

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Givlaari 189 mg/mL soluzione iniettabile.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene givosiran sodico equivalente a 189 mg di givosiran.

Ogni flaconcino contiene 189 mg di givosiran.

### Eccipienti con effetti noti

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione trasparente, da incolore a gialla (pH: circa 7,0; osmolalità: 275 – 295 mOsm/kg).

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Givlaari è indicato per il trattamento della porfiria epatica acuta (*Acute hepatic porphyria, AHP*) in adulti e adolescenti di età pari e superiore a 12 anni.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Iniziare la terapia sotto la supervisione di un professionista sanitario con esperienza nel trattamento della porfiria.

#### Posologia

La dose raccomandata di Givlaari è di 2,5 mg/kg una volta al mese, somministrata per iniezione sottocutanea. Il dosaggio si basa sul peso corporeo effettivo.

La dose (in mg) e il volume (in mL) per il paziente devono essere calcolati come segue:

Peso corporeo del paziente (kg) × dose (2,5 mg/kg) = quantità totale (mg) di medicinale da somministrare.

La quantità totale (mg) divisa per la concentrazione del flaconcino (189 mg/mL) = volume totale di medicinale (mL) da iniettare.

#### *Dose dimenticata*

Se viene dimenticata una dose, il trattamento deve essere somministrato il prima possibile. La somministrazione deve essere ripresa a intervalli mensili dopo la somministrazione della dose dimenticata.

#### *Modifica della dose per reazioni avverse*

Nei pazienti con aumenti clinicamente significativi dei livelli delle transaminasi, per i quali è stata interrotta la somministrazione della dose con conseguente miglioramento del livello delle transaminasi, si potrebbe considerare di riprendere la dose a 1,25 mg/kg una volta al mese (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età >65 anni (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve [(bilirubina  $\leq 1 \times$  limite superiore di normalità (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST)  $> 1 \times$  ULN o bilirubina da  $> 1 \times$  ULN a  $1,5 \times$  ULN)]. Givlaari non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafo 4.4).

##### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa [velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da  $\geq 15$  a  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>]. Givlaari non è stato studiato in pazienti con malattia renale allo stadio terminale o in pazienti in dialisi (vedere paragrafo 4.4).

##### *Popolazione pediatrica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età da  $\geq 12$  a  $< 18$  anni (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di Givlaari nei bambini di età  $< 12$  anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Esclusivamente per uso sottocutaneo.

Questo medicinale è fornito come soluzione pronta per l'uso in un flaconcino monouso.

- Il volume richiesto di Givlaari deve essere calcolato in base alla dose raccomandata in relazione al peso corporeo.
- Il volume massimo accettabile per una singola iniezione è di 1,5 mL. Se la dose è maggiore di 1 mL, saranno necessari più flaconcini.
- Le dosi che richiedono più di 1,5 mL devono essere somministrate come più iniezioni (dose mensile totale divisa equamente tra le siringhe in modo che ogni siringa contenga circa lo stesso volume), per ridurre il possibile disagio nella sede di iniezione dovuto al volume dell'iniezione.
- Questo medicinale deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome; i siti d'iniezione alternativi includono la coscia e la parte superiore del braccio.
- Si raccomanda di alternare le sedi di iniezione per le successive iniezioni o dosi.
- Questo medicinale non deve essere somministrato nel tessuto cicatriziale o in aree arrossate, infiammate o gonfie.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità severa (per esempio, anafilassi) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Pazienti con sottotipi di AHP diversi da porfiria acuta intermittente (AIP)

I dati sull'efficacia e sulla sicurezza in pazienti con sottotipi di AHP diversi da AIP (*Acute intermittent porphyria*) (coproporfiria ereditaria -HCP, porfiria variegata -VP, porfiria da deficit di ALA deidratasi -ADP) sono limitati (vedere paragrafo 5.1). Ciò deve essere preso in considerazione quando si valuta il rapporto beneficio/rischio individuale nei pazienti con questi rari sottotipi di AHP.

##### Reazione anafilattica

Negli studi clinici si è verificata anafilassi in un paziente con storia di asma allergica e atopia (vedere paragrafo 4.8). I segni e i sintomi dell'anafilassi devono essere monitorati. In caso di anafilassi, si deve interrompere immediatamente la somministrazione di questo medicinale e devono essere messi in atto trattamenti medici appropriati.

##### Aumento delle transaminasi

Sono stati osservati aumenti delle transaminasi in pazienti trattati con givosiran. Gli aumenti delle transaminasi si sono verificati principalmente da 3 a 5 mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare il trattamento si devono eseguire test della funzionalità epatica. Questi test devono essere ripetuti mensilmente durante i primi 6 mesi di trattamento e in seguito come indicato clinicamente. In caso di aumenti delle transaminasi significativi dal punto di vista clinico, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento. In caso di successivo miglioramento dei livelli delle transaminasi, dopo l'interruzione potrebbe essere presa in considerazione la ripresa del trattamento a una dose di 1,25 mg/kg (vedere paragrafo 4.2). I dati sull'efficacia e sulla sicurezza della dose più bassa sono limitati, soprattutto in pazienti che hanno manifestato in precedenza aumenti delle transaminasi. Non sono disponibili dati sull'aumento sequenziale della dose da 1,25 mg/kg a 2,5 mg/kg dopo l'interruzione della dose a causa di livelli elevati delle transaminasi (vedere paragrafo 4.8).

##### Omocisteina ematica aumentata

I livelli di omocisteina ematica possono essere aumentati nei pazienti con AHP, carenza vitaminica o malattia renale cronica. Durante il trattamento con givosiran sono stati osservati incrementi dei livelli di omocisteina ematica, rispetto ai livelli precedenti al trattamento (vedere paragrafo 4.8). La rilevanza clinica degli incrementi dell'omocisteina ematica durante il trattamento con givosiran non è nota. Tuttavia, incrementi dell'omocisteina sono stati precedentemente associati a un aumento del rischio di eventi tromboembolici.

Si raccomanda di misurare i livelli di omocisteina ematica prima dell'inizio del trattamento e di monitorarne le variazioni durante la terapia con givosiran. Nei pazienti con livelli di omocisteina elevati può essere presa in considerazione una terapia per ridurre i livelli di omocisteina.

##### Effetti sulla funzionalità renale

Durante il trattamento con givosiran sono stati riportati casi di aumento dei livelli sierici di creatinina e riduzione di eGFR. In uno studio controllato con placebo, l'aumento mediano della creatinina è stato di 6,5 µmol/L (0,07 mg/dL) al mese 3 e la condizione si è risolta o stabilizzata entro il mese 6, continuando il trattamento mensile con 2,5 mg/kg di givosiran.

In alcuni pazienti con malattia renale preesistente si è osservata una progressione della compromissione renale. In tali casi si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità renale durante il trattamento.

## Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco, givosiran ha determinato una riduzione da debole a moderata dell'attività di alcuni enzimi epatici di CYP450, aumentando di conseguenza le esposizioni plasmatiche:

- CYP1A2: aumento di 1,3-volte della  $C_{max}$  e di 3,1-volte dell' $AUC_{0-\infty}$  di caffeina
- CYP2D6: aumento di 2,0-volte della  $C_{max}$  e di 2,4-volte dell' $AUC_{0-\infty}$  di destrometorfano
- CYP2C19: aumento di 1,1-volte della  $C_{max}$  e di 1,6-volte dell' $AUC_{0-\infty}$  di omeprazolo
- CYP3A4: aumento di 1,2-volte della  $C_{max}$  e di 1,5-volte dell' $AUC_{0-\infty}$  di midazolam
- CYP2C9: nessun effetto sull'esposizione di losartan

Si raccomanda di prestare attenzione in caso di assunzione di medicinali che sono substrati di CYP1A2 o CYP2D6 durante il trattamento con Givlaari, perché questo medicinale può aumentare o prolungare il loro effetto terapeutico o alterare i loro profili di eventi avversi. Valutare la possibilità di ridurre la dose dei substrati di CYP1A2 o CYP2D6 in base all'etichettatura approvata del prodotto.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di givosiran in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). L'uso di questo medicinale potrebbe essere preso in considerazione durante la gravidanza valutando il beneficio clinico atteso per la donna e i possibili rischi per il feto.

#### Allattamento

Non è noto se givosiran sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di givosiran nel latte (vedere paragrafo 5.3). Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Givlaari tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di givosiran sulla fertilità nell'uomo. In studi sugli animali non è stato riscontrato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Givlaari non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente e che sono state segnalate in pazienti trattati con givosiran sono reazioni in sede di iniezione (ISR) (36%), nausea (32,4%) e stanchezza (22,5%). Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state livelli elevati delle transaminasi (0,9%) e reazione anafilattica (0,9%).

## Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono presentate sulla base dei termini della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (Systems Organ Class, SOC) in base alla frequenza. All'interno di ciascun gruppo di frequenze, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. La frequenza delle reazioni avverse è espressa in base alle seguenti categorie:

- Molto comune ( $\geq 1/10$ )
- Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

**Tabella 1: Reazioni avverse**

Classe di sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattica	Non comune
	Ipersensibilità	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune
	Pancreatite	Comune
Patologie epatobiliari	Aumento delle transaminasi	Molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea <sup>a</sup>	Molto comune
Patologie renali e urinarie	Velocità di filtrazione glomerulare ridotta <sup>b</sup>	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione	Molto comune
	Stanchezza	Molto comune
Esami diagnostici	Omocisteina ematica aumentata <sup>c</sup>	Comune

<sup>a</sup> Include prurito, eczema, eritema, eruzione cutanea, esantema pruriginoso, orticaria.

<sup>b</sup> Include aumento della creatinina ematica, velocità di filtrazione glomerulare ridotta, malattia renale cronica (eGFR ridotta), compromissione renale.

<sup>c</sup> Include omocisteina ematica anormale, iperomocisteinemia, omocisteina ematica aumentata.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Test di funzionalità epatica*

Nello studio controllato con placebo 7 pazienti (14,6%) trattati con givosiran e un paziente (2,2%) trattato con placebo hanno manifestato un aumento dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT) pari a più di 3 volte l'ULN. In 5 pazienti trattati con givosiran l'aumento dei livelli delle transaminasi si è risolto continuando la somministrazione a 2,5 mg/kg. Secondo il protocollo, un paziente (affetto da porfiria variegata) con livelli di ALT pari a più di 8 volte l'ULN ha interrotto il trattamento e un paziente con livelli di ALT pari a più di 5 volte l'ULN ha sospeso il trattamento e ripreso la somministrazione a 1,25 mg/kg. Gli aumenti di ALT in entrambi i pazienti si sono risolti.

### *Reazioni in sede di iniezione*

In studi clinici controllati con placebo e in aperto sono state segnalate reazioni in sede di iniezione nel 36% dei pazienti, che generalmente sono state di severità lieve o moderata, per la maggior parte transitorie e si sono risolte senza trattamento. I sintomi segnalati più comunemente sono stati eritema, dolore e prurito. Le reazioni in sede di iniezione si sono verificate nel 7,8% delle iniezioni e non hanno provocato l'interruzione del trattamento. Tre pazienti (2,7%) hanno manifestato una singola ricorrenza transitoria dell'eritema in una precedente sede di iniezione con la somministrazione della dose successiva.

### *Immunogenicità*

In studi controllati con placebo e in aperto, durante il trattamento con givosiran 1 paziente su 111 con AHP (0,9%) ha sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA) emergenti dal trattamento. I titoli di ADA erano bassi e transitori senza evidenza di un effetto sui profili di efficacia clinica, sicurezza, farmacocinetica o farmacodinamica del medicinale.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per qualsiasi segno o sintomo di reazioni avverse e di iniziare un trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri preparati per il tratto digerente e il metabolismo, codice ATC: A16AX16

#### Meccanismo d'azione

Givosiran è un acido ribonucleico interferente breve a doppio filamento (siRNA) che provoca la degradazione dell'acido ribonucleico messaggero (mRNA) dell'acido aminolevulinico sintasi 1 (*ALAS1*) negli epatociti mediante interferenza con l'RNA, causando una riduzione dell'mRNA di *ALAS1* epatico indotto verso livelli normali. Ciò porta a livelli più bassi dei prodotti intermedi neurotossici circolanti [acido aminolevulinico (ALA) e porfobilinogeno (PBG)], che rappresentano le principali cause di attacchi e altre manifestazioni dell'AHP.

#### Effetti farmacodinamici

Nello studio controllato con placebo (ENVISION) in pazienti con AHP che ricevevano givosiran 2,5 mg/kg una volta al mese, 14 giorni dopo la prima dose si sono osservate riduzioni mediane rispetto al basale di ALA e PBG urinari rispettivamente dell'83,7% e del 75,1%. Le riduzioni massime dei livelli di ALA e PBG sono state raggiunte circa al mese 3 con riduzioni mediane rispetto al basale del 93,8% per ALA e del 94,5% per PBG, e si sono mantenute tali con la ripetizione della somministrazione una volta al mese.

I dati osservati e i dati di modelling mostrano che la somministrazione una volta al mese di 2,5 mg/kg di givosiran ha portato a una maggior riduzione e a una minor fluttuazione dei livelli di ALA rispetto alle dosi inferiori a 2,5 mg/kg o alla somministrazione una volta ogni 3 mesi.

#### Efficacia clinica

L'efficacia di givosiran è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multinazionale (ENVISION).

#### *ENVISION*

Un totale di 94 pazienti con AHP [89 pazienti con porfiria acuta intermittente (AIP), 2 pazienti con porfiria variegata (VP), 1 paziente con coproporfiria ereditaria (HCP) e 2 pazienti con nessuna mutazione identificata in un gene correlato alla porfiria] sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 a ricevere iniezioni sottocutanee una volta al mese di givosiran 2,5 mg/kg o placebo durante il periodo in doppio cieco della durata di 6 mesi. I pazienti randomizzati a givosiran includevano 46 pazienti con AIP, 1 paziente con VP e 1 paziente con HCP. In questo studio i criteri di inclusione comprendevano un minimo di 2 attacchi di porfiria che richiedevano ricovero ospedaliero, visita medica urgente o

somministrazione endovenosa (EV) di emina a domicilio nei 6 mesi precedenti la partecipazione allo studio. Durante lo studio era consentito l'uso di emina per il trattamento degli attacchi acuti di porfiria. L'età mediana dei pazienti nello studio ENVISION era di 37,5 anni (intervallo 19 – 65 anni); l'89,4% dei pazienti era di sesso femminile e il 77,7% era caucasico. I bracci di trattamento erano bilanciati per la frequenza storica annualizzata di attacchi di porfiria (frequenza mediana globale al basale di 8 all'anno), la profilassi pregressa con emina, l'uso di medicinali oppiacei e le misure dei sintomi cronici riferiti dal paziente tra gli attacchi.

La misura principale di efficacia era la frequenza annualizzata di attacchi (*annualised attack rate*, AAR) degli attacchi compositi di porfiria durante il periodo in doppio cieco di 6 mesi ed era formata da tre componenti: attacchi che richiedono ricovero ospedaliero, visita medica urgente o somministrazione EV di emina a domicilio. La misura composita di efficacia è stata valutata come endpoint primario in pazienti con AIP e come endpoint secondario nella popolazione globale di pazienti con AHP. Il trattamento con questo medicinale ha portato a una significativa riduzione dell'AAR degli attacchi compositi di porfiria del 74% in pazienti con AIP rispetto al placebo (Tabella 2). Nei pazienti con AHP si sono osservati risultati comparabili con una riduzione del 73%. Risultati coerenti si sono osservati per ciascuno dei 3 componenti dell'endpoint di attacchi compositi di porfiria.

I risultati osservati durante 6 mesi si sono mantenuti fino al mese 12, con una AAR mediana (Q1, Q3) di 0,0 (0,0; 3,5) osservata per pazienti che hanno continuato la somministrazione del medicinale durante il periodo di estensione in aperto.

Givosiran ha ridotto gli attacchi di porfiria rispetto al placebo in pazienti con AHP in tutti i tre sottogruppi prespecificati, inclusi età, sesso, razza, regione geografica, indice di massa corporea (BMI) al basale, uso profilattico pregresso di emina, frequenza storica di attacchi, uso cronico pregresso di oppiacei in assenza di attacchi e presenza di sintomi cronici pregressi in assenza di attacchi.

Nei pazienti con AIP sono stati studiati ulteriori endpoint di efficacia clinica, che sono stati riepilogati nella Tabella 2.

**Tabella 2: Risultati di efficacia clinica in pazienti con AIP durante il periodo in doppio cieco della durata di 6 mesi dello studio ENVISION**

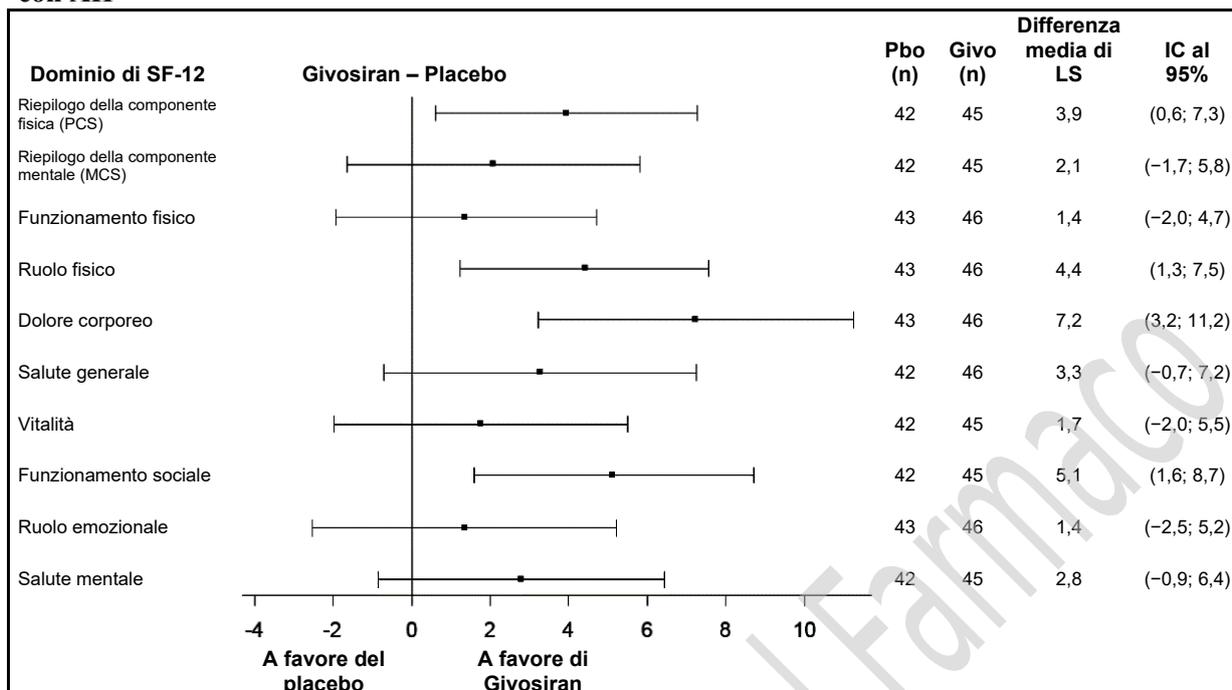
Endpoint	Placebo (N=43)	Givosiran (N=46)
<b>Frequenza annualizzata di attacchi per gli attacchi composti di porfiria<sup>a</sup></b>		
• AAR media (IC al 95%) <sup>b</sup>	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
Rapporto frequenze (IC al 95%) <sup>b</sup> (givosiran/placebo)	0,26 (0,16; 0,41)	
<i>P</i> -value	<0,001	
AAR mediana, (Q1, Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Numero di pazienti con 0 attacchi (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
<b>Giorni annualizzati di uso di emina</b>		
Media (IC al 95%) <sup>b</sup>	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Rapporto (IC al 95%) <sup>b</sup> (givosiran/placebo)	0,23 (0,11; 0,45)	
<i>P</i> -value <sup>b</sup>	<0,001	
<b>Punteggio del dolore peggiore giornaliero<sup>c</sup></b>		
Basale, mediana (Q1, Q3)	3,3 (1,9; 5,6)	2,2 (1,2; 4,5)
Mediana della differenza dei trattamenti (95%) (givosiran-placebo)	-10,1 (-22,8; 0,9)	
<i>P</i> -value	<0,05	
<b>PCS di SF-12<sup>d</sup></b>		
Basale, mediana (DS)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Cambiamento rispetto al basale al mese 6, LS medio (IC al 95%)	1,4 (-1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
Differenza media di LS (IC al 95%) (givosiran- placebo)	3,9 (0,6; 7,3)	
<i>P</i> -value nominale	<0,05	

AAR, frequenza annualizzata di attacchi; AIP, porfiria acuta intermittente; IC, intervallo di confidenza; Q1, quartile 1; Q3, quartile 3; LS, minimi quadrati; PCS, riepilogo componenti fisiche; SF-12, breve questionario sulla salute a 12 voci

- <sup>a</sup> Gli attacchi composti di porfiria comprendono tre componenti: attacchi che richiedono ricovero ospedaliero, visita medica urgente o somministrazione EV di emina a domicilio.
- <sup>b</sup> Basato sul modello di regressione binomiale negativo. Un rapporto di frequenze <1 rappresenta un esito favorevole per givosiran.
- <sup>c</sup> I pazienti hanno fornito un'autovalutazione giornaliera del proprio dolore peggiore in base a una scala di classificazione numerica (NRS) da 0 a 10. Un punteggio più basso indica meno sintomi. La mediana della differenza dei trattamenti e l'IC sono stati stimati con il metodo Hodges-Lehmann; il *p*-value è stato basato sul Wilcoxon rank sum test, eseguito successivamente, dopo che i dati avevano mostrato una deviazione significativa dalla distribuzione normale.
- <sup>d</sup> Un punteggio più alto indica una miglior qualità della vita in termini di salute, analizzata usando il metodo del modello a effetto misto con misure ripetute (MMRM). L'endpoint non è stato testato formalmente per la significatività statistica; è stato riportato un *p*-value nominale.

Oltre al maggior miglioramento rispetto al basale del punteggio PCS di SF-12 rispetto ai pazienti trattati con placebo al mese 6, si è osservata anche un'evidenza costante di effetto a favore di questo medicinale per il dolore corporeo, il ruolo fisico e i domini funzionali sociali ma non per la salute generale, il funzionamento fisico, il ruolo emotivo, la vitalità e i domini di salute mentale (Figura 1).

**Figura 1: Cambiamento al mese 6 rispetto al basale nei punteggi dei domini di SF-12 in pazienti con AIP**



AIP, porfiria acuta intermittente; IC, intervallo di confidenza; Givo, givosiran; Pbo, placebo; LS, minimi quadrati; MCS, riepilogo della componente mentale; PCS, riepilogo della componente fisica; SF-12, breve questionario sulla salute a 12 voci, versione 2.

In una valutazione globale dei pazienti (*Patient Global Impression of Change* – PGIC) una percentuale più ampia di pazienti con AIP trattati con givosiran (61,1%) rispetto a quella trattata con placebo (20%) ha classificato il proprio stato generale come “migliorato moltissimo” o “molto migliorato” dall’inizio dello studio.

### Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea dei medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con questo medicinale in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell’AHP (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea, givosiran viene assorbito rapidamente con un tempo alla concentrazione plasmatica massima ( $t_{max}$ ) da 0,5 a 2 ore. Alla dose di 2,5 mg/kg una volta al mese le concentrazioni plasmatiche di picco allo steady state di givosiran ( $C_{max}$ ) e l’area sotto la curva dal momento della somministrazione fino a 24 ore dopo la somministrazione ( $AUC_{24}$ ) erano rispettivamente di  $321 \pm 163$  ng/mL e  $4130 \pm 1780$  ng h/mL, mentre i valori corrispondenti per il metabolita attivo erano rispettivamente di  $123 \pm 79,0$  ng/mL e  $1930 \pm 1210$  ng h/mL.

### Distribuzione

Più del 90% di givosiran è legato alle proteine plasmatiche nell’intervallo di concentrazioni osservate nell’uomo con la dose di 2,5 mg/kg una volta al mese. La stima di popolazione per il volume di distribuzione apparente allo steady state ( $V_d/F$ ) per givosiran e il metabolita attivo era di 10,4 L. Dopo la dose sottocutanea, givosiran e il suo metabolita attivo sono presenti principalmente nel fegato.

## Biotrasformazione

Givosiran è metabolizzato dalle nucleasi in oligonucleotidi di minor lunghezza. Il metabolita attivo AS(N-1)3' givosiran (con potenza equivalente a givosiran) si è dimostrato il principale metabolita plasmatico con un'esposizione del 45% ( $AUC_{0-24}$ ) rispetto a givosiran alla dose di 2,5 mg/kg una volta al mese. Studi *in vitro* indicano che givosiran non viene metabolizzato dagli enzimi del CYP450.

## Eliminazione

Givosiran e il suo metabolita attivo sono eliminati dal plasma principalmente con il metabolismo con un'emivita terminale stimata di circa 5 ore. La stima di popolazione per la clearance plasmatica apparente era di 36,6 L/h per givosiran e di 23,4 L/h per AS(N-1)3' givosiran. Dopo la somministrazione sottocutanea, fino al 14% e al 13% della dose di givosiran somministrata è stato recuperato nell'urina, rispettivamente sotto forma di givosiran e del suo metabolita attivo, in un periodo di 24 ore. La clearance renale variava da 1,22 a 9,19 L/h per givosiran e da 1,40 a 12,34 L/h per il metabolita attivo.

## Linearità/Non linearità

Givosiran e il suo metabolita attivo hanno mostrato una farmacocinetica lineare nel plasma per l'intervallo di dose da 0,35 a 2,5 mg/kg. A dosi superiori a 2,5 mg/kg, l'esposizione plasmatica è cresciuta leggermente di più rispetto a una crescita proporzionale alla dose. Givosiran ha mostrato una farmacocinetica tempo-indipendente con somministrazione cronica al regime di dose raccomandata di 2,5 mg/kg una volta al mese. Non si è osservato accumulo plasmatico di givosiran o del metabolita attivo dopo ripetuti dosaggi una volta al mese.

## Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Le concentrazioni plasmatiche di givosiran non riflettono l'estensione o la durata dell'attività farmacodinamica. Poiché givosiran è una terapia mirata al fegato, le concentrazioni plasmatiche diminuiscono rapidamente a causa della captazione da parte del fegato. Nel fegato, givosiran mostra una lunga emivita che porta a una durata prolungata dell'effetto farmacodinamico mantenuto per l'intervallo di somministrazione mensile.

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

Non sono stati condotti studi in pazienti di età >65 anni. L'età non era una covariata significativa nell'analisi farmacocinetica di givosiran.

### *Genere e razza*

In studi clinici non si è osservata alcuna differenza nella farmacocinetica e nella farmacodinamica di givosiran in base al genere o alla razza.

### *Compromissione epatica*

Pazienti adulti con compromissione epatica lieve (bilirubina  $\leq 1 \times ULN$  e AST  $> 1 \times ULN$  o bilirubina da  $> 1 \times ULN$  a  $1,5 \times ULN$ ) hanno presentato un'esposizione plasmatica di givosiran e del suo metabolita attivo comparabile a quella di pazienti con funzionalità epatica nella norma, oltre a una farmacodinamica simile (riduzione percentuale di ALA e PBG urinari). Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Compromissione renale*

Pazienti adulti con compromissione renale lieve (eGFR da  $\geq 60$  a  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderata (eGFR da  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o severa (eGFR da  $\geq 15$  a  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) hanno presentato un'esposizione plasmatica di givosiran e del suo metabolita attivo comparabile a quella di pazienti con funzionalità renale nella norma (eGFR  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), oltre a una

farmacodinamica simile (riduzione percentuale di ALA e PBG urinari). Non sono stati condotti studi in pazienti con malattia renale allo stadio terminale o in pazienti in dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

I dati disponibili suggeriscono che il peso corporeo, al contrario dell'età, era una covariata significativa nell'analisi farmacocinetica di givosiran. Alla dose di 2,5 mg/kg, per gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni si prevede un'esposizione simile a quella degli adulti con lo stesso peso.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. In studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti e scimmie, è emerso che il ratto è la specie più sensibile agli effetti correlati a givosiran e che il fegato è il principale organo bersaglio di tossicità sia nei ratti sia nelle scimmie. Nei ratti e nelle scimmie non è stato riscontrato alcun esito negativo associato alla somministrazione cronica settimanale di givosiran a dosi che raggiungevano esposizioni maggiori rispettivamente di 3,5 volte e di 26,3 volte quelle raggiunte in pazienti che ricevevano la dose raccomandata massima per l'uomo.

#### Genotossicità/carcinogenicità

Givosiran non ha mostrato un potenziale genotossico *in vitro* e *in vivo*.

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare il potenziale carcinogeno di givosiran.

#### Tossicità della riproduzione

Sono stati condotti studi di sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli durante l'organogenesi. Givosiran ha mostrato una marcata tossicità materna nei conigli (inclusa perdita del peso corporeo medio materno) con un conseguente aumento di perdite post-impianto a causa di maggiori riassorbimenti precoci e una bassa incidenza di variazioni scheletriche. Questi risultati sono considerati un effetto indiretto e secondario alla tossicità materna. Non si sono osservati effetti avversi sullo sviluppo in ratti che ricevevano la dose con tossicità materna pari a circa 9 volte la dose massima normalizzata raccomandata per l'uomo.

In uno studio sullo sviluppo post natale nei ratti, non si è osservato alcun effetto sulla crescita e sullo sviluppo della progenie.

Non si sono osservati effetti avversi sulla fertilità di ratti femmine e maschi ai quali era stato somministrato givosiran.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Idrossido di sodio (aggiustamento del pH)

Acido fosforico (aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Una volta aperto il flaconcino, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a una temperatura superiore a 25°C.

Conservare il flaconcino nella scatola esterna per proteggerlo dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro con tappo in gomma rivestito in fluoropolimero e sigillatura a strappo in alluminio. Ciascun flaconcino contiene 1 mL di soluzione iniettabile.

Confezione da un flaconcino.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1428/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 02 marzo 2020

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Paesi Bassi

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).