2,5 mg/kg) = cantidad total (mg) del medicamento que se debe administrar.

Cantidad total (mg) dividida por la concentración del vial (189 mg/ml) = volumen total de medicamento (ml) que se debe inyectar.

#### *Dosis omitida*

Si se omite una dosis, el medicamento se debe administrar lo antes posible. La administración se debe reanudar a intervalos mensuales tras la administración de la dosis omitida.

### *Modificación de la dosis ante reacciones adversas*

En los pacientes con elevaciones de las transaminasas clínicamente relevantes, a los que se interrumpe la administración de la dosis y, posteriormente, se observa una mejora de los niveles de transaminasas, podría considerarse reanudar la dosis a 1,25 mg/kg una vez al mes (ver sección 4.4 y 4.8).

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se requieren ajustes de dosis en los pacientes de > 65 años (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina  $\leq 1 \times$  el límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST]  $> 1 \times$ LSN, o bilirrubina  $> 1 \times$ LSN a  $1,5 \times$ LSN). Givlaari no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (filtración glomerular estimada [FGe]  $\geq 15$  a  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Givlaari no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal terminal ni en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 4.4).

#### *Población pediátrica*

No se requieren ajustes de dosis en los pacientes de  $\geq 12$  a  $< 18$  años (ver sección 5.2). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Givlaari en niños de  $< 12$  años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Únicamente por vía subcutánea.

Este medicamento se suministra como una solución lista para su utilización en un vial de un solo uso.

- El volumen necesario de Givlaari se debe calcular en función de la dosis recomendada según el peso.
- El volumen máximo aceptable de cada inyección individual es de 1,5 ml. Si la dosis es superior a 1 ml, se precisará más de un frasco.
- Las dosis que requieren más de 1,5 ml se deben administrar en varias inyecciones (la dosis mensual total dividida en partes iguales en jeringas; cada inyección debe contener aproximadamente el mismo volumen) para reducir al mínimo la posible incomodidad en el lugar de inyección a causa del volumen de inyección.
- Este medicamento se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen; otros lugares de inyección pueden ser el muslo o el brazo.
- Para las inyecciones o dosis posteriores, se recomienda alternar el lugar de la inyección.
- Este medicamento no debe administrarse en tejido cicatricial ni en superficies enrojecidas, inflamadas o hinchadas.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad grave (p. ej., anafilaxia) al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Pacientes con subtipos de PHA distintos de la porfiria intermitente aguda (PIA)

Los datos de seguridad y eficacia en pacientes con subtipos de PHA distintos de la PIA (coproporfiria hereditaria [CPH], porfiria variegata [PV] y porfiria por deficiencia de ALA dehidratasa [PDA]) son

limitados (ver sección 5.1). Esto debe tenerse en cuenta a la hora de valorar el riesgo-beneficio en estos subtipos poco frecuentes de PHA.

### Reacción anafiláctica

En los estudios clínicos, la anafilaxia se produjo en un paciente que tenía antecedentes de asma alérgica y atopia (ver sección 4.8). Se deben controlar los signos y síntomas de la anafilaxia. Si ésta se produce, la administración de este medicamento debe interrumpirse de inmediato e iniciar el tratamiento médico adecuado.

### Elevación de los niveles de transaminasas

Se han observado elevaciones de los niveles de transaminasas en pacientes tratados con givosirán. Las elevaciones de las transaminasas se produjeron principalmente ente 3 y 5 meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8).

También se deben realizar análisis de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Dichos análisis deben repetirse con frecuencia mensual durante los primeros 6 meses de tratamiento y, a partir de entonces, según la indicación clínica. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir o suspender el tratamiento en el caso de elevaciones de los niveles de transaminasas clínicamente significativas. En caso de una mejora posterior en los niveles de transaminasas, se debe considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento a una dosis de 1,25 mg/kg tras su interrupción (ver sección 4.2). Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de las dosis bajas, en particular en pacientes que ya han sufrido elevaciones de las transaminasas. No hay datos sobre el aumento secuencial de la dosis de 1,25 mg/kg a 2,5 mg/kg tras la interrupción por elevaciones de los niveles de transaminasas (ver sección 4.8).

### Niveles de homocisteína en sangre elevados

Los niveles de homocisteína en sangre pueden estar aumentados en pacientes con PHA, cuando hay déficit de vitaminas o enfermedad renal crónica. Durante el tratamiento con givosirán se han observado aumentos en los niveles de homocisteína en sangre en comparación con los niveles anteriores al tratamiento (ver sección 4.8). Se desconoce la relevancia clínica del aumento de homocisteína en sangre durante el tratamiento con givosirán. Sin embargo, un aumento en los niveles de homocisteína se ha asociado, previamente, a un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

Se recomienda medir los niveles de homocisteína en sangre antes de iniciar el tratamiento y controlar los cambios durante el tratamiento con givosirán. En pacientes con niveles de homocisteína elevados, se puede considerar un tratamiento reductor de la homocisteína.

### Efectos en la función renal

Se han informado aumentos de los niveles séricos de creatinina y disminuciones de la FGe durante el tratamiento con givosirán. En el estudio controlado con placebo, la mediana de aumento de la creatinina en el mes 3 fue de 6,5  $\mu\text{mol/l}$  (0,07 mg/dl) y se resolvió o se estabilizó en el mes 6 con un tratamiento continuo mensual con 2,5 mg/kg de givosirán.

Se ha observado progresión de la insuficiencia renal en algunos pacientes con nefropatías ya existentes. Se requiere hacer un seguimiento exhaustivo de la función renal en esos casos.

### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En un estudio clínico de interacción farmacológica, givosirán produjo una reducción de baja a moderada en la actividad de determinadas enzimas del CYP450 en el hígado y, por tanto, aumentó la exposición a plasma:

- CYP1A2: aumento de 1,3 veces en la  $C_{máx}$  y aumento de 3,1 veces en el  $AUC_{0-\infty}$  de cafeína
- CYP2D6: aumento de 2,0 veces en la  $C_{máx}$  y aumento de 2,4 veces en el  $AUC_{0-\infty}$  de dextrometorfano
- CYP2C19: aumento de 1,1 veces en la  $C_{máx}$  y aumento de 1,6 veces en el  $AUC_{0-\infty}$  de omeprazol
- CYP3A4: aumento de 1,2 veces en la  $C_{máx}$  y aumento de 1,5 veces en el  $AUC_{0-\infty}$  de midazolam
- CYP2C9: sin efecto en la exposición a losartán

Se recomienda tener precaución a la hora de administrar productos farmacéuticos que sean sustratos de CYP1A2 o CYP2D6 durante el tratamiento con Givlaari, dado que este medicamento puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico, o alterar sus perfiles de acontecimientos adversos. Considere reducir las dosis de sustratos de CYP1A2 o CYP2D6 según el etiquetado del producto autorizado.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existen datos sobre el uso de givosirán en mujeres embarazadas, o estos son limitados. Se ha observado toxicidad reproductiva en presencia de toxicidad materna en estudios realizados en animales (ver sección 5.3). Durante el embarazo, el uso de este medicamento puede evaluarse teniendo en cuenta el beneficio esperado para la salud de la mujer y los posibles riesgos para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si givosirán se excreta en la leche humana. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos en animales muestran la excreción de givosirán en la leche (ver sección 5.3). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/suspender el tratamiento con Givlaari tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de givosirán en la fertilidad en humanos. No se ha detectado un impacto en la fertilidad de los machos ni de las hembras en los estudios en animales (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Givlaari sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con givosirán son reacciones en el lugar de inyección (36%), náuseas (32,4%) y cansancio (22,5%). Las reacciones adversas que se dieron tras la interrupción del tratamiento fueron niveles elevados de transaminasas (0,9%) y reacción anafiláctica (0,9%).

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentaron como términos preferidos de MedDRA bajo la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA por frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las

reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad. La frecuencia de las reacciones adversas se expresa según las categorías siguientes:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes (de  $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ )

**Tabla 1: Reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Poco frecuente
	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuente
	Pancreatitis	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Elevación de los niveles de transaminasas	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea <sup>a</sup>	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios	Disminución de la velocidad de filtración glomerular <sup>b</sup>	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección	Muy frecuente
	Cansancio	Muy frecuente
Exploraciones complementarias	Homocisteína en sangre elevada <sup>c</sup>	Frecuente

<sup>a</sup> Incluye prurito, eccema, eritema, erupción cutánea, erupción prurítica, urticaria.

<sup>b</sup> Incluye aumento del nivel de creatinina en sangre, disminución de la velocidad de filtración glomerular, insuficiencia renal crónica (disminución de la FGe), insuficiencia renal.

<sup>c</sup> Incluye homocisteína en sangre anormal, hiperhomocisteinemia y homocisteína en sangre elevada.

#### Descripción de algunas reacciones adversas

##### *Análisis de la función renal*

En el estudio controlado con placebo, 7 pacientes (14,6%) tratados con givosirán y un paciente (2,2%) tratado con placebo tuvieron un aumento del nivel de alanina aminotransferasa (ALT) de más del triple del LSN. En 5 pacientes tratados con givosirán, las elevaciones de los niveles de transaminasas se resolvieron con una administración ininterrumpida a 2,5 mg/kg. Según el protocolo, un paciente (con porfiria variegata) con un nivel de ALT superior a 8 veces el LSN suspendió el tratamiento y un paciente con un nivel de ALT superior a 5 veces el LSN interrumpió el tratamiento y reanudó la administración a 1,25 mg/kg. Las elevaciones de los niveles de ALT de ambos pacientes se resolvieron.

##### *Reacciones en el lugar de inyección*

En estudios clínicos abiertos y controlados por placebo, se han informado reacciones en el lugar de inyección en el 36% de los pacientes que, en general, han sido de leves a moderadas, transitorias en su mayoría y se resolvieron sin tratamiento. Los síntomas informados con mayor frecuencia incluyeron eritema, dolor y prurito. Las reacciones en el lugar de inyección se produjeron en el 7,8% de las inyecciones y no dieron como resultado la suspensión del tratamiento. Tres pacientes (2,7%) presentaron reacciones de recuerdo de eritema únicas y transitorias en un lugar de inyección anterior con una administración de dosis posterior.

##### *Inmunogenicidad*

En estudios clínicos controlados por placebo y abiertos, 1 de 111 pacientes con PHA (0,9%), desarrolló anticuerpos antifármaco (ADA) asociados al tratamiento durante el tratamiento con givosirán. Los valores de ADA fueron bajos y transitorios, sin evidencia de efecto sobre los perfiles de eficacia clínica, de seguridad, de farmacocinética o farmacodinámica del medicamento.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis. En caso de sobredosis, se recomienda supervisar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar el tratamiento sintomático adecuado.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Varios productos para el tracto alimentario y el metabolismo, código ATC: A16AX16

#### Mecanismo de acción

Givosirán es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (ARNip) bicatenario que causa la degradación del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para el ácido aminolevulínico sintasa 1 (*ALAS1*) en hepatocitos a través de la interferencia de ARN, lo que resulta en una reducción del ARNm hepático para *ALAS1* hacia el valor normal. Esto causa la disminución de los niveles circulantes de los intermediarios neurotóxicos ácido aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG), los factores causantes clave de crisis y otras manifestaciones de la PHA.

#### Efectos farmacodinámicos

En el estudio controlado con placebo en pacientes con PHA tratados con 2,5 mg/kg una vez al mes (ENVISION), se observaron medianas de reducción con respecto a los valores de referencia de ALA y PBG en orina del 83,7% y del 75,1%, respectivamente, 14 días después de la primera dosis. Las disminuciones máximas de los niveles de ALA y PBG se alcanzaron alrededor del mes 3 con medianas de reducción con respecto a los valores de referencia del 93,8% para ALA y del 94,5% para PBG y se mantuvieron con dosis repetidas mensualmente.

Los datos observados y la modelización demostraron que la dosis una vez al mes con 2,5 mg/kg de givosirán produjo una mayor disminución y una menor fluctuación de los niveles de ALA en comparación con las dosis inferiores a 2,5 mg/kg o con la administración cada 3 meses.

#### Eficacia clínica

La eficacia de givosirán se evaluó en un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ENVISION).

#### *ENVISION*

Un número total de 94 pacientes con PHA (89 pacientes con porfiria intermitente aguda [PIA], 2 pacientes con porfiria variegata [PV], 1 paciente con coproporfiria hereditaria [CPH] y 2 pacientes sin mutación identificada en un gen relacionado con la porfiria) se asignaron de forma aleatorizada 1:1 para recibir inyecciones subcutáneas de 2,5 mg/kg de givosirán o placebo una vez al mes durante el período de 6 meses de doble ciego. Los pacientes asignados de forma aleatorizada al grupo de givosirán incluyeron 46 pacientes con PIA, 1 paciente con PV y 1 paciente con CPH. En este estudio, los criterios de inclusión especificaban un mínimo de 2 crisis de porfiria que hubieran requerido la hospitalización, una visita a urgencias o la administración intravenosa (IV) de hemina a nivel domiciliario en los 6 meses anteriores al ingreso al estudio. Se permitió el uso de hemina durante el

estudio para el tratamiento de las crisis agudas de porfiria. La mediana de edad de los pacientes del estudio ENVISION fue 37,5 años (intervalo de 19 a 65 años); el 89,4% de los pacientes eran mujeres y el 77,7% eran de raza blanca. Los grupos de tratamiento se equilibraron con respecto a la tasa histórica de crisis anualizada de porfiria (índice de referencia mediana general de 8 por año), la profilaxis previa con hemina, el uso de opioides y los resultados comunicados por los pacientes en relación con síntomas crónicos entre crisis.

La medida de eficacia principal fue la tasa de crisis anualizada (AAR) de porfiria combinada durante el período de doble ciego de 6 meses y constó de tres componentes: crisis que requirieron la hospitalización, una visita a urgencias o administración IV de hemina a nivel domiciliario. Esta medida de eficacia combinada se evaluó como variable primaria en los pacientes con PIA y como variable secundaria en la población general de pacientes con PHA. El tratamiento con este medicamento produjo una disminución considerable de la tasa de crisis anualizada (AAR) de porfiria combinada, en comparación con el placebo, del 74% en pacientes con PIA ([Tabla 2](#)). Se observaron resultados similares en pacientes con PHA, con una disminución del 73%. Se observaron resultados uniformes en cada uno de los 3 componentes de la variable de la crisis de porfiria combinada.

Los resultados observados durante 6 meses se mantuvieron hasta el mes 12, con una mediana de AAR (T1, T3) de 0,0 (0,0; 3,5) que se observó en los pacientes a los que se administraron dosis ininterrumpidas del medicamento durante el período de extensión del estudio abierto.

Givosirán redujo las crisis de porfiria en comparación con el placebo en pacientes con PHA en todos los subgrupos previamente especificados, incluidos edad, sexo, raza, región, índice de masa corporal (IMC) de referencia, uso previo de profilaxis con hemina, tasa histórica de crisis, uso crónico previo de opioides durante períodos sin crisis y la presencia de síntomas crónicos anteriores en ausencia de crisis.

Se estudiaron variables adicionales de valoración de la eficacia clínica en pacientes con PIA; estos se resumen en la [Tabla 2](#).



**Tabla 2: Resultados de eficacia clínica en pacientes con PIA durante el período de 6 meses de la fase de doble ciego del estudio ENVISION**

Variable	Placebo (N = 43)	Givosirán (N = 46)
<b>Tasa de crisis anualizada de porfiria combinada <sup>a</sup></b>		
Media de AAR (IC del 95%) <sup>b</sup>	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
Relación de incidencia (IC del 95%) <sup>b</sup> (givosirán/placebo)	0,26 (0,16; 0,41)	
Valor de p <sup>b</sup>	< 0,001	
Mediana de AAR, (Q1, Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Cantidad de pacientes con 0 crisis (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
<b>Días anualizados de uso de hemina</b>		
Media (IC del 95%) <sup>b</sup>	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Relación (IC del 95%) <sup>b</sup> (givosirán/placebo)	0,23 (0,11; 0,45)	
Valor de p <sup>b</sup>	< 0,001	
<b>Puntuación diaria de peor dolor<sup>c</sup></b>		
Valor de referencia, mediana (Q1, Q3)	3,3 (1,9; 5,6)	2,2 (1,2; 4,5)
Mediana de diferencia de tratamiento (95%) (givosirán-placebo)	-10,1 (-22,8; 0,9)	
Valor de p	< 0,05	
<b>PCS de SF-12<sup>d</sup></b>		
Valor de referencia, media (DE)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Cambio con respecto al valor de referencia en el mes 6, media de LS (IC del 95%)	1,4 (-1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
Diferencia de la media de LS (IC del 95%) (givosirán/placebo)	3,9 (0,6; 7,3)	
Valor de p nominal	< 0,05	

AAR, tasa de crisis anualizada; PIA, porfiria intermitente aguda; IC, intervalo de confianza; Q1, cuartil 1; Q3, cuartil 3; LS, mínimo cuadrado; PCS, resumen de componentes físicos; SF-12, cuestionario de salud de 12 puntos en formulario abreviado

<sup>a</sup> Las crisis de porfiria combinadas incluyen tres componentes: crisis que requirieron la hospitalización, una visita a urgencias o administración IV de hemina a nivel domiciliario.

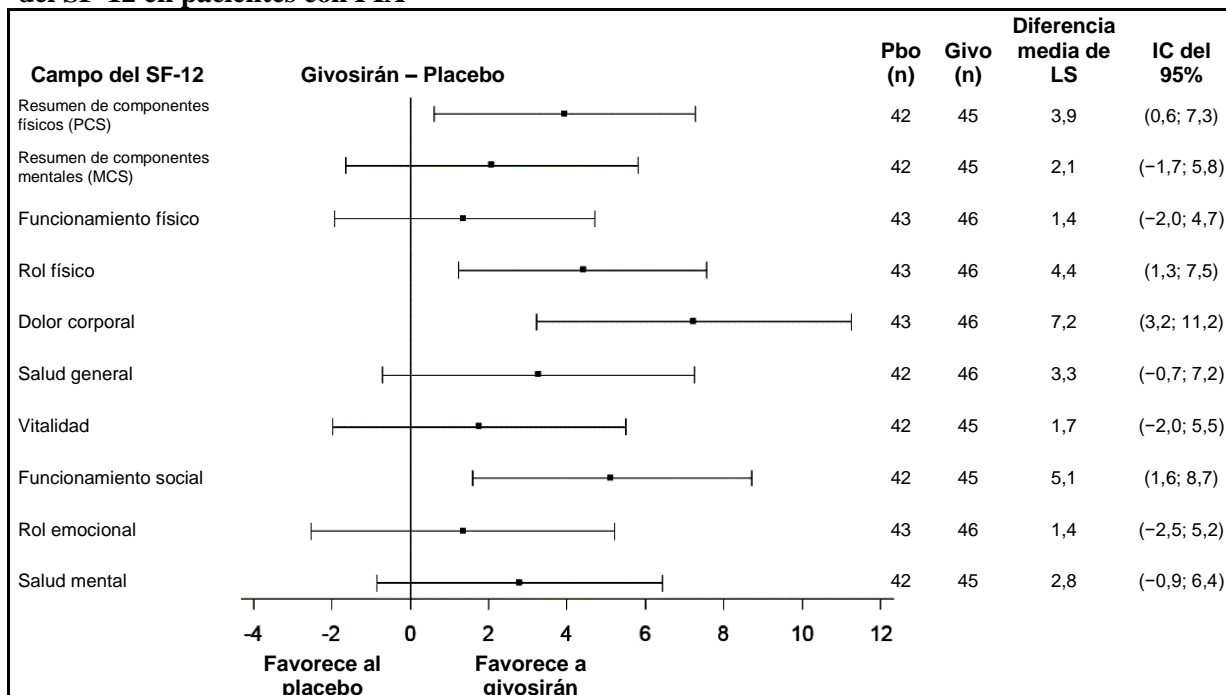
<sup>b</sup> Basado en el modelo de regresión binomial negativa. Una relación de incidencia < 1 representa un resultado favorable para givosirán.

<sup>c</sup> Los pacientes proporcionaron una autoevaluación diaria de su peor dolor a partir de una escala de valoración numérica (EVN) de 0 a 10. Una puntuación más baja indica menos síntomas. La mediana de la diferencia de tratamiento y el IC se calcularon utilizando el método Hodges-Lehmann; el valor de *p* se basó en la prueba de Wilcoxon para datos independientes, que se llevó a cabo *a posteriori* una vez que los datos mostraron una desviación significativa de la distribución normal.

<sup>d</sup> Una puntuación más alta indica una mejora de la calidad de vida en relación con la salud, analizada mediante el método de modelo mixto para medidas repetidas (MMMR). La variable no se analizó de manera formal para la significación estadística; se registró un valor de *p* nominal.

Además de un incremento en la mejora con respecto al valor de referencia en la puntuación de PCS del SF-12 en comparación con los pacientes tratados con placebo en el mes 6, se observó evidencia uniforme del efecto positivo de este medicamento sobre los campos del dolor corporal, el rol físico y el funcionamiento social, pero no en los campos de salud general, funcionamiento físico, rol emocional, vitalidad y salud mental (Figura 1).

**Figura 1: Cambio con respecto al valor de referencia en el mes 6 en las puntuaciones de campo del SF-12 en pacientes con PIA**



PIA, porfiria intermitente aguda; IC, intervalo de confianza; Givo, givosirán; Pbo, placebo; LS, mínimo cuadrado; MCS, resumen de componentes mentales; PCS, resumen de componentes físicos; SF-12, cuestionario de salud de 12 puntos en formulario abreviado versión 2.

En una evaluación global de pacientes (Impresión del cambio global de los pacientes, PGIC), una mayor proporción de pacientes con PIA tratados con givosirán (61,1%) que los tratados con placebo (20%) calificaron su estado general como “mucho mejor” o “bastante mejor” desde el inicio del estudio.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con este medicamento en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la PHA (ver secciones 4.2 y 5.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración subcutánea, givosirán se absorbe rápidamente con un tiempo hasta la concentración plasmática máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) de 0,5 a 2 horas. Con la dosis de 2,5 mg/kg una vez al mes, las concentraciones máximas en equilibrio de givosirán ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo de la curva desde el momento de la administración hasta 24 horas después de la administración ( $AUC_{24}$ ) fueron de  $321 \pm 163$  ng/ml y  $4130 \pm 1780$  ng h/ml, respectivamente, y los valores correspondientes para el metabolito activo fueron  $123 \pm 79.0$  ng/ml y  $1930 \pm 1210$  ng·h/ml, respectivamente.

### Distribución

Givosirán presenta una unión de más del 90% a las proteínas plasmáticas durante el intervalo de concentración observado en humanos con la dosis de 2,5 mg/kg una vez al mes. El cálculo de población para el volumen de distribución evidente en equilibrio ( $V_d/F$ ) para givosirán y para el metabolito activo fue 10,4 l. Givosirán y su metabolito activo se distribuyen principalmente al hígado tras la administración subcutánea.

## Biotransformación

Givosirán se metaboliza mediante nucleasas en oligonucleótidos de menores longitudes. El metabolito activo AS(N-1)3' givosirán (con la misma potencia que givosirán) fue un metabolito principal en el plasma con 45% de exposición ( $AUC_{0-24}$ ) relativa a givosirán en la dosis de 2,5 mg/kg una vez al mes. Estudios *in vitro* indican que givosirán no se metaboliza mediante las enzimas del CYP450.

## Eliminación

Givosirán y su metabolito activo se eliminan del plasma principalmente mediante metabolismo con una semivida de eliminación terminal estimada de aproximadamente 5 horas. El cálculo de población para el aclaramiento plasmático evidente fue de 36,6 l/h para givosirán y de 23,4 l/h para AS(N-1)3' givosirán. Tras la administración subcutánea, se recuperó hasta el 14% y el 13% de la dosis de givosirán administrada en orina como givosirán y su metabolito activo, respectivamente, en 24 horas. El aclaramiento renal se encontró dentro del intervalo de 1,22 a 9,19 l/h para givosirán y en el intervalo de 1,40 a 12,34 l/h para el metabolito activo.

## Linealidad/No linealidad

Givosirán y su metabolito activo presentaron una farmacocinética lineal en plasma en el intervalo de dosis de 0,35 a 2,5 mg/kg. En dosis de más de 2,5 mg/kg, la exposición a plasma aumentó a un valor ligeramente superior al proporcional a la dosis. Givosirán presentó una farmacocinética independiente del tiempo con administración crónica con la pauta posológica recomendada de 2,5 mg/kg una vez al mes. No se produjo acumulación de givosirán ni del metabolito activo en plasma tras la administración repetida una vez al mes.

## Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

Las concentraciones plasmáticas de givosirán no reflejan el alcance ni la duración de la actividad farmacodinámica. Dado que givosirán es un tratamiento dirigido al hígado, las concentraciones en plasma disminuyen rápidamente debido a la captación en el hígado. En el hígado, givosirán presenta una semivida prolongada que da como resultado la mayor duración del efecto farmacodinámico, que se mantiene durante el intervalo de administración mensual.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada*

No se han realizado estudios en pacientes de > 65 años. La edad no fue una covariable significativa en la farmacocinética de givosirán.

### *Sexo y raza*

En los estudios clínicos, no se observó una diferencia en la farmacocinética y la farmacodinámica de givosirán en función del sexo o la raza.

### *Insuficiencia hepática*

Los pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (bilirrubina  $\leq 1 \times$ LSN y AST  $> 1 \times$ LSN o bilirrubina  $> 1 \times$ LSN a  $1,5 \times$ LSN) tuvieron una exposición a plasma similar de givosirán y su metabolito activo y una farmacodinámica (porcentaje de reducción de ALA y PBG en orina) similar a las de los pacientes con función hepática normal. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

### *Insuficiencia renal*

Los pacientes adultos con insuficiencia renal leve ( $FGe \geq 60$  a  $< 90$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>), insuficiencia renal moderada ( $FGe \geq 30$  a  $< 60$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) o insuficiencia renal grave ( $FGe \geq 15$  a  $< 30$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) tuvieron una exposición a plasma similar de givosirán y su metabolito activo y una farmacodinámica (porcentaje de reducción de ALA y PBG en orina) similar a la de los pacientes

con función renal normal ( $FGe \geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). No se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal terminal o en pacientes con diálisis (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Población pediátrica*

Los datos disponibles sugieren que el peso, pero no la edad, fue una covariable significativa en la farmacocinética de givosirán. En la dosis de 2,5 mg/kg se esperó en los adolescentes de 12 años o más una exposición similar a la de los adultos con peso corporal similar.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En los estudios de toxicidad de dosis repetida realizados en ratas y monos, la rata se identificó como la especie más sensible a los efectos relacionados con givosirán, y el hígado se identificó como el principal órgano diana de la toxicidad tanto en las ratas como en los monos. No hubo hallazgos adversos asociados a la administración semanal crónica de givosirán en ratas y monos en dosis que alcanzaron múltiplos de exposición de 3,5 y 26,3 veces, respectivamente, en comparación con las exposiciones alcanzadas en pacientes que recibían la dosis máxima recomendada para humanos.

#### Genotoxicidad/Carcinogenicidad

Givosirán no mostró un potencial genotóxico *in vitro* ni *in vivo*.

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad en ratones Tg-rasH2 y ratas Sprague Dawley. La evaluación de givosirán en un estudio de carcinogenicidad de 26 semanas en ratones Tg-rasH2 no mostró evidencias de carcinogenicidad a niveles de dosis de hasta 1500 mg/kg/mes. El estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas resultó en efectos neoplásicos que se limitaron a un aumento de la incidencia de adenomas hepatocelulares en machos con la dosis de 100 mg/kg/mes (42 veces los niveles de exposición plasmática alcanzados con la dosis máxima recomendada para humanos (DMRH), basándose en el AUC). Además, se observaron lesiones preneoplásicas proliferativas en el hígado en hembras con dosis de 50 mg/kg/mes (15 veces los niveles de exposición plasmática alcanzados con la DMRH, basado en el AUC). Se desconoce la relevancia de este hallazgo para la población diana prevista.

#### Toxicidad para la reproducción

Se han llevado a cabo estudios de desarrollo embrionofetal en ratas y conejos durante la organogénesis. Givosirán mostró una marcada toxicidad materna en los conejos (incluida la pérdida del peso corporal materno medio) y produjo un aumento en la pérdida post implantación como resultado del aumento de las reabsorciones tempranas y una baja incidencia de variaciones esqueléticas. Estos hallazgos se consideran un efecto indirecto, derivado de la toxicidad materna. No se observaron efectos adversos en el desarrollo en las ratas a las que se administró la dosis tóxica para las madres de aproximadamente 9 veces la dosis normalizada máxima recomendada para humanos.

En un estudio de desarrollo posnatal en ratas, no se observó ningún efecto en el crecimiento y desarrollo de las crías.

No se observaron efectos adversos en la fertilidad de las ratas macho y hembra al administrarles givosirán.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hidróxido sódico (ajuste de pH)  
Ácido fosfórico (ajuste de pH)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

Una vez que se ha abierto el vial, el medicamento debe utilizarse de inmediato.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No almacenar a temperatura superior a 25 °C.  
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio con un tapón de goma recubierto de fluoropolímero y un sello de aluminio tipo “flip-off”. Cada vial contiene 1,0 ml de solución inyectable.

Tamaño de envase: un vial.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación**

Este medicamento es de un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam,  
Países Bajos

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1428/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 02 de marzo de 2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Países Bajos

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Givlaari 189 mg/ml solución inyectable  
givosirán

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada frasco contiene givosirán sódico equivalente a 189 mg de givosirán en 1 ml de solución.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes:  
Hidróxido sódico  
Ácido fosfórico  
Agua para preparaciones inyectables  
Ver prospecto para obtener más información

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
189 mg/1 ml  
1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.  
Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No almacenar a temperatura superior a 25 °C.  
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1428/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Givlaari

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

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Givlaari 189 mg/ml solución inyectable  
givosirán  
Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

189 mg/1 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Givlaari 189 mg/ml solución inyectable** givosirán

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Givlaari y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Givlaari
3. Cómo usar Givlaari
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Givlaari
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Givlaari y para qué se utiliza**

##### **Qué es Givlaari**

Givlaari contiene el principio activo givosirán.

##### **Para qué se utiliza Givlaari**

Givlaari se utiliza para el tratamiento de la porfiria hepática aguda en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

##### **Qué es la porfiria hepática aguda**

La porfiria hepática aguda es una enfermedad rara y hereditaria. Se debe a un defecto de una de las proteínas que conforman una molécula llamada hemo producida en el hígado. Debido a que hay un problema en una de las proteínas para conformar la hemo, se acumulan las sustancias empleadas para producirla, es decir, el ácido aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG). Un exceso de ALA y PBG puede ocasionar lesiones en los nervios y provocar crisis de dolor, náuseas, debilidad muscular y cambios en la función mental. Algunas personas con porfiria hepática aguda también pueden presentar síntomas, como dolor y náusea entre las crisis. Entre las complicaciones a largo plazo observables en personas con porfiria hepática aguda se encuentran la hipertensión, la insuficiencia renal crónica y las hepatopatías.

##### **Cómo actúa Givlaari**

El medicamento actúa disminuyendo la cantidad de una enzima, llamada “ALAS1”, que controla la cantidad de ALA y PBG que produce el hígado. Al disminuir la cantidad de ALAS1, el hígado produce menos ALA y PBG. Esto puede ayudar a disminuir los efectos de la enfermedad.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Givlaari**

### **No se le debe administrar Givlaari**

- si alguna vez ha tenido una reacción alérgica grave a givosirán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre este medicamento.

#### Reacción alérgica grave

- Informe a su médico o enfermero inmediatamente si comienza a experimentar signos de una reacción alérgica grave. Los signos se mencionan en “Efectos adversos graves” en la sección 4.
- Si tiene una reacción alérgica grave, el médico o enfermero dejará de usar el medicamento inmediatamente y es posible que deba tomar otros medicamentos para controlar los síntomas.

#### Problemas hepáticos

El uso de este medicamento puede afectar al hígado. Se le realizarán análisis de sangre para comprobar su función hepática antes de empezar el tratamiento con Givlaari y se repetirán de manera periódica durante el tratamiento. Si estos análisis muestran resultados anómalos, su médico o enfermero decidirá si el tratamiento se debe interrumpir temporalmente o abandonarlo permanentemente. Se han observado anomalías en los resultados de algunos pacientes tratados con este medicamento, principalmente, entre 3 y 5 meses tras iniciar el tratamiento.

#### Problemas renales

El uso de este medicamento puede afectar a los riñones, especialmente si ya se le han diagnosticado problemas renales. El médico comprobará si los riñones funcionan correctamente mientras usa este medicamento, sobre todo si ya padece alguna renopatía.

#### Análisis de los niveles de homocisteína

Mientras recibe este medicamento, los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de la homocisteína, un tipo de aminoácido, en comparación con sus niveles de homocisteína antes de comenzar el tratamiento. Su médico comprobará los niveles de homocisteína en la sangre antes y durante el tratamiento. Si sus niveles de homocisteína son elevados, su médico puede administrarle un tratamiento reductor de homocisteína.

### **Niños**

Este medicamento no se debe utilizar en niños menores de 12 años, dado que no se han realizado ensayos con medicamentos con población de esas edades.

### **Otros medicamentos y Givlaari**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Al utilizar ciertos medicamentos, este medicamento puede prolongar o aumentar su efecto o cambiar sus efectos adversos.



## **Embarazo**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

## **Lactancia**

Los estudios realizados en animales muestran que este medicamento puede pasar a la leche materna. Si está en período de lactancia, consulte a su médico antes de usar este medicamento. El médico le ayudará a decidir si es necesario interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con Givlaari tras considerar el beneficio de la lactancia para su hijo y el beneficio del tratamiento para usted.

## **Conducción y uso de máquinas**

Se cree que el efecto de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nulo o insignificante.

## **Givlaari contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo usar Givlaari**

### **Qué cantidad de Givlaari se administra**

El médico decidirá la cantidad de medicamento que debe administrarle. La cantidad dependerá de su peso corporal.

- La dosis recomendada es 2,5 miligramos por cada kilogramo de peso
- El medicamento se le administrará una vez al mes (cada 4 semanas)
- Si se observan afectaciones hepáticas en los resultados de los análisis de sangre, su médico puede interrumpir el tratamiento con Givlaari o suspenderlo de forma permanente. Su médico podrá considerar retomararlo en dosis inferiores.

### **Cómo usar Givlaari**

Un médico o enfermero le administrará este medicamento una vez al mes. Se administra mediante inyección bajo la piel (subcutánea) en la zona del estómago (abdominal) o, en algunos casos, en el brazo o el muslo. Se alternará el lugar de inyección. Si la dosis es superior a 1 ml, será necesario utilizar más de un vial y quizás se necesite administrar más de una inyección subcutánea.

### **Si se le administra demasiado Givlaari**

En el caso poco probable de que el médico o enfermero le administre demasiado (sobredosis), le examinarán en busca de efectos adversos.

### **Si omite la dosis de Givlaari**

Si no acudió a una cita para la inyección, hable con el médico o enfermero lo más pronto posible. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

## Efectos adversos graves

### Reacciones alérgicas graves (poco frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de 100 personas)

Informe a su médico o enfermero de inmediato si experimenta cualquiera de los siguientes signos de reacción alérgica grave (reacción anafiláctica); se deberá detener la inyección y es posible que necesite tomar otros medicamentos para tratar la reacción:

- inflamación: principalmente en los labios, la lengua o la garganta, lo que puede hacer difícil tragar o respirar
- problemas respiratorios o sibilancias
- sensación de mareo o desmayo
- erupción cutánea, urticaria
- picor

## Otros efectos adversos

Informe a su médico o enfermero si nota cualquiera de los efectos adversos siguientes:

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Náuseas
- Enrojecimiento, dolor, picor o inflamación en el lugar de inyección (reacción en el lugar de inyección)
- Las erupciones cutáneas, incluida la piel enrojecida, seca y con picor, eczema o urticaria
- Sensación de cansancio
- Análisis de sangre que muestren un aumento de las transaminasas (enzimas hepáticas), que son signo de posible inflamación del hígado
- Análisis de sangre que muestren un aumento de la creatinina, una sustancia que se elimina del cuerpo a través de los riñones, o un descenso de la tasa de filtración glomerular (signos de posibles afectaciones renales)

**Frecuentes:** pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

- Un tipo de reacción alérgica (hipersensibilidad): con síntomas como urticaria, erupción cutánea, inflamación de los ojos, la boca o el rostro, dificultad para respirar, picor.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Análisis de sangre con aumento de la homocisteína (un tipo de aminoácido).

## Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través de sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Givlaari

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento es de un solo uso. Una vez abierto el producto, úselo de inmediato.

No almacenar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su médico o enfermero desecharán los medicamentos que ya no se utilicen. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Givlaari

- El principio activo es givosirán.
- Cada ml contiene givosirán sódico equivalente a 189 mg de givosirán.
- Los demás componentes son hidróxido sódico, ácido fosfórico y agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento es una solución inyectable transparente, de incolora a amarilla.

Cada envase contiene un vial de 1 ml de solución inyectable.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **България**

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

#### **Malta**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Nederland**

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

#### **Danmark**

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

#### **Norge**

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

**Deutschland**

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

**Ελλάδα**

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

**Slovenija**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o  
Tel: +385 1 5813 652  
medinfo@genesishpharmagroup.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, Magyarorszá, Polska, Slovenská republika**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

### Instrucciones de uso

Solo para uso subcutáneo.

- Reúna los materiales que no se incluyen en el envase y que son necesarios para la administración; entre ellos una jeringa estéril (1 ml o 3 ml) de calibre 21 (G) o una aguja más grande, aguja de 25 G o 27 G de calibre y un recipiente para objetos punzantes.
- Calcule el volumen necesario de Givlaari en función de la dosis recomendada según el peso. Si la dosis es superior a 1 ml, será necesario utilizar más de un vial y quizás se necesite administrar más de una inyección subcutánea. El volumen máximo aceptable de cada inyección individual para administrar es de 1,5 ml.
- Para extraer Givlaari, sostenga el vial en posición vertical o inclínelo ligeramente y asegúrese de que el borde plano de la aguja apunte hacia abajo.
- Extraiga el volumen de inyección indicado con la aguja de 21 G o más grande.
- Divida las dosis que requieren un volumen superior a 1,5 ml en partes iguales en varias jeringas; cada inyección debe contener aproximadamente el mismo volumen.
- Apunte la aguja y la jeringa hacia arriba y golpee suavemente la jeringa para que las burbujas que pueda haber se muevan a la parte superior. Una vez que las burbujas estén en la parte superior, empuje suavemente el émbolo para forzar la salida de las burbujas de la jeringa. Compruebe que la cantidad de medicamento dentro de la jeringa siga siendo la correcta.
- Una vez que se haya preparado la dosis y que ésta se encuentre en la jeringa de administración, sustituya la aguja de 21 G o más grande por una aguja de 25 G o 27 G.
- Nota: No introduzca el medicamento en la aguja de 25 G o 27 G.
- La inyección puede aplicarse en el abdomen o, si es necesario, en la parte posterior o lateral del brazo o en los muslos. Considere la posibilidad de alternar los lugares de inyección. El medicamento no debe administrarse en tejido cicatricial ni en superficies enrojecidas, inflamadas o hinchadas.
- Nota: Al aplicar inyecciones subcutáneas en el abdomen, se debe evitar un círculo de 5,0 cm de diámetro alrededor del ombligo.
- Limpie la superficie en la que desea aplicar la inyección con una toallita con alcohol y espere a que la superficie se seque completamente.
- Asegúrese de emplear la técnica de inyección correcta. No aplique la inyección en una vena ni un músculo.
- Pellizque y levante la piel en el lugar de inyección seleccionado. Inserte la aguja en ángulo recto (90 grados) para administrar la inyección justo debajo de la piel. En los pacientes con poco tejido subcutáneo o si la longitud de la aguja es superior a 2,5 cm, la aguja debe insertarse en un ángulo de 45 grados.
- No presione el émbolo mientras perfora la piel. Una vez que la aguja esté insertada en la piel, suelte la piel que estaba pellizcando y administre la dosis de manera lenta y estable. Una vez que se haya administrado el medicamento, cuente al menos 5 segundos antes de retirar la aguja de la piel. Presione suavemente con una gasa o torunda de algodón sobre el lugar de inyección según sea necesario. No vuelva a colocar la tapa de la aguja.
- Nota: No aspire tras insertar la aguja, para evitar daños en el tejido, hematomas y moratones.
- Si se necesita más de una inyección para una sola dosis de Givlaari, los lugares de inyección deben tener una separación mínima de 2 cm de otros lugares de inyección anteriores.
- Utilice el vial solo una vez. Tras inyectar la dosis, deseche el medicamento sin usar en el vial de acuerdo con la normativa local.
- Use las jeringas, agujas de transferencia y agujas de inyección solo una vez. Deseche las agujas y jeringas usadas de acuerdo con la normativa local.