

GIVLAARI® (givosirana sódica)

GIVLAARI®

(givosirana sódica)

Specialty Pharma Goias LTDA

Solução injetável

189 mg/mL

TEXTO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GIVLAARI®
givosirana sódica

APRESENTAÇÃO

GIVLAARI 189 mg/mL é uma solução para injeção subcutânea, apresentado em embalagem com 1 frasco de vidro de 2 mL. Cada frasco contém 1 mL de solução.

*189 mg de givosirana equivale a 200mg de givosirana sódica

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução contém:

givosirana sódica.....200 mg

(equivalente à 189 mg de givosirana)

Excipientes: água para injetáveis. Hidróxido de sódio e/ou ácido fosfórico podem ter sido adicionados para ajuste de pH durante a fabricação do produto.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GIVLAARI é indicado para o tratamento da porfiria hepática aguda (PHA) em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

2.1 Classe Terapêutica ou Farmacológica

Classe farmacológica: pequeno ácido ribonucleico de interferência (siRNA)

Grupo farmacoterapêutico/Código ATC: A16AX16

2.2 Eficácia

GIVLAARI contém givosirana, um pequeno ácido ribonucleico de interferência de cadeia dupla (siRNA) que visa especificamente o RNA mensageiro (RNAm) da 5'-aminolevulinato sintase 1 (ALAS1) ligado covalentemente a um ligante contendo três resíduos de N-acetilgalactosamina (GalNAc) para permitir a entrega do siRNA aos hepatócitos.

A fórmula estrutural é:

GIVLAARI® (givosirana sódica)

O tratamento com GIVLAARI resultou em uma redução significativa do desfecho primário composto ataque de porfiria em comparação com o placebo de 74% em pacientes com PAI, e uma redução de 73% em pacientes com PHA, em comparação com o placebo (Tabela 1). Resultados consistentes foram observados para cada um dos três componentes do desfecho composto de ataque de porfiria.

As reduções na AAR em pacientes tratados com GIVLAARI durante o período de eficácia primária de 6 meses no ENVISION foram sustentadas e ainda melhoradas com estes pacientes reportando uma AAR mediana (Q1, Q3) de 0,58 (0,00, 3,24) até o Mês 18 do período de extensão aberto.

Tabela 1. Taxa Anualizada de Ataques de Porfiria^a em Pacientes com PAI e com PHA Durante o Período duplo-cego de 6 Meses do ENVISION

	Pacientes com PAI		Pacientes com PHA	
	Placebo (N=43)	GIVLAARI (N=46)	Placebo (N=46)	GIVLAARI (N=48)
Média de AAR ^b (IC de 95%)	12,52 (9,35, 16,76)	3,22 (2,25, 4,59)	12,26 (9,22, 16,29)	3,35 (2,37, 4,74)
Razão da Taxa (IC de 95%) (GIVLAARI /placebo)	0,26 (0,16, 0,41)		0,27 (0,17, 0,43)	
valor de p	6,040×10 ⁻⁹		1,356×10 ⁻⁸	
Mediana de AAR (Q1, Q3)	10,68 (2,24, 26,09)	1,04 (0,00, 6,23)	10,65 (2,24, 25,93)	1,04 (0,00, 6,35)
Variacão	0,00-51,6	0,00-23,8	0,00-51,6	0,00-23,8
Número de Pacientes com 0 ataques (%)	7 (16,3)	23 (50,0)	8 (17,4)	24 (50,0)

AAR, taxa de ataque anualizada; PAI, porfiria aguda intermitente; PHA, porfiria hepática aguda; IC, intervalo de confiança; Q1, Quartil 1; Q3, Quartil 3

^a O composto inclui três componentes: ataques que requerem hospitalização, consultas de saúde urgentes ou administração de hemina IV em domicílio

^b Média de AAR, razões de taxa e os ICs de 95% correspondentes são do modelo de regressão binomial negativo. Uma razão de taxa <1 representa um resultado favorável para o GIVLAARI.

GIVLAARI reduziu ataques de porfiria, quando comparado ao placebo, em pacientes com PHA em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo idade, sexo, raça, região, índice de massa corporal (IMC) de linha de base, uso prévio de profilaxia com hemina, histórico de taxa de ataque, uso prévio de opióide crônico quando sem ataques e presença de sintomas crônicos anteriores quando sem ataques.

Os desfechos adicionais de eficácia clínica foram estudados em pacientes com PAI e estão resumidos na Tabela 2.

GIVLAARI® (givosirana sódica)

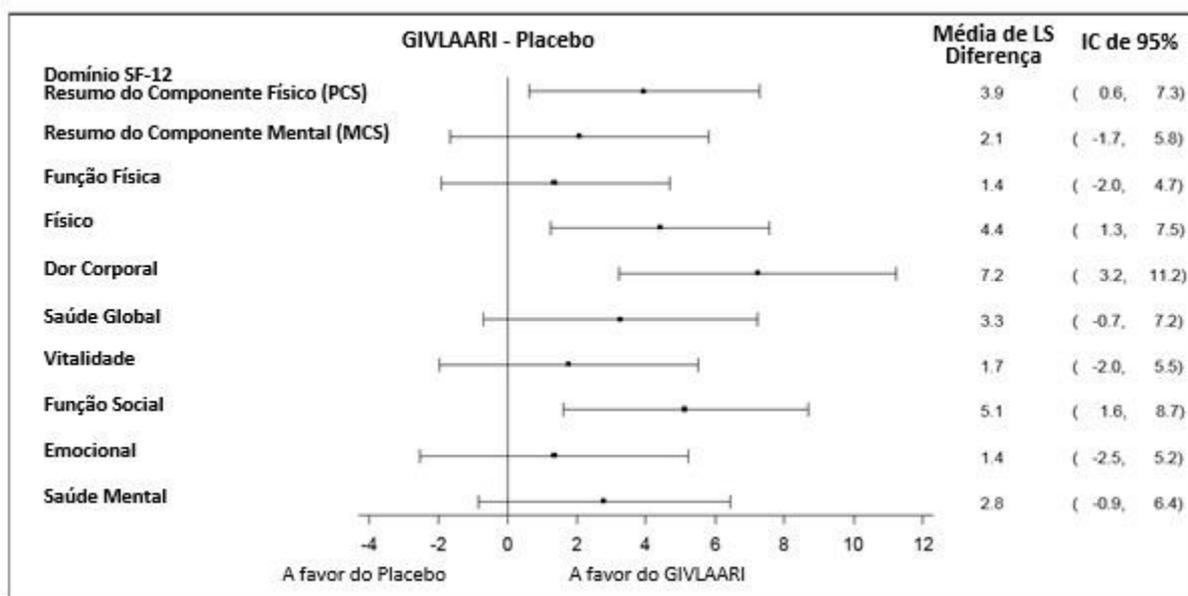
Tabela 2.				
Medidas Adicionais de Eficácia Clínica em Pacientes com PAI Durante o Período duplo-cego de 6 Meses do ENVISION				
Desfecho	Placebo (N=43)	GIVLAARI (N=46)	Diferença entre Tratamentos (IC de 95%)	valor de p
Dias anualizados de uso de hemina (Média, IC de 95%) ^a	29,71 (18,41, 47,94)	6,77 (4,20, 10,92)	0,23 (0,11, 0,45)	2,356×10 ⁻⁵
Níveis urinários de ALA no mês 6, mmol/mol Cr [Mediana (Q1, Q3)] ^b	16,15 (7,97, 22,97)	1,29 (0,89, 4,56)	-12,80 (-16,10, -7,81)	3,939×10 ⁻¹⁰
Níveis urinários de PBG no mês 6, mmol / mol Cr [mediana (Q1, Q3)] ^b	35,10 (25,57, 50,00)	4,42 (1,55, 15,27)	-27,48 (-34,04, -20,99)	5,924×10 ⁻¹⁰
Pior escore diário de dor: AUC da alteração da linha de base ao longo de 6 meses [Mediana (Q1, Q3)] ^{b,c}	5,29 (-23,05, 11,15)	-11,51 (-29,18, 3,04)	-10,07 (-22,83, 0,94)	0,0455 ^d
PCS do SF 12, alteração a partir da linha de base no mês 6 (média de LS, IC de 95%) ^d	1,43 (-0,10, 3,86)	5,37 (3,05, 7,69)	3,94 (0,59, 7,29)	0,0216
PAI, porfiria aguda intermitente; ALA, ácido aminolevulínico; AUC, área sob a curva; IC, intervalo de confiança; LS, mínimo quadrado; MMRM, método de modelo de efeito misto de medidas repetidas				
^a Com base em um modelo de regressão binomial negativo. Uma razão de taxa <1 representa um resultado favorável para o GIVLAARI.				
^b A mediana da diferença de tratamento e o IC foram estimados pelo método de Hodges Lehmann; o valor de p foi baseado no teste de soma dos postos de Wilcoxon.				
^c Os pacientes forneceram uma autoavaliação diária de sua pior dor com base em uma escala de classificação numérica de 0 a 10 (NRS). Uma pontuação mais baixa indica menos sintomas.				
^d Analisado utilizando MMRM. Uma pontuação mais alta indica melhora na qualidade de vida relacionada à saúde.				

O GIVLAARI resultou em uma redução no uso de hemina, ALA urinário, PBG urinário e dor. Os pacientes tratados com GIVLAARI tiveram menos dias de uso de analgésicos opióides e não opióides do que aqueles que receberam placebo.

O estado geral de saúde foi avaliado pelo Short Form Health Survey (SF-12). No mês 6, os pacientes tratados com GIVLAARI apresentaram maior melhora em relação ao período de base na pontuação do resumo do componente físico (PCS) do SF-12 em comparação aos pacientes tratados com placebo. No mês 6, havia evidências consistentes de efeito que favoreciam o GIVLAARI nos domínios de dor corporal, físico e função social, porém não nos domínios de saúde global, função física, emocional, vitalidade e saúde mental (Figura 1). O tratamento contínuo com GIVLAARI até o Mês 18 levou a melhorias sustentadas na pontuação média do PCS.

Figura 1: Alteração da Linha de Base Até o Mês 6 Na Pontuação dos Domínios do SF-12 em Pacientes com PAI

GIVLAARI® (givosirana sódica)



PAI, porfiria aguda intermitente; IC, intervalo de confiança; LS Média, média dos mínimos quadrados; MCS, resumo do componente mental; PCS, resumo do componente físico; SF-12, 12 itens do short form health survey versão 2.

Em uma avaliação global do paciente (Patient Global Impression of Change - PGIC), uma proporção maior de pacientes com PAI tratados com GIVLAARI (61,1%) do que com placebo (20%) classificou seu status geral como "muito melhor" ou "bem melhor" desde o início do estudo.

Estudo 2

No estudo aberto de suporte em andamento, 16 pacientes com PAI receberam tratamento em longo prazo com 2,5 mg/kg de GIVLAARI uma vez por mês (mediana de 25,7 meses; variação de 2,1 a 33,2 meses), com 13 pacientes recebendo tratamento por 24 meses ou mais. O tratamento com GIVLAARI demonstrou reduções de ALA e PBG comparáveis às observadas no ENVISION. Observou-se uma redução de 97,3% na média da taxa anualizada de ataques de porfiria composta e uma redução de 96,5% na média da taxa anualizada de uso de hemina em relação às taxas de pré-tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

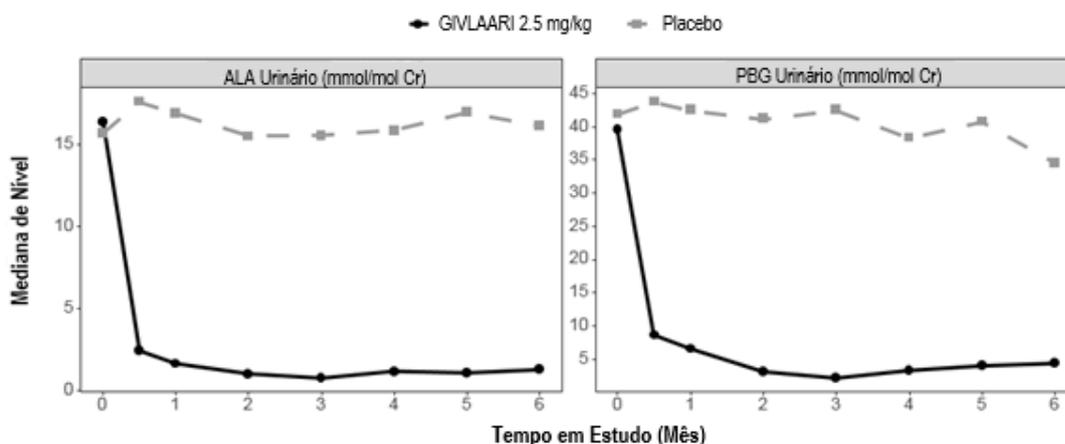
A givosirana, o ingrediente ativo do GIVLAARI, é um siRNA de cadeia dupla que causa degradação do RNAm, produtor da ALAS1 nos hepatócitos através da RNA de interferência, resultando em uma redução dos níveis induzidos de RNAm da ALAS1 no fígado para o normal. Isso leva a níveis circulantes reduzidos de intermediários neurotóxicos, ácido aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio (PBG), os principais fatores causais de ataques e outras manifestações da PHA.

Características farmacodinâmicas

No estudo controlado por placebo em pacientes com PHA que receberam GIVLAARI 2,5 mg/kg uma vez por mês (ENVISION), foram observadas reduções medianas em relação à linha de base da ALA e PBG urinário de 83,7% e 75,1%, respectivamente, 14 dias após a primeira dose. As reduções máximas dos níveis de ALA e PBG foram alcançadas por volta do mês 3, com reduções medianas em relação à linha de base de 93,8% para ALA e 94,5% para PBG, e foram mantidas com doses repetidas uma vez por mês (Figura 2).

GIVLAARI® (givosirana sódica)

Figura 2: Mediana de ALA e PBG/Creatinina Urinários (mmol/mol) em Pacientes com PHA Durante o Período duplo-cego de 6 meses do ENVISION



Os dados e modelagem observados demonstraram que uma dosagem mensal de 2,5 mg/kg de GIVLAARI resultou em uma maior redução e menor flutuação nos níveis de ALA em relação à dosagem uma vez a cada 3 meses.

Eletrofisiologia Cardíaca

Não há evidências de estudos clínicos ou não clínicos que sugiram que o GIVLAARI retarde a repolarização ventricular. Com base em suas propriedades físico-químicas, o GIVLAARI tem uma baixa probabilidade de interação direta com os canais iônicos. Um estudo completo dedicado ao QT não foi realizado com o GIVLAARI.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de GIVLAARI foram caracterizadas pela medição das concentrações plasmáticas e urinárias de givosirana e AS (N -1) 3' givosirana (metabólito ativo formado pela perda de um nucleotídeo da extremidade 3' da cadeia antissenso). A givosirana e o seu metabólito ativo exibiram farmacocinética linear no plasma na faixa de doses de 0,35 a 2,5 mg/kg. Em doses superiores a 2,5 mg/kg, a exposição plasmática aumentou ligeiramente superior à proporcionalidade de dose. A givosirana exibiu farmacocinética independente do tempo com dosagem crônica na dose recomendada de 2,5 mg/kg uma vez por mês. Não houve acúmulo de givosirana ou do metabólito ativo no plasma após doses repetidas uma vez ao mês.

Absorção

Após administração subcutânea, a givosirana é rapidamente absorvida com tempo até a concentração plasmática máxima (t_{max}) de 0,5 a 8 horas. Na dose de 2,5 mg/kg uma vez por mês, as concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio da givosirana (C_{max}) e a área sob a curva desde o momento da administração até 24 horas após a administração (AUC_{24}) foram de 321 ± 163 ng/mL e 4.130 ± 1.780 ng•h/mL, respectivamente, e os valores correspondentes para o metabólito ativo foram $123 \pm 79,0$ ng/mL e 1.930 ± 1.210 ng•h/mL, respectivamente.

Distribuição

A givosirana tem ligação maior que 90% às proteínas plasmáticas na faixa de concentração observada em humanos na dose de 2,5 mg/kg uma vez ao mês. A estimativa da população para o volume de distribuição aparente central (V_d/F) para a givosirana e para o metabólito ativo foi de 10,4L. A givosirana e o seu metabólito ativo são distribuídos principalmente no fígado após a administração subcutânea.

Metabolismo

A givosirana é metabolizada por nucleases em oligonucleotídeos de comprimentos mais curtos. O metabólito ativo AS (N-1)3'givosirana (com potência igual à da givosirana) foi um metabólito principal no plasma com 45% de exposição (AUC_{0-24}) em relação à givosirana na dose de 2,5 mg/kg uma vez por mês. Estudos in vitro indicam que a givosirana não sofre metabolismo pelas enzimas CYP450.

Eliminação

GIVLAARI® (givosirana sódica)

A givosirana e o seu metabólito ativo são eliminados do plasma principalmente pelo metabolismo, com uma meia-vida terminal estimada em aproximadamente 6 horas. A estimativa populacional para a depuração plasmática aparente foi de 36,6 L/h para a givosirana e 23,4 L/h para AS (N-1)3'givosirana. Após a administração subcutânea, até 14% e 13% da dose administrada de givosirana foram recuperadas na urina como givosirana e seu metabólito ativo, respectivamente. A depuração renal variou de 1,22 a 9,19 L/h para a givosirana e de 1,40 a 12,34 L/h para o metabólito ativo.

3.3 Populações especiais

Sexo e Raça

Não houve diferença na farmacocinética ou farmacodinâmica do GIVLAARI com base no sexo ou raça nos estudos clínicos.

Insuficiência hepática

Pacientes adultos com insuficiência hepática leve (bilirrubina $\leq 1 \times \text{LSN}$ e $\text{AST} > 1 \times \text{LSN}$, ou bilirrubina $> 1,0$ a $1,5 \times \text{LSN}$) apresentaram exposição plasmática à givosirana e seu metabólito ativo comparável e farmacodinâmica semelhante (redução percentual na ALA e PBG urinário) aos pacientes com função hepática normal. O GIVLAARI não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

Insuficiência renal

Pacientes adultos com insuficiência renal leve ($\text{TFGe} \geq 60$ a < 90 mL/min/1,73m²), insuficiência renal moderada ($\text{TFGe} \geq 30$ a < 60 mL/min/1,73m²) ou insuficiência renal grave ($\text{TFGe} \geq 15$ a < 30 mL/min/1,73m²) apresentaram exposição plasmática à givosirana e seu metabólito ativo comparável e farmacodinâmica semelhante (redução percentual na ALA e PBG urinário) aos pacientes com função renal normal ($\text{TFGe} \geq 90$ mL/min/1,73m²). O GIVLAARI não foi estudado em pacientes com doença renal terminal ou em diálise.

3.4 Idade

Pacientes pediátricos

O GIVLAARI não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Pacientes idosos

O GIVLAARI não foi estudado em pacientes com idade superior a 65 anos. A modelagem farmacocinética e farmacodinâmica populacional indica que se espera que a farmacocinética (exposição em estado de equilíbrio de givosirana e seu metabólito ativo) e farmacodinâmica (redução percentual na ALA urinária) de givosirana na dose mensal de 2,5 mg/kg em pacientes com idade superior a 65 anos devem ser semelhantes a pacientes com 65 anos ou menos.

3.5 Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade foram conduzidos em camundongos Tg-rasH2 e ratos Sprague Dawley.

A avaliação de givosirana em um estudo de carcinogenicidade de 26 semanas em camundongos Tg-rasH2 demonstrou que não há evidência de carcinogenicidade em níveis de doses até 1500 mg/kg/mês.

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, ratos Sprague Dawley receberam doses subcutâneas mensais de givosirana de 25, 50 e 100 mg/kg por até 85 semanas (fêmeas) ou 89 semanas (machos), o que resultou em efeitos neoplásicos limitados a um aumento da incidência de adenomas hepatocelulares em machos na dose de 100 mg/kg/mês (42 vezes os níveis de exposição plasmática alcançados na dose humana máxima recomendada, com base na AUC).

Genotoxicidade

GIVLAARI® (givosirana sódica)

A givosirana não foi mutagênica no ensaio de mutação reversa bacteriana, clastogênica ou aneugênica no ensaio de aberração cromossômica em linfócitos periféricos do sangue humano e não induziu a formação de micronúcleos na medula óssea de ratos após administração subcutânea.

Teratogenicidade

Foram realizados estudos de desenvolvimento fetal de embriões em ratos e coelhos durante a organogênese. As doses de givosirana iguais ou superiores a 1,5 mg/kg/dia ou uma administração única de 20 mg/kg no dia gestacional 7 demonstraram toxicidade materna acentuada em coelhos (incluindo média de perda de peso corporal materna) e resultaram em aumento da perda pós-implantação como resultado de reabsorções precoces aumentadas e baixa incidência de variações esqueléticas em 20 mg/kg. Esses achados são consistentes com os observados com acentuada perda de peso corporal materna e, portanto, são considerados um efeito indireto, secundário à toxicidade materna. Não foram observados efeitos no desenvolvimento na dose tóxica materna de 0,5 mg/kg (1,8 vezes a dose máxima humana recomendada (MRHD) de 2,5 mg/kg, uma vez mensalmente normalizado para levar em consideração o esquema diário de doses). Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento em ratos que receberam a dose tóxica materna de 5,0 mg/kg/dia (9,1 vezes a MRHD normalizada).

Em um estudo de desenvolvimento pós-natal, a givosirana foi administrada por via subcutânea em ratas gestantes nos dias gestacionais 7, 13, 19 e nos dias de lactação 6, 12 e 18 até o desmame em uma dose de até 30 mg/kg. Não houve efeito no crescimento e desenvolvimento da prole.

Comprometimento da fertilidade

A administração de givosirana por doses subcutâneas semanais de 0, 3, 10 e 30 mg/kg em ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento e continuação em fêmeas durante a organogênese não resultou em efeitos adversos nos parâmetros de fertilidade masculinos ou femininos avaliados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

GIVLAARI é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade grave (por exemplo, anafilaxia ou reações anafilatóides) à givosirana.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reação anafilática

Em ensaios clínicos, a anafilaxia ocorreu em um paciente com histórico de asma alérgica e atopia. Monitore sinais e sintomas de anafilaxia. Se ocorrer anafilaxia, interrompa imediatamente a administração de GIVLAARI e institua tratamento médico adequado.

Elevações de transaminase

Foram observadas elevações de transaminase em pacientes tratados com GIVLAARI. No estudo controlado por placebo, 7 (14,6%) pacientes tratados com GIVLAARI e um (2,2%) paciente tratado com placebo tiveram um aumento de alanina aminotransferase (ALT) maior que 3 vezes o LSN. As elevações das transaminases ocorreram principalmente entre 3 a 5 meses após o início do tratamento. Em cinco pacientes tratados com GIVLAARI, as elevações das transaminases foram resolvidas com a administração em curso. Por protocolo, um paciente com ALT mais de 8 vezes o LSN descontinuou o tratamento, um paciente com ALT mais de 5 vezes o LSN interrompeu o tratamento e retomou a dose em 1,25 mg/kg. As elevações de ALT em ambos os pacientes foram resolvidas.

Realize os testes de função hepática antes de iniciar o tratamento com GIVLAARI, repita todos os meses durante os primeiros 6 meses de tratamento e conforme clinicamente indicado posteriormente. Considere interromper ou descontinuar o tratamento no caso de elevações graves ou clinicamente significativas das transaminases. No caso de melhora subsequente dos níveis de transaminase, pode ser considerado o reinício do tratamento na dose de 1,25 mg/kg após a interrupção. Existem dados limitados sobre a eficácia e segurança da dose mais baixa, particularmente em pacientes que experimentaram anteriormente elevações das transaminases. Não existem dados

GIVLAARI® (givosirana sódica)

sobre o aumento sequencial da dose de 1,25 mg/kg para a dose de 2,5 mg/kg após a interrupção da dose para elevações das transaminases.

Efeitos na função renal

Foram notificados aumentos nos níveis séricos de creatinina e reduções na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) durante o tratamento com GIVLAARI. No estudo controlado por placebo, essas alterações foram geralmente pequenas (mediana de aumento de creatinina no mês 3 de 0,07 mg/dL) e resolvidas ou estabilizadas no mês 6 com tratamento contínuo. A progressão de insuficiência renal foi observada em alguns pacientes com doença renal preexistente. Monitore a função renal durante o tratamento com GIVLAARI, conforme indicado clinicamente.

Pacientes com subtipos de PHA que não sejam porfiria aguda intermitente (PAI)

Os dados de eficácia e segurança em pacientes com subtipos de PHA diferentes de PAI (coproporfiria hereditária (CPH), porfiria variegata (VP) e porfiria por deficiência da ALA desidratase (PDA)) são limitados. Isso deve ser levado em consideração ao avaliar o risco-benefício individual nesses subtipos raros de PHA.

Aumento de homocisteína no sangue

Os níveis de homocisteína no sangue podem estar aumentados em pacientes com PHA, deficiência de vitaminas ou doença renal crônica. Durante o tratamento com GIVLAARI, foram observados aumentos nos níveis de homocisteína no sangue em comparação com os níveis antes do tratamento (ver 9 REAÇÕES ADVERSAS). A relevância clínica das elevações da homocisteína no sangue durante o tratamento com GIVLAARI é desconhecida. Recomenda-se a medição dos níveis de homocisteína no sangue antes de iniciar o tratamento e o monitoramento de alterações durante o tratamento com GIVLAARI. Em pacientes com níveis elevados de homocisteína, considere a suplementação com vitamina B6.

Fertilidade, gestação e lactação

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de GIVLAARI na fertilidade humana. Não foi detectado impacto na fertilidade masculina ou feminina em estudos com animais.

Gestação

Categoria C de gravidez

O uso de GIVLAARI é limitado em mulheres gestantes. A necessidade clínica de GIVLAARI durante a gestação deve ser considerada juntamente com os benefícios de saúde esperados para a mãe e quaisquer possíveis efeitos adversos no feto a partir do uso de GIVLAARI ou da condição materna subjacente.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não existem dados sobre a presença de GIVLAARI no leite humano, os efeitos na criança amamentada ou os efeitos na produção de leite. Os benefícios de desenvolvimento e saúde do aleitamento materno devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de GIVLAARI da mãe e quaisquer possíveis efeitos adversos no bebê amamentado a partir do uso de GIVLAARI ou da condição materna subjacente.

Efeitos na capacidade de conduzir e operar máquinas

Não foram realizados estudos avaliando os efeitos na capacidade de conduzir ou operar máquinas durante o tratamento com GIVLAARI. Com base em dados químicos, não clínicos e clínicos, não há evidências de que o GIVLAARI possa impactar a condução ou operação de máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos sobre interações medicamentosas

Estudos in vitro indicaram que a givosirana não inibe ou induz diretamente isoenzimas de CYP; no entanto, devido aos seus efeitos farmacológicos na via de biossíntese do heme hepático, a givosirana tem o potencial de reduzir a

GIVLAARI® (givosirana sódica)

atividade das enzimas CYP450 no fígado. O potencial dessa interação farmacodinâmica do medicamento foi investigado em um estudo clínico em 9 indivíduos com PHA após uma dose única de 2,5 mg/kg de GIVLAARI. O efeito farmacodinâmico máximo (redução de 88,8% na ALA) foi atingido no momento da avaliação da interação medicamentosa no estudo.

O tratamento com GIVLAARI resultou em um aumento de 3,07 vezes na AUC e em 28% na C_{max} de cafeína, um substrato sensível da CYP1A2. O tratamento com GIVLAARI resultou em um aumento de 2,37 vezes na AUC e de 2 vezes na C_{max} de dextrometorfano, um substrato sensível da CYP2D6. A AUC e C_{max} do midazolam, um substrato sensível da CYP3A, aumentaram 45% e 20%, respectivamente, após o tratamento com GIVLAARI. A AUC e C_{max} do omeprazol, um substrato sensível da CYP2C19, aumentaram 59% e 13%, respectivamente, após o tratamento com GIVLAARI. Não houve alteração na AUC ou na C_{max} da losartana, uma CYP2C9 após o tratamento com GIVLAARI.

Interações Medicamento/ Medicamento

O GIVLAARI não inibe ou induz diretamente as enzimas CYP450. No entanto, devido aos seus efeitos farmacológicos na via de biossíntese do heme hepático, a givosirana pode reduzir a atividade das enzimas CYP450 no fígado.

Em um estudo clínico de interação medicamentosa, o GIVLAARI resultou em uma redução fraca a moderada da atividade de certas enzimas CYP450 no fígado.

Recomenda-se cautela ao administrar medicamentos de índice terapêutico reduzido que são substratos de CYP1A2 ou CYP2D6 durante o tratamento com GIVLAARI, pois este pode aumentar ou prolongar seu efeito terapêutico ou alterar seus perfis de eventos adversos. No caso de uso concomitante, considerar diminuir a dosagem de substratos de CYP1A2 ou CYP2D6 de acordo com a bula aprovada do medicamento.

Interações Medicamento/ Alimento

Não aplicável.

Interferência laboratorial e diagnóstica

Não são conhecidas interferências nos testes laboratoriais ou de diagnóstico.

7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO

GIVLAARI deve ser armazenado em temperatura ambiente (15°C a 30°C) ou no refrigerador (2°C a 8°C).

O prazo de validade do GIVLAARI é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

GIVLAARI é uma solução estéril, isenta de conservantes, límpida e incolor a amarela para injeção subcutânea. O GIVLAARI é fornecido como uma solução de 1 mL em um frasco de vidro tipo 1 de 2 mL de uso único, com uma rolha de borracha revestida com fluoropolímero e uma tampa de alumínio.

GIVLAARI está disponível em caixas contendo um frasco de uso único.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1 Geral

O GIVLAARI deve ser administrado por um profissional de saúde.

A dose recomendada de GIVLAARI é de 2,5 mg/kg administrada via injeção subcutânea uma vez por mês. A dosagem é baseada no peso corporal real.

8.2 Dose perdida

GIVLAARI® (givosirana sódica)

Se uma dose for perdida, administre o GIVLAARI o mais rapidamente possível. Retome a dosagem em intervalos mensais após a administração da dose perdida.

8.3 Modificação de dose para reações adversas

Em pacientes com elevações clinicamente relevantes das transaminases, que interromperam a dose e apresentam subsequente melhora nos níveis de transaminase, poderá ser considerada uma retomada da dose a 1,25 mg/kg uma vez por mês.

Nos pacientes que retomam a dose a 1,25 mg/kg uma vez por mês, sem recorrência de elevações graves ou clinicamente significativas de transaminases, a dose pode ser aumentada para os 2,5 mg/kg recomendados uma vez por mês.

8.4 Outras populações

Pacientes pediátricos

O GIVLAARI não foi estudado em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com idade superior a 65 anos. O GIVLAARI não foi estudado em pacientes com idade superior a 65 anos.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina $\leq 1 \times$ o limite superior normal (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) $> 1 \times$ ULN ou bilirrubina $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN). O GIVLAARI não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, portanto, o uso nesta população não é recomendado, a menos que o benefício clínico antecipado supere o risco potencial.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] ≥ 15 a < 90 mL/min/1,73m²). O GIVLAARI não foi estudado em pacientes com doença renal terminal ou em diálise, portanto, o uso nesta população não é recomendado, a menos que o benefício clínico antecipado supere o risco potencial.

8.5 Preparação e Administração

Apenas para uso subcutâneo. Utilize técnica asséptica.

GIVLAARI é uma solução estéril, livre de conservantes, límpida e incolor a amarela. É fornecido em um frasco para injetáveis de uso único, como uma solução pronta para uso que não requer reconstituição ou diluição adicional antes da administração.

Calcule o volume necessário de GIVLAARI com base no peso recomendado, conforme recomendado clinicamente. Retire o volume de injeção de GIVLAARI indicado utilizando uma agulha de 21-gauge ou maior.

Divida as doses que exigem volumes maiores que 1,5 mL igualmente em várias seringas.

Injete por via subcutânea na parte superior do braço, abdômen ou coxa.

Para doses subsequentes, recomenda-se a rotação do local da injeção.

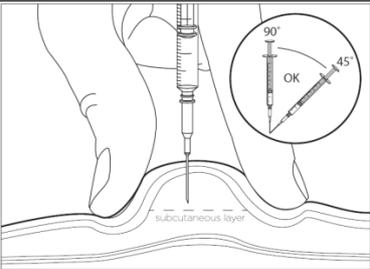
INSTRUÇÕES DE USO

Antes de começar

Passo 1: Reúna suprimentos

- Frasco do produto. Verifique a data de validade antes da utilização.
- Seringa estéril (1 mL ou 3 mL)
- Agulha de 21-gauge (G) ou maior para retirar o produto do frasco
- Agulha 25G ou 27G com agulha de 1/2" ou 5/8" de comprimento

GIVLAARI® (givosirana sódica)

<ul style="list-style-type: none">• Recipiente de agulha	
Passo 2: Prepare a dose de GIVLAARI	
<ul style="list-style-type: none">• Utilize técnica asséptica• Calcule o volume necessário de GIVLAARI com base na dosagem recomendada baseada no peso.	
<ul style="list-style-type: none">• Para retirar o GIVLAARI, mantenha o frasco na vertical ou incline ligeiramente e certifique-se de que a extremidade plana da agulha está apontada para baixo.• Prepare o volume de injeção indicado com a agulha 21G ou superior.• Divida as doses que requerem volumes superiores a 1,5 mL igualmente em múltiplas seringas.	
<ul style="list-style-type: none">• Aponte a agulha e a seringa para cima e bata na seringa para mover quaisquer bolhas para o topo. Uma vez que as bolhas estão no topo, empurre suavemente o êmbolo para forçar as bolhas para fora da seringa. Verifique se você ainda tem a quantidade correta de GIVLAARI na seringa.• Uma vez preparada a dose e na seringa de administração, substitua a agulha 21G ou maior por uma agulha 25G ou 27G. Nota: Não introduza o medicamento na agulha 25G ou 27G.	
Passo 3: Escolhendo e preparando o local de injeção	
<p>A injeção pode ser no abdômen, na parte de trás ou na lateral dos braços ou nas coxas. Considere locais de injeção rotativos. Não administrar em tecido cicatricial ou áreas avermelhadas, inflamadas ou edemaciadas.</p> <p>Nota: Ao administrar injeções subcutâneas no abdômen, um círculo de 5,0 cm de diâmetro ao redor do umbigo deve ser evitado.</p> <p>Limpe a área que pretende injetar com um algodão com álcool e espere que a área seque completamente.</p>	
Passo 4: Administrando a Medicação	
<p>Assegure uma técnica de injeção adequada. Não injetar em uma veia ou músculo.</p> <p>Aperte e eleve a pele no local de injeção selecionado.</p> <p>Insira a agulha em um ângulo reto (90 graus) para distribuir a injeção logo abaixo da pele. Em pacientes com pouco tecido subcutâneo ou se o tamanho da agulha for superior a 1 polegada, a agulha deve ser inserida em um ângulo de 45 graus.</p>	

GIVLAARI® (givosirana sódica)

<p>Não pressione o êmbolo enquanto perfura a pele. Uma vez que a agulha é inserida através da pele, solte a pele pressionada e administre a dose de forma lenta e constante. Uma vez que a medicação foi administrada contar por pelo menos 5 segundos antes de retirar a agulha da pele. Levemente pressione gaze ou algodão no local da injeção, conforme necessário. Não volte a colocar a tampa da agulha.</p> <p>Nota: Não aspire depois de inserir a agulha para evitar danos nos tecidos, hematoma e equimoses.</p> <p>Se mais de uma injeção for necessária para uma única dose de GIVLAARI, os locais de injeção devem estar a pelo menos 2 cm de distância dos locais de injeção anteriores.</p>	
<p>Elimine qualquer medicamento não utilizado, de acordo com os regulamentos locais, imediatamente após a utilização.</p> <p>Descarte as agulhas, seringas e tampas de agulha em um recipiente de descarte de material cortante, aprovado localmente, imediatamente após o uso.</p>	

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlado por placebo e aberto, um total de 111 pacientes com PHA recebeu GIVLAARI por até 35 meses (mediana 11,7 meses). Destes, 51 receberam 12 meses ou mais de tratamento e 12 foram tratados por 24 meses ou mais.

No estudo pivotal, controlado por placebo, duplo-cego (ENVISION), 48 pacientes receberam 2,5 mg/kg de GIVLAARI e 46 receberam placebo, administrados uma vez por mês por injeção subcutânea por até 6 meses. As reações adversas mais frequentes (pelo menos 20%) relatadas nos pacientes tratados com GIVLAARI foram náuseas (27%) e reações no local da injeção (25%). A única reação adversa que resultou na descontinuação de GIVLAARI foram as transaminases elevadas (um paciente, 2,1%).

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas observadas em pacientes tratados com GIVLAARI são apresentadas como termos preferidos do MedDRA sob a Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA (SOC) por frequência. Dentro de cada grupo de frequências, reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. A frequência das reações adversas é expressa de acordo com as seguintes categorias:

- Muito comum ($\geq 1/10$)
- Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Classe de Sistema de Órgãos	Reação Adversa	Frequência
Distúrbios do sistema imunológico	Reação anafilática	Incomum
	Hipersensibilidade	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Elevações de transaminase	Muito comum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Rash cutâneo ^a	Muito comum
Distúrbios renais e urinários	Aumento de creatinina sérica ^b	Muito comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Reações no local de injeção	Muito comum
	Fadiga	Muito comum

GIVLAARI® (givosirana sódica)

Classe de Sistema de Órgãos	Reação Adversa	Frequência
Distúrbios do sistema imunológico	Reação anafilática	Incomum
	Hipersensibilidade	Comum
Investigações	Aumento de homocisteína no sangue ^c	Comum

^a Inclui prurido, eczema, eritema, rash cutâneo, erupção cutânea pruriginosa, urticária
^b Inclui aumento de creatinina sanguínea, diminuição de taxa de filtração glomerular, doença renal crônica (TFGe reduzida), insuficiência renal
^c Inclui homocisteína sanguínea anormal, hiper-homocisteinemia

As reações adversas, observadas com menor frequência, ocorridas nos estudos clínicos controlado por placebo e aberto, incluíram hipersensibilidade (um paciente, 0,9%) e reação anafilática (um paciente, 0,9%).

Reações no local de injeção

Nos estudos clínicos controlado por placebo e aberto, as reações no local da injeção foram relatadas em 23,4% dos pacientes e geralmente têm gravidade leve ou moderada, principalmente transitória, e resolvidas sem tratamento. Os sintomas mais comumente relatados incluem eritema, dor e prurido. As reações no local da injeção ocorreram em 7,8% das injeções administradas e não resultaram na descontinuação do tratamento. Dois pacientes (1,8%) experimentaram reações de eritema únicas, transitórias e de recordação no local da injeção anterior, com uma administração subsequente da dose.

Aumento de homocisteína no sangue

Casos de níveis elevados de homocisteína foram relatados com o uso de givosirana durante os estudos clínicos (oito pacientes, 7,2%). Ver item 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos controlado por placebo e aberto, 1 de 111 pacientes com PHA (0,90%) desenvolveu anticorpos antifármaco emergentes (ADA) durante o tratamento com GIVLAARI. Os títulos de ADA foram baixos e transitórios, sem evidência de um efeito nos perfis de eficácia clínica, segurança, farmacocinética ou farmacodinâmica do GIVLAARI.

A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manipulação de amostras, tempo de coleta de amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra GIVLAARI nos estudos descritos acima com a incidência de anticorpos em outros estudos ou com outros produtos pode ser enganosa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

GIVLAARI® (givosirana sódica)

Não foram relatados casos de superdose com GIVLAARI em ensaios clínicos. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado quanto a sinais ou sintomas de efeitos adversos e receba tratamento adequado. **Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.9361.0002

Farmacêutico Responsável:

Marcelo Chaves de Oliveira

CRF-GO 5339

Registrado e Importado por:

Specialty Pharma Goias Ltda.

Av Segunda avenida quadra 01B lote 48-E 6º andar sala 616-620

Aparecida de Goiania, GO, Brasil

CNPJ 31.731.807/0001-28

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800-0474597

Fabricado por:

Ajinomoto Althea, Inc.

San Diego, Estados Unidos

Embalado por:

Sharp Packaging Service, LLC

Allentown, Estados Unidos

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/Abril/2023



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VP S)	Apresentações relacionadas
22/07/2020	2394347/20-5	10458 - MEDICAMENT O NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/11/2019	3173647/19-5	11306 - MEDICAMENT O NOVO - Registro de Medicamento Novo	20/07/2020	Texto inicial	VPS	189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1ML
01/12/2020	4243085/20-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/12/2020	4243085/20-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	- Composição - Resultados de Eficácia - Reações Adversas	VPS	189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1ML
16/06/2021	2334003/21-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/06/2021	2334003/21-2	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	- Advertências e precauções - Condições de armazenament o - Reações adversas	VPS	189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1ML
11/01/2023	0031238/23-8	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de	11/01/2023	0031238/23-8	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de	NA	- Dizeres Legais	VPS	189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1ML

		Texto de Bula - RDC 60/12			Texto de Bula - RDC 60/12				
		10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de			10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de		- Características Farmacológica s	VPS	189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 1ML