

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Givlaari 189 mg/ml инжекционен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml разтвор съдържа гивосиран натрий, еквивалентен на 189 mg гивосиран (givosiran).

Всеки флакон съдържа 189 mg гивосиран.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Прозрачен, безцветен до жълт разтвор (pH приблизително 7,0; осмолалитет: 275 – 295 mOsm/kg).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Givlaari е показан за лечение на остра чернодробна порфирия (acute hepatic porphyria, АНР) при възрастни и юноши на възраст 12 години и повече.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под надзора на медицински специалист с опит в лечението на порфирия.

Дозировка

Препоръчителната доза Givlaari е 2,5 mg/kg веднъж месечно, прилаган чрез подкожна инжекция. Дозата се базира на действителното телесно тегло.

Дозата (в mg) и обемът (в ml) за пациента трябва да се изчислят, както следва:

Телесно тегло на пациента (kg) × доза (2,5 mg/kg) = общо количество (mg) лекарствен продукт, който да се приложи.

Общо количество (mg), разделено по концентрация на флакон (189 mg/ml) = общ обем лекарствен продукт (ml), който да се инжектира.

Пропусната доза

Ако се пропусне доза, лечението трябва да се приложи възможно най-скоро. Прилагането на дозата трябва да се възобнови на интервали от един месец след прилагане на пропуснатата доза.

Промяна на дозата при нежелани реакции

При пациенти с клинично значими повишени стойности на трансаминазите, които имат прекъсване на дозата и последващо подобряване в нивата на трансаминазите, трябва да се обмисли продължаване с доза 1,25 mg/kg веднъж месечно (вж. точки 4.4 и 4.8).

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата при пациенти на възраст >65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (билирубин $\leq 1 \times$ горната граница на нормата (ГГН) и аспартат аминотрансфераза (АСАТ) $> 1 \times$ ГГН или билирубин $> 1 \times$ ГГН до $1,5 \times$ ГГН). Givlaari не е проучван при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] ≥ 15 до < 90 ml/min/1,73 m²). Givlaari не е проучван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест или пациенти на диализа (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Не се изисква корекция на дозата при пациенти на възраст ≥ 12 до < 18 години (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на Givlaari при деца на възраст < 12 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение.

Този лекарствен продукт се предоставя като готов за употреба разтвор във флакон за еднократна употреба.

- Необходимият обем Givlaari трябва да се изчисли на базата на препоръчителната доза на базата на телесното тегло.
- Максималният приемлив обем на една инжекция е 1,5 ml. Ако дозата е повече от 1 ml, ще е необходим повече от един флакон.
- Дози, изискващи повече от 1,5 ml, трябва да се прилагат като няколко инжекции (общата месечна доза, разделена поравно между спринцовките, като всяка инжекция съдържа приблизително един и същ обем), за да се намали потенциалният дискомфорт на мястото на инжектиране поради обема на инжекцията.
- Този лекарствен продукт трябва да се инжектира подкожно в корема; алтернативни места на инжектиране са бедрото или мишницата.
- За следващи инжекции или дози се препоръчва смяна на мястото на инжектиране.
- Този лекарствен продукт не трябва да се прилага в cicatricial или области, които са зачервени, възпалени или подути

За подробни указания вижте указанията за употреба в края на листовката, които са предназначени само за медицински специалисти.

4.3 Противопоказания

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с подтипове на АНР, различни от остра интермитентна порфирия (AIP)

Данните за ефикасност и безопасност при пациенти с подтипове на АНР, различни от AIP (наследствена копропорфирия (HCP), вариетатна порфирия (VP) или ALA дехидратаза-дефицитна порфирия (ADP), са ограничени (вж. точка 5.1). Това трябва да се вземе предвид, когато се оценява индивидуалното съотношение полза/риск при тези редки подтипове на АНР.

Анафилактична реакция

В клинични проучвания е настъпила анафилаксия при един пациент, който е имал анамнеза за алергична астма и атопия (вж. точка 4.8). Трябва да се следи за признаци и симптоми на анафилаксия. Ако настъпи анафилаксия, прилагането на този лекарствен продукт трябва да се преустанови веднага и да се назначи подходящо медицинско лечение.

Повишени стойности на трансаминазите

Наблюдавани са повишени стойности на трансаминазите при пациенти, лекувани с гивосиран. Повишаванията на трансаминазите са настъпвали основно между 3 до 5 месеца след започване на лечението (вж. точка 4.8).

Чернодробни функционални тестове трябва да се извършат преди започване на лечение. Тези тестове трябва да се повтарят ежесечно през първите 6 месеца от лечението и по клинични показания след това. Трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението, ако има клинично значими повишения на трансаминазите. В случай на последващо подобряване на нивата на трансаминазите може да се обмисли продължаване на лечението с доза 1,25 mg/kg след прекъсване (вж. точка 4.2). Налице са ограничени данни за ефикасността и безопасността на по-ниската доза особено при пациенти, които преди това са имали повишени стойности на трансаминазите. Няма данни за последователно повишаване на дозата от 1,25 mg/kg до 2,5 mg/kg след прекъсване на прилагането на дозата поради повишени стойности на трансаминазите (вж. точка 4.8).

Повишен хомоцистеин в кръвта

Нивата на хомоцистеин в кръвта може да са повишени при пациентите с АНР, дефицит на витамини или хронично бъбречно заболяване. По време на лечение с гивосиран са наблюдавани повишения на нивата на хомоцистеин в кръвта в сравнение с нивата преди лечение (вж. точка 4.8). Клиничната значимост на повишенията на нивата на хомоцистеин в кръвта по време на лечението с гивосиран не е известна. Повишения на нивата на хомоцистеин обаче са били свързвани преди това с повишен риск от тромбоемболични събития.

Препоръчва се измерване на нивата на хомоцистеин в кръвта преди започване на лечение и проследяване за промени по време на лечението с гивосиран. При пациентите с повишени нива на хомоцистеин може да се обмисли терапия за понижаване на нивата на хомоцистеин.

Ефекти върху бъбречната функция

Съобщавани са повишени нива на серумния креатинин и понижени стойности на eGFR по време на лечение с гивосиран (вж. точка 4.8). В плацебо-контролираното изпитване средното повишаване на креатинина в месец 3 е било 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl) и е преминало или се е стабилизирало до месец 6 с продължаване на лечението всеки месец с 2,5 mg/kg гивосиран.

Наблюдавана е прогресия на бъбречното увреждане при някои пациенти с вече съществуващо бъбречно заболяване. В такива случаи се изисква внимателно наблюдение на бъбречната функция по време на лечение.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В клинично изпитване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство гивосиран е предизвикал слабо до умерено намаляване на активността на определени CYP450 ензими в черния дроб, като така се е увеличила плазмената експозиция:

- CYP1A2: 1,3 пъти повишаване на C_{max} и 3,1 пъти повишаване на $AUC_{0-\infty}$ при кофеин
- CYP2D6: 2,0 пъти повишаване на C_{max} и 2,4 пъти повишаване в $AUC_{0-\infty}$ на декстрометорфан
- CYP2C19: 1,1 пъти повишаване на C_{max} и 1,6 пъти повишаване на $AUC_{0-\infty}$ при омепразол
- CYP3A4: 1,2 пъти повишаване на C_{max} и 1,5 пъти повишаване на $AUC_{0-\infty}$ при мидазолам
- CYP2C9: без ефект върху експозицията на лосартан

Препоръчва се да се внимава по време на употреба на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP1A2 или CYP2D6, по време на лечението с Givlaari, тъй като този лекарствен продукт може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект или да промени профилите им на нежелани събития. Обмислете понижаване на дозата на субстрата на CYP1A2 или CYP2D6 съгласно одобрената продуктова информация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на гивосиран при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при наличие на токсичност за майката (вж. точка 5.3). Употребата на този лекарствен продукт може да се обмисли по време на бременност, като се вземат предвид очакваната полза за здравето за жената и потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали гивосиран/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на гивосиран/метаболитите в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Givlaari, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на гивосиран по отношение на фертилитета при хора. Не е установено въздействие по отношение на мъжкия или женския фертилитет в проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Givlaari не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често възникващите нежелани реакции, съобщавани при пациенти, лекувани с гивосиран, са реакции на мястото на инжектиране (ISR) (36%), гадене (32,4%) и умора (22,5%).

Нежеланите реакции, довели до преустановяване на лечението, са били повишени трансаминази (0,9%) и анафилактична реакция (0,9%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са представени като предпочитани термини в MedDRA под системно-органния клас (SOC) на MedDRA по честота. Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата на нежеланите реакции се изразява според следните категории:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Чести
	Анафилактична реакция	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Много чести
	Панкреатит	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишени стойности на трансаминазите	Много чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ^a	Много чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Понижена скорост на гломерулна филтрация ^b (GFR)	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране	Много чести
	Умора	Много чести
Изследвания	Повишен хомоцистеин в кръвта ^b	Чести

^a Включва пруритус, екзема, еритема, обрив, пруритичен обрив, уртикария.

^b Включва повишаване на креатинина в кръвта, понижаване на GFR, хронично бъбречно заболяване (понижена изчислена GFR (eGFR)), бъбречно увреждане.

^b Включва отклонения на хомоцистеина в кръвта от нормата, хиперхомоцистеинемия, повишен хомоцистеин в кръвта.

Описание на избрани нежелани реакции

Функционални чернодробни тестове

В плацебо-контролираното проучване 7 (14,6%) от пациентите, лекувани с гивосиран, и един (2,2%) пациент, лекуван с плацебо, са имали повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) повече от 3 пъти ГГН. При 5 пациенти, лекувани с гивосиран, повишените стойности на трансаминазата са се нормализирали при продължаване на прилагане на доза 2,5 mg/kg. Съгласно протокола един пациент (с вариетатна порфирия) със стойности на АЛАТ повече от 8 пъти ГГН е преустановил лечението и един пациент със стойности на АЛАТ повече от 5 пъти ГГН е прекъснал лечението и е продължил с прилагане на доза 1,25 mg/kg. Повишените стойности на АЛАТ и при двамата пациенти са се нормализирали.

Реакции на мястото на инжектиране

В плацебо-контролираните и отворени клинични проучвания са съобщавани реакции на мястото на инжектиране при 36% от пациентите и са били най-общо леки или умерени по тежест, основно преходни и са отшумели без лечение. Най-често съобщаваните симптоми са включвали еритема, болка и пруритус. Реакции на мястото на инжектиране са настъпвали при 7,8% от инжекциите и не са довели до преустановяване на лечението. Трима пациенти (2,7%) са изпитали единични, преходни, рецидивирани реакции на еритема на предходно място на инжектиране при последващо прилагане на дозата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не е съобщаван случай на предозиране. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се следи за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се назначи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Разни продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX16

Механизъм на действие

Гивосиран е двойноверижна малка интерферираща рибонуклеинова киселина (миРНК), която причинява разграждане на аминокиселинна киселина синтазата 1 (*ALAS1*) на информационна рибонуклеинова киселина (иРНК) в хепатоцитите чрез РНК интерференция, като така води до намаляване на индуцираната чернодробна *ALAS1* иРНК към нормални стойности. Това води до намаляване на нивата в кръвообращението на невротоксичните междинни вещества аминокиселинна киселина (ALA) и порфибилиноген (PBG), които са ключовите фактори за причиняване на пристъпи и други болестни прояви на АНР.

Фармакодинамични ефекти

В плацебо-контролираното проучване при пациенти с АНР, получаващи гивосиран 2,5 mg/kg веднъж месечно (ENVISION), се наблюдава средно намаляване спрямо изходното ниво на ALA и PBG в урината, съответно 83,7% и 75,1% 14 дни след първата доза. Максималното намаляване на нивата на ALA и PBG се постига около месец 3 със средно намаляване спрямо изходното ниво 93,8% за ALA и 94,5% за PBG и се поддържа с многократно прилагане на дозата веднъж месечно.

Наблюдаваните данни и моделиране са показали, че прилагане на доза гивосиран 2,5 mg/kg веднъж месечно е довело до по-голямо намаляване и по-малко флуктуации в нивата на ALA в сравнение с дози, които са по-малки от 2,5 mg/kg, или прилагане на доза веднъж на всеки 3 месеца.

Имуногенност

В плацебо-контролирани и открити клинични проучвания по време на лечението с гивосиран 1 от 111 пациенти с АНР (0,9%) е развил, появили се в хода на лечението, антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA). Титрите на ADA са били ниски и преходни без данни за ефект върху клиничната ефикасност, безопасността, фармакокинетичния или фармакодинамичния профил на лекарствения продукт.

Клинична ефикасност

Ефикасността на гивосиран е оценена в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многонационално проучване (ENVISION).

ENVISION

Общо 94 пациенти с АНР (89 пациенти с остра интермитентна порфирия (AIP), 2 пациенти с вариетатна порфирия (VP), 1 пациент с наследствена копропорфирия (HCP) и 2 пациенти без идентифицирана мутация в свързан с порфирия ген) са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават веднъж месечно подкожни инжекции гивосиран 2,5 mg/kg или плацебо по време на 6-месечния двойносляп период. Пациентите, рандомизирани да получават гивосиран, са включвали 46 пациенти с AIP, 1 пациент с VP и един пациент с HCP. В това проучване като включващи критерии са посочени минимум 2 пристъпа на порфирия, изискващи хоспитализация, спешна визита при медицински специалист или интравенозно прилагане на хемин вкъщи през 6-те месеца преди включване в проучването. Използването на хемин по време на проучването е било позволено за лечение на остри пристъпи на порфирия. Медианата на възрастта на пациентите в проучването ENVISION е била 37,5 години (диапазон от 19 до 65 години); 89,4% от пациентите са били жени, а 77,7% са били от бялата раса. Групите на лечение са балансирани по отношение на анамнестични данни за честота на пристъпи на порфирия на база години (общата медиана на честотата на изходното ниво е 8 случая годишно), предходна профилактика с хемин, използване на опиоидни лекарствени продукти и съобщавани от пациента данни за хронични симптоми между пристъпите.

Основната мярка за ефикасност е била годишната честота на пристъпи (AAR) на комплексни пристъпи на порфирия по време на 6-месечния двойносляп период, която е била съставена от три компонента: пристъпи, изискващи хоспитализация, спешна визита при медицински специалист или интравенозно прилагане на хемин вкъщи. Тази комплексна мярка за ефикасност е била оценена като първична крайна точка при пациенти с AIP и вторична крайна точка в цялостната популация пациенти с АНР. Лечението с този лекарствен продукт е довело до значително намаляване на AAR на комплексните пристъпи на порфирия в сравнение с плацебо при 74% от пациентите с AIP (таблица 2). Наблюдавани са сравними резултати при пациенти с АНР с намаляване 73%. Наблюдавани са последователни резултати за всеки от 3-те компонента на крайната точка за комплексен пристъп на порфирия.

Наблюдаваните през 6-те месеца резултати са поддържани до месец 12 с медианна AAR (Q1, Q3) от 0,0 (0,0, 3,5), наблюдавана за пациенти с продължително прилагане на лекарствения продукт по време на периода на открито продължение.

Гивосиран е намалил пристъпите на порфирия в сравнение с плацебо при пациентите с АНР в предварително посочените подгрупи, включващи възраст, пол, раса, област, индекс на телесна маса на изходното ниво (BMI), предходно използване на профилактика с хемин, анамнестични данни за честота на пристъпите, предходно хронично използване на опиоиди, когато не е имало пристъпи, и наличие на предходни хронични симптоми, когато не е имало пристъпи.

Допълнителните крайни точки за клинична ефикасност са проучени при пациенти с AIP и са резюмирани в таблица 2.

Таблица 2: Резултати за клинична ефикасност при пациенти с AIP по време на 6-месечния двойнослеп период на проучването ENVISION

Крайна точка	Плацебо (N=43)	Givosiran (N=46)
Годишна честота на пристъпите за комплексните пристъпи на порфирия ^a		
Средна AAR (95% ДИ) ^б	12,5 (9,4, 16,8)	3,2 (2,3, 4,6)
Съотношение на честотите (95% ДИ) ^б (гивосиран/плацебо)	0,26 (0,16, 0,41)	
P-стойност ^б	<0,001	
Медиана AAR, (Q1, Q3)	10,7 (2,2, 26,1)	1,0 (0,0, 6,2)
Брой пациенти с 0 пристъпи (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Прием на хемин на годишна база		
Средно (95% ДИ) ^б	29,7 (18,4, 47,9)	6,8 (4,2, 10,9)
Съотношение (95% CI) ^б (гивосиран/плацебо)	0,23 (0,11, 0,45)	
P-стойност ^б	<0,001	
Резултат за най-силна болка през деня ^в		
Изходно ниво, медиана (Q1, Q3)	3,3 (1,9, 5,6)	2,2 (1,2, 4,5)
Медиана на разликата в лечението (95%) (гивосиран-плацебо)	-10,1 (-22,8, 0,9)	
P-стойност	<0,05	
PCS на SF-12 ^г		
Изходно ниво, средно (SD)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Промяна спрямо изходното ниво в месец 6, средно LS (95% ДИ)	1,4 (-1,0, 3,9)	5,4 (3,0, 7,7)
Средна разлика в LS (95% ДИ) (гивосиран-плацебо)	3,9 (0,6, 7,3)	
Номинална P-стойност	<0,05	

AAR, Годишна честота на пристъпите; AIP, Остра интермитентна порфирия; ДИ, Доверителен интервал; Q1, 1-во тримесечие; Q3, 3-то тримесечие; LS, средна стойност по метода на най-малките квадрати; PCS, Резюме на физическа компонента; SF-12, Кратка форма на здравен въпросник от 12 елемента (12-item Short-Form Health Survey)

^a Комплексните пристъпи на порфирия включват три компонента: пристъпи, изискващи хоспитализация, спешни визити при медицински специалист или интравенозно прилагане на хемин вкъщи.

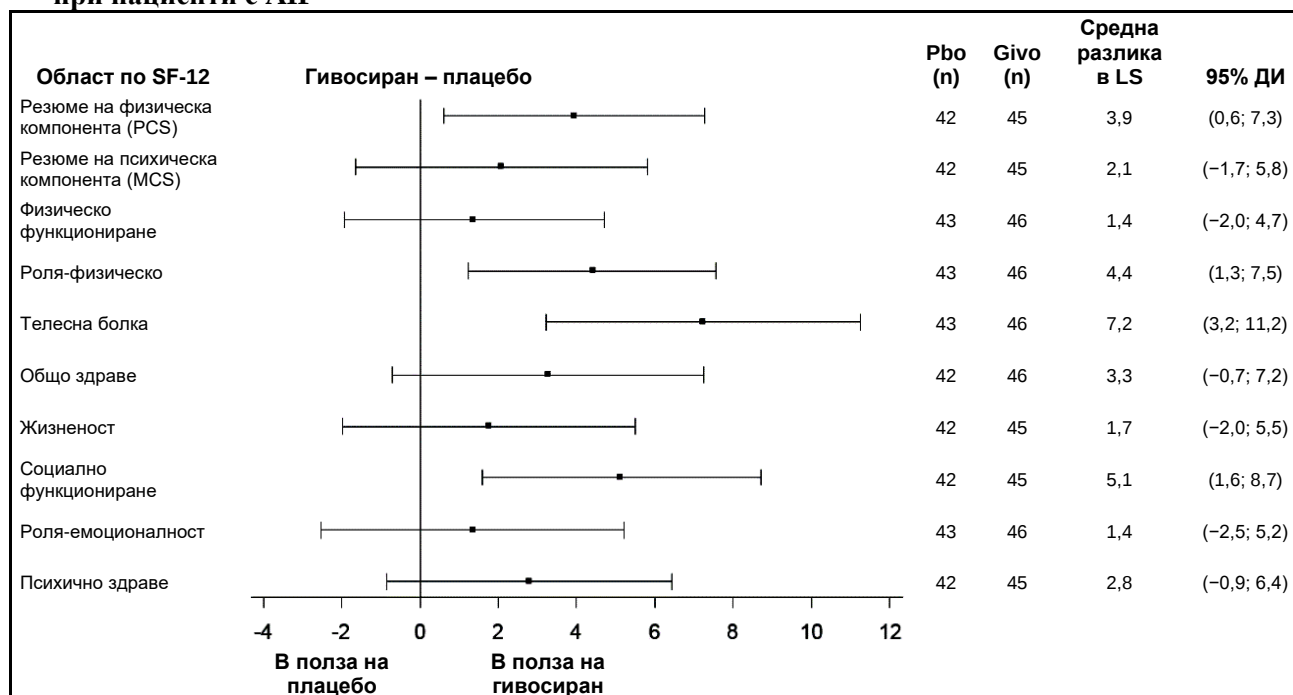
^b На базата на отрицателен биномен модел на регресия. Съотношение на честотите <1 представлява благоприятен резултат за гивосиран.

^в Пациентите са предоставили ежедневна самооценка на най-силната си болка на базата на цифрова скала за оценка (NRS) от 0 до 10. По-нисък резултат посочва по-малко симптоми. Медианата на разликата в лечението и ДИ са изчислени чрез метода на Hodges-Lehmann; p-стойността е базирана на ранг-сумиращия тест на Wilcoxon, който е проведен постфактум, след като данните са показали значително отклонение от нормалното разпределение.

^г По-висок резултат посочва подобро качество на живот, свързано със здравето; анализирано чрез метода за повтарящи се мерки при модела за смесен ефект (MMRM). Крайната точка не е формално тествана за статистическа значимост; съобщена е номинална p-стойност.

В допълнение към по-голямото подобрене спрямо изходното ниво в скората за SF-12 PCS в сравнение с пациентите, на плацебо, в месец 6 е имало значителни доказателства за ефект в полза на този лекарствен продукт върху телесната болка, областите на роля-физическо и социално функциониране, но не и в областите общо здраве, физическо функциониране, роля-емоционалност, жизненост и психично здраве (фигура 1).

Фигура 1: Промяна спрямо изходното ниво до месец 6 в резултатите за области по SF-12 при пациенти с АИР



АИР, остра интермитентна порфирия; ДИ, доверителен интервал; Givo, гивосиран; Pbo, плацебо; LS, средна стойност по метода на най-малките квадрати; MCS, Резюме на психическа компонента; PCS, Резюме на физическа компонента; SF-12, Кратка форма на здравен въпросник от 12 елемента (12-item Short-Form health survey) версия 2.

В глобалната оценка на пациента на промяната (Patient Global Impression of Change – PGIC) по-голям процент пациенти с АИР, лекувани с гивосиран (61,1%), отколкото с плацебо (20%), са оценили общото си състояние като „изключително подобро“ или „много подобро“ от началото на проучването.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с този лекарствен продукт във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на АИР (вж. точка 4.2 и точка 5.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение гивосиран се абсорбира бързо с времето до максималната плазмена концентрация (t_{max}) от 0,5 до 2 часа. При доза 2,5 mg/kg веднъж месечно пиковите плазмени концентрации в стационарно състояние на гивосиран (C_{max}) и площта под кривата от времето на прилагане до 24 часа след прилагането (AUC_{24}) са били съответно 321 ± 163 ng/ml и 4130 ± 1780 ng·h/ml и съответните стойности за активния метаболит са били съответно $123 \pm 79,0$ ng/ml и 1930 ± 1210 ng·h/ml.

Разпределение

Гивосиран е свързан над 90% с плазмените протеини в диапазона на концентрациите, наблюдавани при хора в доза 2,5 mg/kg веднъж месечно. Популационната приблизителна стойност за привидния обем на разпределение при стационарно състояние (V_d/F) за гивосиран и за активния метаболит е била 10,4 l. Гивосиран и активният му метаболит се разпределят основно в черния дроб след подкожно прилагане.

Биотрансформация

Гивосиран се метаболизира от нуклеази до олигонуклеотиди с по-малка дължина. Активният метаболит AS(N-1)3' гивосиран (със същата активност като тази на гивосиран) е бил основен метаболит в плазмата с 45% експозиция (AUC_{0-24}) по отношение на гивосиран в доза 2,5 mg/kg веднъж месечно. *In vitro* проучвания посочват, че гивосиран не се подлага на метаболизиране от ензимите CYP450.

Елиминиране

Гивосиран и активният му метаболит се елиминират от плазмата основно чрез метаболизъм с изчислен терминален полуживот от приблизително 5 часа. Популационната приблизителна стойност за привиден плазмен клирънс е била 36,6 l/h за гивосиран и 23,4 l/h за AS(N-1)3' гивосиран. След подкожно прилагане на дозата до 14% и 13% от приложената доза гивосиран е възстановена в урината съответно като гивосиран и активния му метаболит за 24 часа. Бъбречният клирънс е варирал от 1,22 до 9,19 l/h за гивосиран и 1,40 до 12,34 l/h за активния му метаболит.

Линейност/нелинейност

Гивосиран и активният му метаболит са показали линейна фармакокинетика в плазмата в дозовия диапазон от 0,35 до 2,5 mg/kg. При дози, по-големи от 2,5 mg/kg, плазмената експозиция се е повишила малко повече от дозата в пропорция. Гивосиран е показал независима от времето фармакокинетика с хронично въвеждане при препоръчителната схема на прилагане 2,5 mg/kg веднъж месечно. Не е имало кумулиране на гивосиран или активния метаболит в плазмата след многократно прилагане на дозата веднъж месечно.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Плазмените концентрации на гивосиран не отразяват степента или продължителността на фармакодинамичната активност. Тъй като терапията с гивосиран е насочена към черния дроб, концентрациите в плазмата спадат бързо заради обратното поемане от черния дроб. В черния дроб гивосиран показва дълъг полуживот, водещ до увеличена продължителност на фармакодинамичния ефект, поддържана в интервала на прилагане от един месец.

Специални популации

Старческа възраст

Не са провеждани проучвания при пациенти на възраст >65 години. Възрастта не е била значима ковариата във фармакокинетиката на гивосиран.

Пол и раса

В клинични проучвания не е имало разлика във фармакокинетиката или фармакодинамиката на гивосиран на базата на пол или раса.

Чернодробно увреждане

Възрастни пациенти с леко чернодробно увреждане (билирубин $\leq 1 \times \text{ГГН}$ и АСАТ $> 1 \times \text{ГГН}$ или билирубин $> 1 \times \text{ГГН}$ до $1,5 \times \text{ГГН}$) са имали сравнима плазмена експозиция на гивосиран и активния му метаболит и подобна фармакодинамика (процентно намаляване на ALA и PBG в урината) като при пациенти с нормална чернодробна функция. Не са провеждани проучвания при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Възрастни пациенти с леко бъбречно увреждане ($eGFR \geq 60$ до $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), умерено бъбречно увреждане ($eGFR \geq 30$ до $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или тежко бъбречно увреждане ($eGFR \geq 15$ до $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) са имали сравнима плазмена експозиция на гивосиран и активния му метаболит и подобна фармакодинамика (процентно намаляване на ALA и PBG в урината) както

при пациенти с нормална бъбречна функция ($eGFR \geq$ до 90 ml/min/1,73 m²). Не са провеждани проучвания при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест или пациенти на диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

Наличните данни предполагат, че телесното тегло, а не възрастта, е било значителна свързана променлива във фармакокинетиката на гивосиран. При доза 2,5 mg/kg се очаква подобна експозиция при юноши на възраст 12 години и повече като при възрастни със същото телесно тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. В проучванията за токсичност при многократно прилагане, проведени при плъхове и маймуни, плъхът е идентифициран като най-чувствителния вид към свързаните с гивосиран ефекти, като черният дроб е установен като основния прицелен орган за токсичност при плъха и маймуната. Не са свързани нежелани находки с хронично ежеседмично прилагане на гивосиран при плъхове и маймуни при дози, които са постигнали кратни на експозицията съответно 3,5- и 26,3- при сравняване с експозиции, постигнати при пациенти, получаващи максималната препоръчителна доза при хора.

Генотоксичност/канцерогенност

Гивосиран не е показал генотоксичен потенциал *in vitro* и *in vivo*.

Проведени са проучвания за канцерогенност при Tg-rasH2 мишки и плъхове Sprague Dawley. Оценката на гивосиран в 26-седмично проучване за канцерогенност при Tg-rasH2 мишки не показва данни за канцерогенност при дозови нива до 1 500 mg/kg/месец. 2-годишното проучване за канцерогенност при плъхове води до неопластични ефекти, ограничени до повишена честота на хепатоцелуларни аденоми при мъжки при доза 100 mg/kg/месец (42 пъти нивата на плазмена експозиция, постигнати при максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD), въз основа на AUC). В допълнение на това са наблюдавани пролиферативни пренеопластични лезии в черния дроб при женски при дози 50 mg/kg/месец (15 пъти нивата на плазмена експозиция, постигнати при MRHD, въз основа на AUC).

Значимостта на тази находка за предвидената таргетна популация е неизвестна.

Репродуктивна токсичност

Проучвания на ембриофеталното развитие са проведени при плъхове и зайци по време на органогенезата. Гивосиран е показан значителна токсичност за майката при зайци (включително средна загуба на телесно тегло на майката) и е довел до повишена честота на загуба на плода след имплантация като резултат от повишена ранна резорбция и ниска честота на скелетни промени. Тези находки се смятат за непряк ефект, вторичен по отношение на токсичността за майката. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху развитието при плъхове, при които е приложена токсичната доза за майката от приблизително 9 пъти нормализираната максимална препоръчителна доза при хора.

В постнатално проучване на развитието при плъхове не е имало ефект върху растежа и развитието на поколението.

Не са наблюдавани нежелани ефекти по отношение на фертилитета на мъжките и женските плъхове при прилагане на гивосиран.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид (рН корекция)
Фосфорна киселина (рН корекция)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След отваряне на флакона лекарственият продукт трябва да се използва веднага.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.
Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен флакон с гумена запушалка, с флуорополимерно покритие и отчупваща се алуминиева обкатка. Всеки флакон съдържа 1 ml инжекционен разтвор.

Вид опаковката: един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1428/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 2 март 2020 г.

Дата на последно подновяване: 14 ноември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, параграф 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Givlaari 189 mg/ml инжекционен разтвор
гивосиран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа гивосиран натрий, еквивалентен на 189 mg гивосиран в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Натриев хидроксид

Фосфорна киселина

Вода за инжекции

За повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

189 mg/1 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За подкожно приложение.

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1428/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Givlaari

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ ЗА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Givlaari 189 mg/ml инжекционен разтвор
гивосиран
За подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

189 mg/1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Givlaari 189 mg/ml инжекционен разтвор гивосиран (givosiran)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Givlaari и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Givlaari
3. Как да приемате Givlaari
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Givlaari
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Givlaari и за какво се използва

Какво представлява Givlaari

Givlaari съдържа активното вещество гивосиран.

За какво се използва Givlaari

Givlaari се използва за лечение на остра чернодробна порфирия при възрастни и юноши на възраст 12 години и повече.

Какво представлява острата чернодробна порфирия

Острата чернодробна порфирия е рядко заболяване, което се унаследява. То се причинява от дефект в един от протеините, който изгражда молекула, наречена хем, в черния дроб. Тъй като има проблем в един от протеините, необходими за изграждането на хем, има натрупване на някои от веществата, които се използват за производство на хем, конкретно аминолевулинова киселина (АЛК) и порфобилиноген (ПБГ). Наличието на твърде голямо количество ALA и PBG може да увреди нервите и да причини сериозни пристъпи на болка, гадене, мускулна слабост и промени в психическата функция. Някои хора с остра чернодробна порфирия могат да имат и симптоми като болка и гадене между пристъпите. По-дългосрочни усложнения, които могат да се наблюдават при хора с остра чернодробна порфирия, включват високо кръвно налягане, хронична бъбречна недостатъчност и чернодробна недостатъчност.

Как действа Givlaari

Това лекарство действа, като намалява количеството на ензим, наречен ALAS1, който контролира какво количество АЛК и ПБГ се изработват от черния дроб. Чрез намаляване на ALAS1 черният дроб изработва по-малко АЛК и ПБГ. Това може да спомогне за намаляване на ефектите от това заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Givlaari

Не трябва да приемате Givlaari

- ако сте имали тежка алергична реакция към гивосиран или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете Givlaari.

Тежка алергична реакция

- Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако изпитате признаци на тежка алергична реакция. Признаците са изброени в „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4.
- Ако имате тежка алергична реакция, Вашият лекар или медицинска сестра ще спре веднага използването на лекарството и може да се наложи да приемате други лекарства, за да контролирате симптомите.

Чернодробни проблеми

Използването на това лекарство може да повлияе Вашия черен дроб. Ще Ви бъдат направени кръвни изследвания, за да се провери Вашата чернодробна функция, преди да започнете лечението с Givlaari и периодично по време на лечението. Ако тези тестове покажат отклонения от нормата в резултатите, Вашият лекар или медицинска сестра ще реши дали да прекъсне лечението, или да спре лечението окончателно. Отклонения от нормата в резултатите са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с това лекарство, основно между 3 до 5 месеца след започване на лечението.

Бъбречни проблеми

Използването на това лекарство може да повлияе на Вашите бъбреци особено ако вече сте били диагностицирани с проблеми с бъбреците. Вашият лекар ще провери как функционират Вашите бъбреци, докато използвате това лекарство, особено ако вече имате проблеми с бъбреците.

Изследвания за нивата на хомоцистеин

Докато получавате това лекарство, кръвните изследвания може да показват повишено ниво на хомоцистеин, вид аминокиселина, в сравнение с нивата на хомоцистеин преди започване на лечението. Вашият лекар ще провери нивата на хомоцистеин в кръвта Ви преди и по време на лечението. Ако нивата на хомоцистеин са повишени, Вашият лекар може да Ви предпише лечение за понижаване на нивото на хомоцистеин.

Деца

Това лекарство не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години, защото няма опит от използването на лекарството в тази възрастова група.

Други лекарства и Givlaari

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Когато използвате определени лекарства, това лекарство може да удължи или повиши ефекта им или да промени нежеланите им реакции.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Кърмене

От проучвания при животни се предполага, че това лекарство може да преминава в кърмата. Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар преди да използвате това лекарство. След това Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете да кърмите или да спрете лечението с Givlaari, като се вземат предвид ползите от кърменето за Вашето дете и ползата от терапията за Вас.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е това лекарство да окаже ефект върху способността Ви да шофирате или да работите с машини.

Givlaari съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, тоест може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Givlaari

Какво количество Givlaari се приема

Вашият лекар ще изчисли какво количество от лекарството да Ви постави. Количеството ще зависи от Вашето телесно тегло.

- Препоръчителната доза е 2,5 милиграма за всеки килограм от телесното Ви тегло
- Ще получавате лекарството веднъж месечно (на всеки 4 седмици)
- Ако кръвните изследвания покажат проблеми с черния Ви дроб, Вашият лекар може да прекъсне лечението с Givlaari или да спре лечението окончателно. Лекарят може да обмисли повторно започване с по-ниска доза.

Как да използвате Givlaari

Това лекарство ще Ви бъде поставено от лекар или медицинска сестра веднъж месечно. Поставя се като инжекция под кожата (подкожно) в областта на корема Ви или в някои случаи във Вашата мишница или бедро. Мястото на инжектиране ще се сменя. Ако дозата е повече от 1 ml, ще се наложи да се използва повече от един флакон и може да се наложи да се постави повече от една подкожна инжекция.

Ако Ви се постави повече от необходимата доза Givlaari

Макар че е малко вероятно да се случи, ако Вашият лекар или медицинска сестра Ви постави твърде голямо количество (свръхдоза), той/тя ще Ви наблюдава за нежелани реакции.

Ако сте пропуснали доза от Givlaari

Ако сте пропуснали посещение за инжекцията си, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Тежки алергични реакции (нечести; могат да засегнат до 1 на 100 души)

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра веднага, ако получите някой от следните признаци на тежка алергична реакция (анафилактична реакция) – инжекцията ще трябва да бъде спряна и може да се наложи да приемате други лекарства, за да се овладее реакцията:

- подуване – основно на устните, езика или гърлото, което прави трудно преглъщането и дишането
- дихателни проблеми или хрипове
- замаяност или припадъци
- обрив, уртикария
- сърбеж

Други нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- Гадене
 - Кръвни изследвания, показващи повишаване на трансаминазите, които са чернодробни ензими (признак за възможно чернодробно възпаление)
 - Кожни обриви, включително зачервена, сърбяща или суха кожа, екзема или уртикария
 - Кръвни изследвания, показващи повишаване на креатинина – вещество, което се отстранява от организма чрез бъбреците – или понижаване на скоростта на гломерулна филтрация (признаци за възможни бъбречни проблеми)
 - Зачервяване, болка, сърбеж или подуване на мястото на инжектиране (реакция на мястото на инжектиране)
 - Усещане на умора
- скоростта

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- Вид алергична реакция (свръхчувствителност) – със симптоми, като например уртикария, обрив, подуване на очите, устата или лицето, дихателни затруднения, сърбеж.
- Възпаление на панкреаса (панкреатит).
- Кръвно изследване, показващо повишено ниво на хомоцистеин (вид аминокиселина).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Givlaari

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху кутията и флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство е само за еднократна употреба. След отваряне на продукта го използвайте веднага.

Да не се съхранява над 25 °C.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият лекар или медицинска сестра ще изхвърли всички лекарства, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Givlaari

- Активно вещество: гивосиран.
- Всеки ml съдържа гивосиран натрий, еквивалентен на 189 mg гивосиран.
- Други съставки: натриев хидроксид, фосфорна киселина и вода за инжекции. Вижте точка 2 „Givlaari съдържа натрий“.

Как изглежда Givlaari и какво съдържа опаковката

Това лекарство е прозрачен, безцветен до жълт инжекционен разтвор.

Всяка опаковка съдържа един флакон с 1 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

Lietuva
Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: +370 37 213824
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

Česká republika
Medison Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 343 336
medinfo.czechia@medisonpharma.com

Magyarország
Medison Pharma Hungary Kft
Tel.: +36 1 293 0955
medinfo.hungary@medisonpharma.com

Danmark

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

Deutschland

Alnylam Germany GmbH
Tel: 0800 2569526 (+49 89 20190112)
medinfo@alnylam.com

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: +372 679 5085
medinfo.estonia@medisonpharma.com

Ελλάδα

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

España

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

France

Alnylam France SAS
Tél: 0805 542 656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011
medinfo@genesishpharmagroup.com

Ireland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)
medinfo@alnylam.com

Ísland

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

Italia

Alnylam Italy S.r.l.
Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)
medinfo@alnylam.com

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 0800 282 0025 (+31 20 369 7861)
medinfo@alnylam.com

Norge

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

Österreich

Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800 070 339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 152 49 42
medinfo.poland@medisonpharma.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 21 269 8539)
medinfo@alnylam.com

România

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

Slovenija

Genesis Biopharma SL d.o.o.
Tel: +386 1 292 70 90
medinfo@genesishpharmagroup.com

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 201 109 65
medinfo.slovakia@medisonpharma.com

Suomi/Finland

Alnylam Sweden AB
Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)
medinfo@alnylam.com

Sverige

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

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA

Tel: +371 67 717 847

medinfo.latvia@medisonpharma.com

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба

Само за подкожна употреба.

- Вземете материалите, които не са включени в опаковката, но са необходими за прилагането, които включват стерилна спринцовка (1 ml или 3 ml), игла размер 21 (G) или по-голяма игла, 25 G или 27 G, и контейнер за остри предмети.
- Изчислете необходимия обем Givlaari на базата на препоръчителната доза на базата на телесното тегло. Ако дозата е повече от 1 ml, ще се наложи да се използва повече от един флакон и може да се наложи да се постави повече от една подкожна инжекция. Максималният приемлив обем на прилагане на единична инжекция е 1,5 ml.
- За да изтеглите Givlaari, задръжте флакона в изправено положение или наклонете под лек ъгъл и се уверете, че плоският край на иглата е насочен надолу.
- Изтеглете посочения обем за инжектиране с игла размер 21 G или по-голяма.
- Разделете дозите, изискващи обеми, по-големи от 1,5 ml, поравно в няколко спринцовки, като всяка инжекция да съдържа приблизително един и същ обем.
- Насочете иглата и спринцовката право нагоре и почукайте спринцовката, за да се придвижат всякакви мехурчета най-отгоре. Когато мехурчетата са най-отгоре, внимателно избутайте буталото, за да излязат мехурчетата от спринцовката. Проверете, за да се уверите, че все още разполагате с правилното количество лекарство в спринцовката.
- Когато дозата бъде приготвена и е в спринцовката за поставяне, подменете иглата размер 21 G или по-голяма с игла размер 25 G или 27 G.
- Забележка: Не избутвайте това лекарство в иглата размер 25 G или 27 G.
- Инжекцията може да е в корема или, ако е необходимо, гърба или отстрани на мишниците или бедрата. Обмислете да промените местата на инжектиране. Не прилагайте в цикатрикси или области, които са зачервени, възпалени или подути.
- Забележка: Когато поставяте подкожни инжекции в корема, кръгът с диаметър от 5,0 cm около пъпа трябва да се избягва.
- Почистете областта, в която възнамерявате да инжектирате, с напоен със спирт тампон и изчакайте областта да изсъхне напълно.
- Уверете се, че техниката Ви за инжектиране е правилна. Не инжектирайте във вена или мускул.
- Захванете и повдигнете кожата на избраното място на инжектиране. Вкарайте иглата под прав ъгъл (90 градуса), за да инжектирате в пространството точно под кожата. При пациенти с малко подкожна тъкан или ако размерът на иглата е по-голям от 2,5 cm, иглата трябва да се въведе под ъгъл от 45 градуса.

- Не натискайте буталото, когато пробивате кожата. Когато иглата бъде въведена през кожата, освободете захванатата кожа и поставете дозата бавно и равномерно. Когато лекарството бъде поставено, изчакайте поне 5 секунди, преди да изтеглите иглата от кожата. Леко натиснете марля или памук върху мястото на инжектиране, ако е необходимо. Не поставяйте капачката обратно върху иглата.
- Забележка: Не аспирирайте след въвеждане на иглата, за да избегнете увреждане на тъканите, хематом и кръвонасядане.
- Ако е необходима повече от една инжекция за единична доза Givlaari, местата на инжектиране трябва да са на разстояние най-малко 2 cm от предходните места на инжектиране.
- Използвайте флакона само веднъж. След като инжектирате дозата, изхвърлете всякакво неизползвано лекарство във флакона съгласно местните регламенти.
- Използвайте спринцовките, иглите за прехвърляне и иглите за инжектиране само веднъж. Изхвърляйте всякакви използвани спринцовки и игли съгласно местните изисквания.