

Classe pharmaco thérapeutique : divers médicaments des voies digestives et du métabolisme
Code ATC : A16AX16

MAJ 09/2021 EXTRAITS EMA/EPAR révision 2 du 18/05/2021

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

LISTE I

- Médicament orphelin.
- Médicament soumis à prescription hospitalière (6 premières administrations à effectuer en milieu hospitalier)
- Médicament faisant l'objet d'une [surveillance renforcée](#) pendant le traitement.
- Mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) validées par l'[ANSM](#) : brochures à destination des [patients](#), [médecins](#), [infirmier](#).

POSOLOGIE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de la porphyrie.

Recommandations		Commentaires
Posologie	2,5 mg/kg une fois par mois	<ul style="list-style-type: none"> • Formule pour calculer le volume total du médicament (mL) à injecter = [Poids corporel du patient (kg) × dose (2,5 mg/kg)]/concentration du flacon (189 mg/mL) • Oubli de dose : administrer Givlaari® dès que possible. Reprendre l'administration à intervalles mensuels après l'administration de la dose oubliée. • Adaptation posologique : chez les patients présentant des élévations des transaminases cliniquement significatives, chez lesquels une amélioration des taux de transaminases a été observée suite à l'interruption de l'administration, le traitement pourra être repris à la dose de 1,25 mg/kg une fois par mois.
Modalités d'administration	<p>Voie sous-cutanée</p> <p>Au niveau de l'abdomen, de la cuisse ou du haut du bras.</p> <p><i>(ne pas administrer dans les tissus cicatriciels ou les zones rouges, enflammées ou enflées)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Volume à administrer (V) <ul style="list-style-type: none"> ○ Si $V \leq 1,5\text{ml}$: une injection unique. ○ Si $V > 1,5\text{ml}$: répartir la dose mensuelle totale entre plusieurs seringues (contenant à peu près le même volume) afin de minimiser la gêne potentielle au niveau du site d'injection due au volume d'injection. • Pour les injections ou les doses suivantes, il est recommandé de changer de site d'injection. • L'administration de Givlaari® à domicile peut être envisagée pour les patients qui ont bien toléré au moins 6 injections en service hospitalier (cf brochures à destination des patients, médecins, infirmier).

Adaptations posologiques

Population	Posologie
Patients âgés > 65ans	Aucune adaptation posologique
Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • légère (bilirubine $\leq 1 \times$ la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] $> 1 \times$ LSN, ou bilirubine $> 1 \times$ LSN à $1,5 \times$ LSN) : aucune adaptation posologique nécessaire. • modérée ou sévère : absence de donnée.
Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> • légère, modérée ou sévère (DFGe ≥ 15 à < 90 mL/min/1,73 m²) : aucune adaptation

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

Givosiran

Nom commercial

GIVLAARI®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2021

Version : 1

Création : **Septembre 2021**

Révision :

	<ul style="list-style-type: none"> • terminale ou sous dialyse : absence de donnée.
Population pédiatrique	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 à < 18 ans : aucune adaptation posologique nécessaire • < 12 ans : sécurité et efficacité non établies (pas de donnée disponible).

MISES EN GARDES SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir
Patients atteints de sous type de PHA	Données d'efficacité et de sécurité limitées chez les patients atteints de sous-types de PHA autres que la porphyrie aiguë intermittente (coproporphyrémie héréditaire (CH), porphyrie variegata (PV) et porphyrie par déficit en ALA déshydratase (PDA)) → à prendre en compte lors de l'évaluation individuelle du bénéfice-risque chez ces sous-types rares.
Réaction anaphylactique	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les signes et les symptômes de l'anaphylaxie. • En cas d'anaphylaxie, interrompre immédiatement l'administration de Givlaari® et instaurer un traitement médical approprié.
Élévations des transaminases	<ul style="list-style-type: none"> • Réaliser des tests de la fonction hépatique avant l'instauration du traitement, tous les mois au cours des 6 premiers mois de traitement et selon les indications cliniques par la suite. • Si élévations des transaminases cliniquement significatives : envisager l'interruption ou l'arrêt du traitement. En cas d'amélioration ultérieure des taux de transaminases, une reprise à une dose de 1,25 mg/kg peut être envisagée après une interruption de traitement.
Effets sur la fonction rénale	Réaliser une surveillance attentive de la fonction rénale pendant le traitement chez certains patients atteints d'une maladie rénale pré-existante.
Excipients	Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est pratiquement « sans sodium ».

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (Sources EMA/EPAR ; Thésaurus ANSM 10/2020)

+ SUBSTRATS DU CYP1A2 OU DU CYP2D6

Risque d'augmentation ou prolongation de leur effet thérapeutique, ou d'altération de leurs profils d'événements indésirables avec givosiran.

Précaution d'emploi

Envisager une diminution de la posologie du substrat du CYP1A2 ou du CYP2D6

+ THEOPHYLLINE

Risque d'augmentation de la théophyllinémie avec signes de surdosage par diminution de son métabolisme hépatique.

Précaution d'emploi

Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.

GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT (24/09/2021)

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Grossesse	Tenir compte des bénéfices escomptés pour la santé de la femme et des risques potentiels pour le fœtus.	Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de givosiran chez la femme enceinte. Les expérimentations réalisées sur des animaux ont mis en évidence une toxicité reproductrice en présence d'une toxicité maternelle
Allaitement	Interrompre l'allaitement ou interrompre/s'abstenir du traitement par Givlaari. <i>La décision doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.</i>	Femme : pas de données sur l'excrétion de givosiran dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Animal : mise en évidence de l'excrétion du givosiran dans le lait par les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles.
Fertilité	Absence de donnée. Aucun impact sur la fertilité masculine ou féminine n'a été détecté dans les études effectuées chez l'animal.	

Centre de référence et de compétences (ORPHA:95157 : porphyrie hépatique aiguë)