B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Givlaari 189 mg/mL soluzione iniettabile
givosiran

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Givlaari e a cosa serve

Cos'è Givlaari
Givlaari contiene il principio attivo givosiran.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

2. Cosa deve sapere prima di usare Givlaari

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

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato questo medicinale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Givlaari contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per mL, quindi è essenzialmente "senza sodio".

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

3. Come viene somministrato Givlaari

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

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

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

Se non si presenta dal medico per la somministrazione di Givlaari
Se non si presenta all'appuntamento per l'iniezione, contatti il medico o l'infermiere il prima possibile. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Effetti indesiderati gravi
<u>Reazioni allergiche gravi (non comune: può interessare 1 persona su 100)</u>
Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni di reazione allergica grave (reazione anafilattica), perché l'iniezione dovrà essere interrotta e potrebbe essere necessario che lei prenda altri medicinali per trattare la reazione:
- gonfiore, principalmente alle labbra, alla lingua o alla gola, che potrebbe rendere difficile deglutire o respirare;
- problemi di respirazione o respiro sibilante;
- sensazione di capogiro o svenimento;
- eruzione cutanea, orticaria;
- prurito.

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

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10
- nausea
- arrossamento, dolore, prurito o gonfiore in sede di iniezione (reazione in sede di iniezione);
- reazioni cutanee, inclusi cute arrossata, pruriginosa o secca, eczema o orticaria;
- sensazione di stanchezza;
- analisi del sangue che mostrano un aumento del livello delle transaminasi, che sono enzimi del fegato (un segno di una possibile infiammazione al fegato);

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- analisi del sangue che mostrano un aumento della creatinina, una sostanza eliminata dall'organismo attraverso i reni, o una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare (segni di possibili disturbi renali).

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10
- un tipo di reazione allergica (ipersensibilità), con sintomi quali orticaria, eruzione cutanea, gonfiore degli occhi, della bocca o del viso, difficoltà di respirazione, prurito.
- Infiammazione del pancreas (pancreatite).

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

5. Come conservare Givlaari

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

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

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

Non conservare a una temperatura superiore a 25°C.

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggerlo dalla luce.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

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

Descrizione dell'aspetto di Givlaari e contenuto della confezione
Questo medicinale è una soluzione iniettabile trasparente, da incolore a gialla.

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

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

Malta
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22769946
medinfo@genesispharmagroup.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska
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

Ireland
Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 7 667 05596)
medinfo@alnylam.com

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 22769946
medinfo@genesispharmagroup.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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

<---------->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso

Esclusivamente per uso sottocutaneo.

- Preparare il materiale non incluso nella confezione necessario per la somministrazione, ovvero una siringa sterile (da 1 mL o 3 mL), un ago di calibro 21 gauge (G) o di calibro maggiore, un ago da 25 G o 27 G e un contenitore per oggetti appuntiti.
- Calcolare il volume richiesto di Givlaari in base alla dose raccomandata in relazione al peso corporeo. Se la dose è superiore a 1 mL, sarà necessario usare più di un flaconcino e potrà essere necessario eseguire più iniezioni sottocutanee. Il volume massimo accettabile per una singola iniezione è di 1,5 mL.
- Per prelevare Givlaari, tenere il flaconcino in posizione verticale o inclinato lievemente e accertarsi che l'estremità piatta dell'ago sia puntata verso il basso.
- Prelevare il volume indicato per l'iniezione con l'ago da 21 G o di calibro maggiore.
- Suddividere le dosi che richiedono un volume superiore a 1,5 mL equamente in più siringhe, in modo che ciascuna iniezione sia circa dello stesso volume.
- Puntare l'ago e la siringa verso l'alto e picchiettare la siringa per far risalire eventuali bolle. A questo punto, spingere delicatamente lo stantuffo per espellere le bolle dalla siringa. Controllare di avere ancora il volume corretto di medicinale nella siringa.
- Una volta preparata la dose nella siringa per la somministrazione, sostituire l'ago da 21 G o di calibro maggiore con l'ago da 25 G o da 27 G.
- Nota: non spingere il medicinale nell'ago da 25 G o da 27 G.
- Eseguire l'iniezione nell'addome o, se necessario, nella parte posteriore o laterale del braccio o nella coscia. Alternare le sedi di iniezione. Non somministrare il medicinale nel tessuto cicatriziale o in aree arrossate, infiammate o gonfie.
- Nota: quando si esegue un'iniezione sottocutanea nell'addome, evitare un'area di 5,0 cm di diametro attorno all'ombelico.
- Pulire l'area in cui si vuole eseguire l'iniezione con un tampone imbevuto di alcol e attendere che sia completamente asciutta.
- Fare attenzione a utilizzare una tecnica di iniezione corretta. Non iniettare in vena o nel muscolo.
- Pizzicare e sollevare la cute nelle sede di iniezione scelta. Inserire l'ago ad angolo retto (90 gradi) per erogare la soluzione poco sotto la cute. In pazienti con scarso tessuto sottocutaneo o se l'ago è più lungo di 2,5 cm, inserire l'ago formando un angolo di 45 gradi.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Non premere lo stantuffo mentre si fora la cute. Una volta inserito l'ago nella cute, rilasciare la cute pizzicata e somministrare la dose in modo lento e costante. Una volta somministrato questo medicinale, attendere almeno 5 secondi prima di estrarre l'ago dalla cute. Premere lievemente la garza o il batuffolo di cotone sulla sede di iniezione se necessario. Non rimettere il copriago.
- Nota: non aspirare dopo l'inserimento dell'ago per evitare danno tissutale, ematoma e formazione di lividi.
- Se è necessaria più di un'iniezione per una singola dose di Givlaari, le sedi di iniezione devono essere a una distanza di almeno 2 cm una dall'altra.
- Utilizzare il flaconcino una sola volta. Una volta iniettata la dose, smaltire l'eventuale medicinale inutilizzato nel flaconcino secondo le normative locali.
- Utilizzare le siringhe, gli aghi di trasferimento e gli aghi per l'iniezione una sola volta. Smaltire le siringhe e gli aghi utilizzati secondo le normative locali.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE/DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per givosiran, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili sulla pancreatite provenienti da sperimentazioni cliniche e segnalazioni spontanee, il PRAC ritiene che una relazione causale tra givosiran e la pancreatite costituisca almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti che contengono givosiran debbano essere modificate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su givosiran il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti givosiran sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).