BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Givlaari 189 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml af opløsningen indeholder givosirannatrium svarende til 189 mg givosiran.

Hvert hætteglas indeholder 189 mg givosiran.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til gul opløsning (pH: ca 7.0, osmolalitet: 275 – 295 mOsm/kg).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Givlaari er indiceret til behandling af akut hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og unge i alderen 12 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal påbegyndes under supervision af en sundhedsperson med erfaring inden for behandling af porfyri.

<u>Dosering</u>

Den anbefalede dosis af Givlaari er 2,5 mg/kg én gang månedligt, administreret via subkutan injektion. Dosering er baseret på faktisk kropsvægt.

Patientdosis (i mg) og volumen (i ml) skal beregnes som følger:

Patientens kropsvægt (kg) × dosis (2,5 mg/kg) = samlet mængde (mg) af lægemiddel, der skal administreres.

Samlet mængde (mg) divideret med hætteglaskoncentration (189 mg/ml) = samlet volumen af lægemiddel (ml), der skal injiceres.

Glemt dosis
I tilfælde af at en dosis glemmes, skal behandling administreres så hurtigt som muligt. Dosering bør genoptages med månedlige intervaller efter administration af den glemte dosis.

Ændring af dosis ved bivirkninger
Hos patienter med klinisk relevante transaminaseforhøjelser, hvor dosis afbrydes, og som efterfølgende oplever forbedring i transaminaseniveauer, kan det overvejes at genoptage dosis med 1,25 mg/kg én gang månedligt (se pkt. 4.4 og 4.8).).

Særlige populationer

Ældre
Der kræves ingen justering af dosis hos patienter i alderen >65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Justering af dosis er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion (bilirubin ≤1× den øvre grænse for normalområdet (ULN) og aspartataminotransferase (AST) >1×ULN eller bilirubin >1×ULN til 1,5×ULN). Givlaari er ikke undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion
Justering af dosis er ikke nødvendig for patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] ≥15 til <90 ml/min/1,73 m²). Givlaari er ikke undersøgt hos patienter med terminalt nyresvigt eller patienter der er i dialyse (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Der kræves ingen justering af dosis for patienter i alderen ≥12 til <18 år (se pkt. 5.2). Givlaaris sikkerhed og virkning hos børn i alderen <12 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til subkutan anvendelse.

Lægemidlet leveres som en opløsning, der er klar til brug, i et hætteglas til éngangsbrug.

- Det krævede volumen af Givlaari skal beregnes baseret på den anbefalede vægtbaserede dosis.
- Det maksimale acceptable volumen i en enkelt injektion er 1,5 ml. Såfremt dosis er på mere end 1 ml, kræves mere end ét hætteglas.
- Doser, der kræver mere end 1,5 ml, skal administreres som flere injektioner (den samlede månedlige dosis fordelt ligeligt i sprøjter, hvor hver injektion indeholder omtrent samme volumen) for at minimere potentielt ubehag ved injektionsstedet som følge af injektionsvoluminet.
- Lægemidlet bør injiceres subkutant i maven. Alternative injektionssteder inkluderer lår eller overarm.
- Ved efterfølgende injektioner eller doser anbefales det at veksle mellem injektionsstederne.
- Lægemidlet bør ikke administreres i arvæv eller områder med rødmen, inflammation eller hævelse.

For detaljerede instruktioner henvises til Instruktioner vedrørende anvendelsen, der følger med indlægssedlen, og som udelukkende er beregnet til sundhedspersoner.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig overfølsomhed (f.eks. anafylaksi) over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med andre undertyper af AHP end akut, intermitterende porfyri (AIP)

Data vedrørende sikkerhed og virkning hos patienter med andre undertyper af AHP end AIP (hereditær coproporfyri (HCP), variegat porfyri (VP) og ALA dehydratase deficient porfyri (ADP)) er begrænsede (se pkt. 5.1). Dette bør tages i betragtning ved vurdering af de individuelle fordele-risici ved disse sjældne undertyper af AHP.

Anafylaktisk reaktion

I kliniske studier forekom anafylaksi hos én patient, der havde en historik med allergisk astma og atopi (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer på anafylaksi skal overvåges. I tilfælde af anafylaksi skal administration af lægemidlet straks seponeres, og relevant medicinsk behandling skal påbegyndes.

Transaminaseforhøjelser

Der er observeret transaminaseforhøjelse hos patienter behandlet med givosiran. Transaminaseforhøjelser forekom primært mellem 3 til 5 måneder, efter behandling blev påbegyndt (se pkt. 4.8).

Der skal udføres leverfunktionstests, inden behandling påbegyndes. Disse tests bør gentages månedligt under de første 6 måneders behandling, og som klinisk indiceret derefter. Det bør overvejes at afbryde eller seponere behandlingen ved klinisk relevante transaminaseforhøjelser. I tilfælde af efterfølgende forbedring i transaminaseniveauerne, bør genoptagelse af behandling med en dosis på 1,25 mg/kg efter afbrydelse overvejes (se pkt. 4.2). Data vedrørende virkning og sikkerhed ved den lavere dosis er begrænsede, særligt hos patienter som tidligere har oplevet transaminaseforhøjelser. Der er ingen data vedrørende sekventiel øgning af dosis på 1,25 mg/kg til dosis på 2,5 mg/kg efter dosisafbrydelse for transaminaseforhøjelser (se pkt. 4.8).

Øget homocystein i blodet

Homocystein i blodet kan øges hos patienter med AHP, vitaminmangel eller kronisk nyresygdom. Under behandling med givosiran er der blevet observeret øgede homocyteinniveauer i blodet sammenlignet med niveauer før behandlingen (se pkt. 4.8). Den kliniske relevans af stigninger af homocystein i blodet under behandling med givosiran er ukendt. Homocysteinforhøjelser er dog tidligere sat i forbindelse med en øget risiko for tromboemboliske hændelser.

Det anbefales at måle homocysteinniveauet i blodet, inden behandlingen påbegyndes og at overvåge for ændringer under behandlingen med givosiran. Hos patienter med forhøjede homocysteinniveauer kan homocysteinsænkende behandling overvejes.

Indvirkning på nyrefunktion

Øgede niveauer af serumkreatinin og reduktion i eGFR er rapporteret under behandling med givosiran (se pkt. 4.8). I det placebokontrollerede studie var den mediane stigning i kreatinin ved 3. måned på 6,5 µmol/l (0,07 mg/dl) og var normaliseret eller stabiliseret ved 6. måned ved fortsat månedlig behandling med 2,5 mg/kg givosiran.

Der er observeret progression af nyresvækkelse hos nogle patienter med allerede eksisterende nyresygdom. I sådanne tilfælde er omhyggelig overvågning af nyrefunktion under behandlingen påkrævet.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, og er således stort set ‘natriumfrit’.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie resulterede givosiran i en svag til moderat reduktion i aktiviteten af CYP450-enzymer i leveren, hvilket medførte øgede plasmaeksponeringer:

- CYP1A2: 1,3-gange stigning i C_{max} og 3,1-gange stigning i $AUC_{0-\infty}$ for koffein
- CYP2D6: 2,0-gange stigning i C_{max} og 2.4-gange stigning i $AUC_{0-\infty}$ for dextromethorphan
- CYP2C19: 1,1-gange stigning i C_{max} og 1,6-gange stigning i $AUC_{0-\infty}$ for omeprazol

- CYP3A4: 1,2-gange stigning i C_{max} og 1,5-gange stigning i $AUC_{0-\infty}$ for midazolam
- CYP2C9: ingen indvirkning på eksponering for losartan

Det anbefales at udvise forsigtighed ved brug af lægemidler, der er substrater af CYP1A2 eller CYP2D6 under behandling med Givlaari, da dette lægemiddel kan øge eller forlænge deres terapeutiske virkning eller ændre deres bivirkningsprofiler. Overvej at reducere dosis af CYP1A2- eller CYP2D6-substrater i overensstemmelse med den godkendte produktinformation.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende givosirans indvirkning på human fertilitet. I dyreforsøg blev der ikke påvist nogen indvirkning på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af givosiran til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet under tilstedeværelse af maternal toksicitet (se pkt. 5.3). Anvendelse af lægemidlet kan overvejes under graviditet, idet der tages højde for de forventede sundhedsfordele for kvinden og potentielle risici for barnet.

Amning

Det er ukendt, om givosiran/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at givosiran/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Givlaari seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Givlaari påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter behandlet med givosiran, er reaktioner ved injektionsstedet (ISR'er) (36 %), kvalme (32,4 %) og træthed (22,5 %). De bivirkninger, der medførte seponering af behandling, var forhøjede transaminaser (0,9 %) og anafylaktisk reaktion (0,9 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er angivet med MedDRA-foretrukne termer i henhold til MeDRA-systemorganklassen (SOC) efter hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkninger vist efter faldende alvorlighed. Hyppigheden af bivirkninger er defineret i henhold til følgende kategorier:
- Meget almindelig (≥1/10)
- Almindelig (≥1/100 til <1/10)
- Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Tabel 1: Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Immunsystemet	Overfølsomhed	Almindelig
	Anafylaktisk reaktion	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Meget almindelig
	Pancreatit	Almindelig
Lever og galdeveje	Transaminaseforhøjelser	Meget almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt[a]	Meget almindelig
Nyrer og urinveje	Nedsat glomerulær filtrationshastighed (GFR)[b]	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet	Meget almindelig
	Træthed	Meget almindelig
Undersøgelser	Øget homocystein i blodet[c]	Almindelig

[a] Inkluderer kløe, eksem, erytem, udslæt, kløende udslæt, nældefeber.
[b] Inkluderer øget kreatinin i blodet, nedsat GFR, kronisk nyresygdom (reduceret estimeret GFR (eGFR)), nedsat nyrefunktion.
[c] Inkluderer unormal homocystein i blodet, hyperhomocysteinæmi, øget homocystein i blodet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Leverfunktionstests
I det placebokontrollerede studie havde 7 (14,6 %) patienter behandlet med givosiran og én (2,2 %) patient behandlet med placebo en forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) på mere end 3 gange ULN. Hos 5 patienter behandlet med givosiran blev transaminaseforhøjelser normaliseret ved vedvarende dosis på 2,5 mg/kg. I henhold til protokollen seponerede én patient (med variegat porfyri) med ALAT på mere end 8 gange ULN behandling, og én patient med ALAT på mere end 5 gange ULN afbrød behandlingen og genoptog dosering med 1,25 mg/kg. Hos begge patienter blev forhøjelsen af ALAT normaliseret.

Reaktioner på injektionsstedet
I placebokontrollerede, åbne kliniske studier er reaktioner på injektionsstedet rapporteret hos 36 % af patienterne og de har generelt været lette eller moderate, for det meste forbigående og forsvundet uden behandling. De hyppigst rapporterede symptomer inkluderede erytem, smerte og kløe. Reaktioner på injektionsstedet forekom ved 7,8 % af injektionerne og medførte ikke seponering af behandling. Tre patienter (2,7 %) oplevede enkelte, forbigående*recall* reaktioner med erytem på et tidligere injektionssted ved en efterfølgende administration af dosis.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtigt. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering. I tilfælde af en overdosering anbefales det, at patienten overvåges for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, og at relevant symptomatisk behandling påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: diverse fordøjelseskanal- og metabolismeprodukter, ATC-kode: A16AX16

Virkningsmekanisme

Givosiran er en dobbeltstrenget, lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), der forårsager nedbrydning af aminolævulinsyresyntase 1 (*ALAS1*) messenger ribonukleinsyre (mRNA) i hepatocytter via RNA-interferens, hvilket medfører en reduktion i induceret *ALAS1* mRNA i leveren mod normalområdet. Dette medfører reducerede niveauer af de neurotoksiske mellemstoffer aminolævulinsyre (ALA) og porfobilinogen (PBG), de vigtigste årsagsfaktorer til anfald og andre sygdomsmanifestationer af AHP.

Farmakodynamisk virkning

I det placebokontrollerede studie af patienter med AHP, der modtog 2,5 mg/kg givosiran én gang månedligt (ENVISION), blev der 14 dage efter første dosis observeret mediane reduktioner fra baseline af ALA og PBG í urinen på henholdsvis 83,7 % og 75,1 %. Maksimale reduktioner i ALA- og PBG-niveauer blev opnået omkring 3. måned med emediane reduktioner fra baseline på 93,8 % for ALA og 94,5 % for PBG og blev opretholdt ved fortsat dosering en gang månedligt.

Observerede data og modellering påviste, at en månedlig dosis på 2,5 mg/kg givosiran resulterede i en større reduktion og mindre udsving i ALA-niveauer sammenlignet med doser på mindre end 2,5 mg/kg eller dosering én gang hver 3. måned.

Immunogenicitet

I placebokontrollerede, åbne kliniske studier udviklede 1 ud af 111 patienter med AHP (0,9 %) anti-lægemiddel antistoffer (ADA) under behandling med givosiran. ADA-titre var lave og forbigående, og der var ikke evidens for indvirkning på lægemidlets profiler for klinisk virkning, sikkerhed, farmakokinetik eller farmakodynamik.

Klinisk virkning

Virkningen af givosiran blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multinationalt studie (ENVISION).

ENVISION
I alt 94 patienter med AHP (89 patienter med akut intermitterende porfyri (AIP), 2 patienter med variegat porfyri (VP), 1 patient med hereditær coproporfyri (HCP) og 2 patienter uden nogen identificeret mutation i et porfyri-relateret gen) blev randomiseret 1:1 til at modtage månedlige, subkutane injektioner med givosiran 2,5 mg/kg eller placebo under en 6-måneders dobbeltblindet periode. Patienter randomiseret til givosiran inkluderede 46 patienter med AIP, 1 patient med VP og 1 patient med HCP. I dette studie var inklusionskriterierne mindst 2 anfald af porfyri, der krævede indlæggelse, besøg på skadestue eller intravenøs administration af hemin i hjemmet 6 måneder inden inklusion i studiet. Under studiet var anvendelse af hemin tilladt til behandling af akutte anfald af porfyri. Medianalderen for patienterne i ENVISION-studiet var 37,5 år (fra 19 til 65 år); 89,4 % af patienterne var kvinder, og 77,7 % var hvide. Behandlingsarmene var balancerede med hensyn til tidligere porfyrianfald pr. år (samlet median ved baseline var 8 om året), tidligere heminprofylakse, brug af opioidt lægemiddel og patientrapporteret grad af kroniske symptomer mellem anfaldene.

Det primære effektmål var årlig anfaldshyppighed (AAR) af sammensatte porfyrianfald under den 6-måneders, dobbeltblindede periode og bestod af tre dele: anfald, der krævede hospitalsindlæggelse, akut kontakt til sundhedsvæsenet eller intravenøs administration af hemin i hjemmet. Dette

sammensatte effektmål blev evalueret som det primære endepunkt hos patienter med AIP og som det sekundære endepunkt i den samlede population af patienter med AHP. Sammenlignet med placebo resulterede behandling med dette lægemiddel i en signifikant reduktion af AAR for sammensatte porfyrianfald på 74 % hos patienter med AIP (Tabel 2). Sammenlignelige resultater sås hos patienter, med AHP med en reduktion på 73 %. Resultaterne var konsistente for hver af de 3 komponenter i endepunktet sammensatte porfyrianfald.

De resultater, der blev observeret over 6 måneder, blev opretholdt til og med 12. måned, med en median AAR (K1, K3) på 0,0 (0,0, 3,5) for patienter som fortsatte dosering med dette lægemiddel i den åbne forlængelsesfase.

Givosiran reducerede porfyrianfald sammenlignet med placebo hos patienter med AHP på tværs af alle præspecificerede undergrupper, herunder alder, køn, race, område, baseline-BMI, tidligere brug af heminprofylakse, hyppighed af tidligere anfald, tidligere brug af opioid, når patienten ikke havde anfald og tilstedeværelse af tidligere kroniske symptomer, når patienten ikke havde anfald.

Yderligere kliniske effektmål blev undersøgt hos patienter med AIP og er opsummeret i Tabel 2.

Tabel 2: Resultater for klinisk effekt hos patienter med API under ENVISION-studiets 6-måneders, dobbeltblindede periode

Endepunkt	**Placebo (N=43)**	**Givosiran (N=46)**
Årlige anfaldsrate af sammensatte porfyrianfald[a]		
Gennemsnitlig AAR (95 % CI)[b]	12,5 (9,4, 16,8)	3,2 (2,3, 4,6)
Hyppighedsratio (95 % CI)[b] (givosiran/placebo)	0,26 (0,16, 0,41)	
P-værdi[b]	<0,001	
Median AAR, (K1, K3)	10,7 (2,2, 26,1)	1,0 (0,0, 6,2)
Antal patienter med 0 anfald (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Antal dage pr. år med anvendelse af hæmin		
Gennemsnitlig (95 % CI)[b]	29,7 (18,4, 47,9)	6,8 (4,2, 10,9)
Ratio (95 % CI)[b] (givosiran/placebo)	0,23 (0,11, 0,45)	
P-værdi[b]	<0,001	
Daglig score for værste smerte[c]		
Baseline, median (K1, K3)	3,3 (1,9, 5,6)	2,2 (1,2, 4,5)
Median behandlingsforskel (95 %) (givosiran-placebo)	−10,1 (−22,8, 0,9)	
P-værdi	<0,05	
PCS for SF-12[d]		
Baseline, gennemsnit (SD)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Ændring fra baseline ved 6. måned, LS-mean (95 % CI)	1,4 (−1,0, 3,9)	5,4 (3,0, 7,7)
Forskel i LS-mean (95 % CI) (givosiran-placebo)	3,9 (0,6, 7,3)	
Nominel P-værdi	<0,05	

AAR, årlig anfaldsrate; AIP, akut intermitterende porfyri; CI, konfidensinterval; K1, kvartil 1; K3, kvartil 3; LS, mindste kvadrater; PCS, *Physical Component SSummary*; SF-12, *12-item Short-Form Health Survey*

[a] Sammensatte porfyrianfald inkluderer tre komponenter: anfald, der kræver hospitalsindlæggelse, akut kontakt til sundhedsvæsenet eller hemin administreret intravenøst i hjemmet.

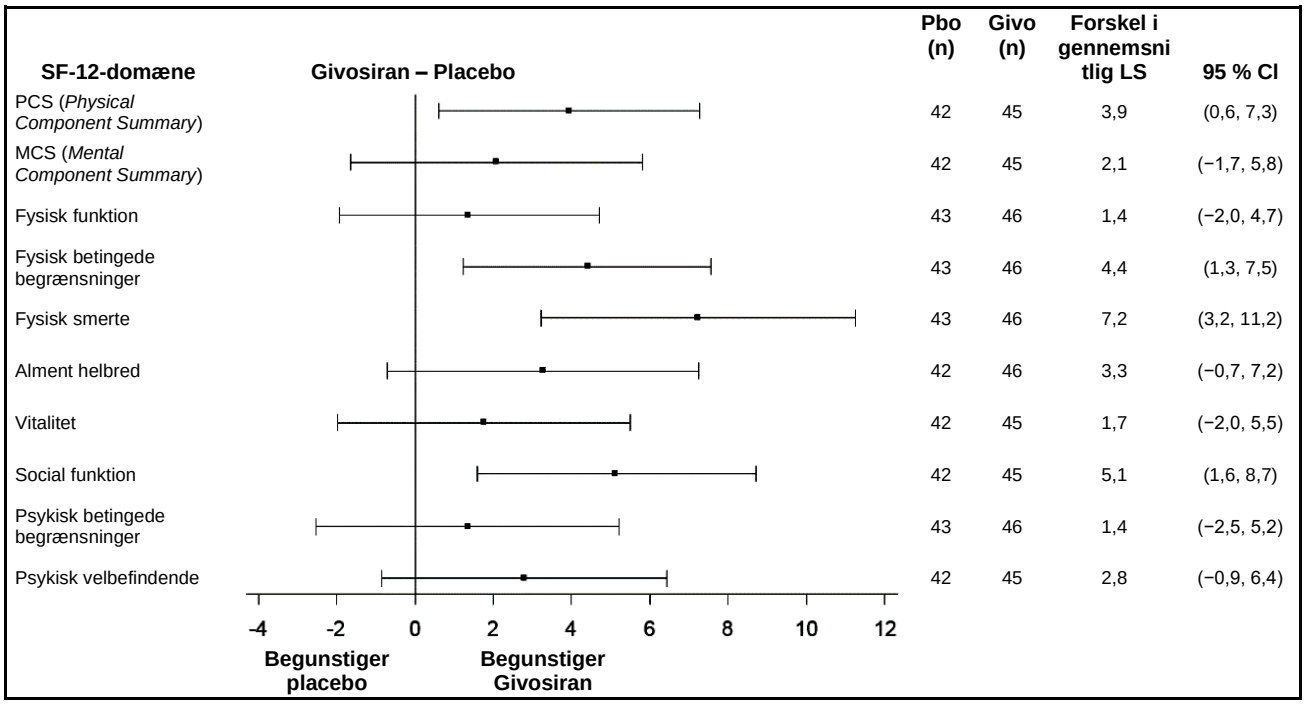
[b] Baseret på en negativ binominel regressionsmodel En hyppighedsratio på <1 repræsenterer et gunstigt resultat for givosiran.

[c] Patienter angav dagligt en vurdering af deres værste smerter baseret på en numerisk vurderingsskala (NRS) fra 0 til 10. En lavere score indikerer færre symptomer. Median behandlingsforskel og CI blev estimeret ved hjælp af Hodges-Lehmann-metoden; *p*-værdi baseret på Wilcoxons rank sum test udført post-hoc efter data viste en signifikant afvigelse fra normal fordeling.

[d] En højere score indikerer forbedret helbredsrelateret livskvalitet analyseret ved hjælp af MMRM-metoden (mixed-effect model repeated measures). Endepunktet blev ikke formelt testet for statistisk signifikans. Der blev rapporteret en nominel *p*-værdi.

Udover en større forbedring fra baseline i SF-12 PCS-scoren sammenlignet med patienter behandlet med placebo ved 6. måned, var der konsekvent evidens for effekt til dette lægemiddels fordel med hensyn til fysisk smerte, fysisk betingede begrænsninger og social funktion, men ikke vedrørende alment helbred, fysisk funktion, psykisk betingede begrænsninger, vitalitet og psykisk helbred (Figur 1).

Figur 1: Ændring fra baseline til 6. måned i scorer for SF-12-domæne hos patienter med AIP



AIP, akut intermitterende porfyri; CI, konfidensinterval; Givo, givosiran; Pbo, placebo; LS, mindste kvadrater; MCS, *Mental Component Summary*; PCS *Physical Component Summary*; SF-12, SF-12-punkts helbredsspørgeskemaet version 2.

I en global patientevaluering (Patient Global Impression of Change – PGIC) vurderede en større andel af patienter med AIP behandlet med givosiran (61,1 %) end med placebo (20 %) deres generelle status som ”forbedret særdeles meget” eller ”meget forbedret” siden starten af studiet.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med dette lægemiddel i alle undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af AHP (se pkt. 4.2 og 5.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan administration absorberes givosiran hurtigt med en tid til maksimal plasmakoncentration (t_{max}) på 0,5 til 2 timer. Ved en dosis på 2,5 mg/kg én gang månedligt var steady-state maksimal plasmakoncentration af givosiran (C_{max}) og arealet under kurven fra tidspunktet for dosering op til 24 timer efter dosering (AUC_{24}) henholdsvis 321 ±163 ng/ml og 4130 ±1780 ng·t/ml,

og tilsvarende værdier for den aktive metabolit var henholdsvis 123 ±79,0 ng/ml og 1930 ±1210 ng·t/ml.

Fordeling

Givosiran er mere end 90 % bundet til plasmaproteiner i det koncentrationsspænd, der observeres hos mennesker ved en månedlig dosis på 2,5 mg/kg. Populationsestimatet for det tilsyneladende fordelingsvolument (V_d/F) for givosiran og for den aktive metabolit var 10,4 l ved steady state. Givosiran og dets aktive metabolit fordeles primært til leveren efter subkutan dosering.

Biotransformation

Givosiran metaboliseres af nukleaser til kortere oligonukleotider. Den aktive metabolit AS(N-1)3' givosiran (med samme potens som givosiran) var hovedmetabolitten i plasma med 45 % eksponering ($AUC_{0–24}$) i forhold til givosiran ved en dosis på på 2,5 mg/kg én gang om måneden. *In vitro*-studier indikerer, at givosiran ikke undergår metabolisme ved hjælp af CYP450-enzymer.

Elimination

Givosiran og dets aktive metabolit elimineres primært fra plasma ved metabolisme med en estimeret terminal halveringstid på ca. 5 timer. Populationsestimatet for den tilsyneladende plasmaclearance var 36,6 l/t for givosiran og 23,4 l/t for AS(N-1)3' givosiran. Efter subkutan dosering blev op til 14 % og 13 % af den administrerede dosis af givosiran genfundet i urin som henholdsvis givosiran og dets aktive metabolit over 24 timer. Den renale clearance varierede fra 1,22 til 9,19 l/t for givosiran og fra 1,40 til 12,34 l/t for den aktive metabolit.

Linearitet/non-linearitet

Givosiran og dets aktive metabolit udviste lineær farmakokinetik i plasma over et dosisinterval på 0,35 til 2,5 mg/kg. Ved højere doser end 2,5 mg/kg steg plasmaeksponeringen en anelse mere end proportionalt med dosis. Givosiran udviste tidsuafhængig farmakokinetik ved vedvarende dosering med det anbefalede dosisregime på 2,5 mg/kg én gang månedligt. Der var ingen ophobning af givosiran eller den aktive metabolit i plasma efter gentagen dosering én gang om måneden.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Plasmakoncentrationer af givosiran afspejles ikke i omfanget eller varigheden af farmakodynamisk aktivitet. Idet givosiran er en behandling målrettet mod leveren, falder koncentrationer i plasma hurtigt på grund af optagelse i leveren. I leveren udviser givosiran lang halveringstid, hvilket fører til længere varighed af farmakodynamisk virkning opretholdt over det månedlige doseringsinterval.

Særlige populationer

Ældre
Der er ikke foretaget studier med patienter i alderen >65 år. Alder var ikke en væsentlig kovariant i farmakokinetikken for givosiran.

Køn og race
I kliniske studier var der ingen forskel i givosirans farmakokinetik eller farmakodynamik baseret på køn eller race.

Nedsat leverfunktion
Voksne patienter med let nedsat leverfunktion (bilirubin ≤1×ULN og ASAT >1×ULN eller bilirubin >1×ULN til 1,5×ULN) havde sammenlignelig plasmaeksponering for givosiran og dets aktive metabolit og tilsvarende farmakodynamik (procent reduktion af ALA og PBG i urinen) som patienter med normal leverfunktion. Der er ikke foretaget studier med patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion
Voksne patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR ≥60 til <90 ml/min/1,73 m²), moderat nedsat nyrefunktion (eGFR ≥30 til <60 ml/min/1,73 m²) eller svært nedsat nyrefunktion (eGFR ≥15 til <30 ml/min/1,73 m²) havde sammenlignelig plasmaeksponering for givosiran og dets aktive metabolit og tilsvarende farmakodynamik (procent reduktion af ALA og PBG i urinen) som patienter med normal nyrefunktion (eGFR ≥ til 90 ml/min/1,73 m²). Der er ikke foretaget studier med patienter med terminalt nyresvigt eller patienter i dialyse (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population

Tilgængelige data antyder, at kropsvægt, men ikke alder, var en væsentlig kovariant i farmakokinetikken for givosiran. Ved en dosis på 2,5 mg/kg forventes en lignende eksponering hos unge på 12 år og derover som hos voksne med samme kropsvægt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, reproduktions- og udviklingstoksicitet. I toksicitetsstudier med gentagne doser udført på rotter og aber, blev rotter identificeret som de mest følsomme arter overfor givosiran-relaterede virkninger, med leveren som det primære målorgan for toksicitet hos både rotter og aber. Der blev ikke fundet ugunstige resultater forbundet med vedvarende, ugentlig administration af givosiran til rotter og aber ved doser, der opnåede eksponeringsmultipla på henholdsvis 3,5- og 26,3-gange sammenlignet med eksponeringer opnået hos patienter, der fik den maksimale anbefalede humane dosis.

Genotoksicitet/carcinogenicitet

Givosiran udviste ikke et genotoksisk potentiale *in vitro* og *in vivo*.

Der blev gennemført carcinogenicitetsstudier med Tg-rasH2 mus og Sprague Dawley-rotter. Evaluering af givosiran i et 26-ugers carcinogenicitetsstudie med Tg-rasH2 mus viste ingen tegn på carcinogenicitet ved dosisniveauer på op til 1500 mg/kg/måned. 2-års carcinogenicitetsstudiet med rotter resulterede i neoplastiske virkninger begrænset til en øget forekomst af hepatocellulære adenomer hos handyr ved en dosis på 100 mg/kg/måned (42 gange de plasmaeksponeringsniveauer, der nås ved den maksimale anbefalede dosis til mennesker (MRHD), baseret på AUC). Der blev desuden observeret proliferative præneoplastiske læsioner i leveren hos hundyr ved doser på 50 mg/kg/måned (15 gange de plasmaeksponeringsniveauer, der nås ved MRHD, baseret på AUC). Relevansen for dette fund for den tilsigtede målpopulation er ukendt.

Reproduktionstoksicitet

Der er udført embryoføtale udviklingsstudier i rotter og kaniner under organogenese. Givosiran udviste markant maternal toksicitet i kaniner (inklusive gennemsnitligt maternalt vægttab) og medførte øget tab efter implantation som et resultat af øgede tidlige resorptioner og lav forekomst af skeletale variationer. Disse undersøgelsesresultater anses for at være en indirekte virkning, sekundær til maternal toksicitet. Der blev ikke observeret nogen uønsket virkning på udviklingen hosi rotter, der fik administreret en maternalt toksisk dosis på ca. 9 gange den normaliserede, maksimale, anbefalede humane dosis.

I et studie af postnatal udvikling hos rotter var der ingen virkning på afkommets vækst og udvikling.

Der blev ikke observeret nogen negative påvirkninger af fertiliteten hos han- og hunrotter, der fik givosiran.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumhydroxid (justering af pH-værdi)
Phosphorsyre (justering af pH-værdi)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Når hætteglasset er åbnet, skal lægemidlet anvendes straks.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevar hætteglasset i yderpakningen for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af glas med en fluoropolymer-overtrukket gummiprop og flip-off aluminiumsforsegling.
Hvert hætteglas indeholder 1 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakning med et hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel er kun til éngangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/20/1428/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 2. marts 2020
Dato for seneste fornyelse: 14. november 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR´er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Givlaari 189 mg/ml injektionsvæske, opløsning
givosiran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hætteglas indeholder givosirannatrium svarende til 189 mg givosiran i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:
Natriumhydroxid
Phosphorsyre
Vand til injektionsvæsker
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
189 mg/1 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til subkutan brug.
Udelukkende til éngangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevar hætteglasset i yderpakningen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1428/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Givlaari

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Givlaari 189 mg/ml injektionsvæske, opløsning
givosiran
Subkutan brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

189 mg/1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Givlaari 189 mg/ml injektionsvæske, opløsning
givosiran

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Givlaari
3. Sådan vil du få Givlaari
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Givlaari indeholder det aktive stof ‘givosiran’.

Anvendelse

Givlaari anvendes til at behandle akut hepatisk porfyri hos voksne og unge i alderen 12 år og derover.

Hvad er akut hepatisk porfyri

Akut hepatisk porfyri er en sjælden, arvelig sygdom, Den forårsages af en defekt i ét af de proteiner, der producerer et molekyle, kaldet hæm, i leveren. Som følge af et problem med ét af de proteiner, der kræves for at producere hæm, sker der er ophobning af nogle af de stoffer, der anvendes til at producere hæm, nemlig aminolævulinsyre (ALA) og porfobilinogen (PBG). At have for meget ALA og PBG kan beskadige nerver og forårsage alvorlige anfald af smerter, kvalme, muskelsvaghed og ændringer i mental funktion. Nogle personer med akut hepatisk porfyri kan også have symptomer, såsom smerter og kvalme mellem anfaldene. Længerevarende komplikationer, der kan observeres hos personer med akut hepatisk porfyri, inkluderer højt blodtryk, kronisk nyresygdom og leversygdom.

Sådan virker Givlaari

Lægemidlet virker ved at reducere mængden af et enzym kaldet ‘ALAS1’ – der kontrollerer, hvor meget ALA og PBG leveren producerer. Ved at reducere ALAS1, producerer leveren mindre ALA og PBG. Dette kan hjælpe med at reducere sygdommens virkninger.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Givlaari

Du må ikke få Givlaari:

- hvis du på noget tidspunkt har haft en allergisk reaktion over for givosiran eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Givlaari.

Alvorlig allergisk reaktion

- Kontakt lægen eller sygeplejersken med det samme, hvis du oplever tegn eller symptomer på en alvorlig allergisk reaktion. Tegnene er anført under "Alvorlige bivirkninger" i punkt 4.
- Hvis du har en alvorlig allergisk reaktion, vil lægen eller sygeplejersken standse brugen af lægemidlet med det samme, og du skal taget andre lægemidler for at kontrollere symptomerne.

Leverproblemer

Brug af dette lægemiddel kan påvirke din lever. Inden du starter behandlingen med Givlaari og regelmæssigt under behandlingen vil du få taget blodprøver for at tjekke din leverfunktion. Hvis disse prøver viser abnorme resultater, vil lægen eller sygeplejersken beslutte, om behandlingen skal afbrydes eller stoppes permanent. Abnorme resultater er observeret hos nogle personer behandlet med dette lægemiddel, hovedsaligt mellem 3 til 5 måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

Nyreproblemer

Brug af dette lægemiddel kan påvirke dine nyrer, især hvis du allerede er blevet diagnosticeret med nyreproblemer. Lægen vil tjekke, hvordan dine nyrer fungerer, mens du tager dette lægemiddel, især hvis du allerede har nyreproblemer.

Homocysteinniveauprøver

Mens du får dette lægemiddel kan blodprøver vise en stigning i homocystein, en type aminosyre, sammenlignet med dit homocysteinniveau inden behandlingsstart. Din læge vil kontrollere homocysteinniveaet i dit blod før og under behandling. Hvis dit homocysteinniveau er forhøjet, kan din læge give dig homocysteinsænkende behandling.

Børn

Lægemidlet bør ikke anvendes til børn under 12 år, da der ikke er nogen erfaring med anvendelse af lægemidlet til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Givlaari

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Ved brug af visse lægemidler kan dette lægemiddel forlænge eller øge deres virkning eller ændre deres bivirkninger.

Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sygeplejerske til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Amning

Dyreforsøg antyder, at dette lægemiddel kan gå over i modermælken. Hvis du ammer, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.
Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal stoppe med at amme, eller om behandling med Givlaari skal stoppes, idet der tages højde for fordelene ved amning for dit barn i forhold til de terapeutiske fordele for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Deette lægemiddel påvirker sandsynligvis ikke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Givlaari indeholder natrium

Lægemidlet indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml og er således derfor stort set 'natriumfrit'.

3. Sådan vil du få Givlaari

Hvor meget Givlaari vil du få

Din læge beslutter, hvor meget lægemiddel du skal have. Mængden afhænger af din kropsvægt.

- Den anbefalede dosis er 2,5 milligram pr. kilo, du vejer
- Du får lægemidlet én gang om måneden (hver 4. uge)
- Såfremt blodprøver viser problemer med din lever, kan lægen afbryde behandling med Givlaari eller stoppe behandlingen permanent. Lægen kan beslutte at starte behandling igen ved en lavere dosis.

Sådan vil du få Givlaari

Du får dette lægemiddel én gang månedligt af en læge eller sygeplejerske. Det gives som en injektion under huden (subkutant) i maveregionen (abdomen) eller i visse tilfælde i overarmen eller låret. Der veksles mellem injektionssteder. Hvis dosis er højere end 1 ml, skal der bruges mere end et hætteglas, og det kan være nødvendigt med mere end en subkutan injektion.

Hvis du har fået for meget Givlaari

I det usandsynlige tilfælde, at lægen eller sygeplejersken giver dig for meget (en overdosis), vil de tjekke dig for bivirkninger.

Hvis du glemmer at få en dosis af Givlaari

Kontakt din læge eller sygeplejerske så hurtigt som muligt, hvis du har glemt en aftale om en injektion.
Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Alvorlige allergiske reaktioner (ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Kontakt din læge eller sygeplejerske med det samme, hvis du får ét af de følgende tegn på en alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion) – injektionen skal stoppes, og det kan være, du skal tage anden medicin for at behandle reaktionen:

- hævelse – hovedsageligt af læber, tunge eller hals, hvilket gør det svært at synke eller trække vejret
- vejrtrækningsproblemer eller hvæsen
- svimmelhed eller besvimelse
- udslæt, nældefeber
- kløe

Andre bivirkninger

Kontakt din læge eller sygeplejerske, hvis du oplever én af følgende bivirkninger:

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Kvalme
- Blodprøver, der viser en stigning i transaminaser, som er leverenzymer (et tegn på mulig leverinflammation)
- Hududslæt, herunder rød, kløende eller tør hud, eksem eller nældefeber
- Blodprøver, der viser en stigning i creatinin, et stof, nyrerne udskiller fra kroppen, eller en nedsat glomerulær filtrationshastighed (tegn på mulige nyreproblemer)
- Rødme, smerte, kløe eller hævelse ved injektionsstedet (reaktion på injektionsstedet)
- Træthedsfornemmelse

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- En type af allergisk reaktion (overfølsomhed) – med symptomer, såsom nældefeber, udslæt, hævede øjne, hævet mund eller ansigt, vejrtrækningsbesvær, kløe
- Bugspytkirtelbetændelse (pancreatit)
- Blodprøve, der viser en stigning i homocystein (en type aminosyre)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Det gælder også mulige bivirkninger, der ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale system anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Lægemidlet er kun til éngangsbrug. Når det er åbnet, skal lægemidlet bruges med det samme.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar hætteglasset i yderpakningen for at beskytte mod lys.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden. Din læge eller sygeplejersken vil bortskaffe lægemiddelrester.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Givlaari indeholder

- Aktivt stof: givosiran
- Hver ml indeholder givosirannatrium svarende til 189 mg givosiran.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumhydroxid, phosphorsyre og vand til injektionsvæsker. Se punkt 2 ”Givlaari indeholder natrium”.

Udseende og pakningsstørrelser

Lægemidlet er en klar, farveløs til gul injektionsvæske, opløsning.

Hver pakning indeholder ét hætteglas med 1 ml injektionsvæske, opløsning

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Medison Pharma Latvia SIA
Tel: +371 67 717 847
medinfo.latvia@medisonpharma.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@genesispharmagroup.com

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

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország
Alnylam Netherlands B.V.
Tel/Sími: +31 20 369 7861
medinfo@alnylam.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

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

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Kun til subkutan anvendelse.

- Saml materialer, der ikke er inkluderet i pakken, men som er nødvendige for administrationen, hvilket inkluderer en steril sprøjte (1 ml eller 3 ml), 21-gauge (G) kanyle eller større, kanyle på 25 G eller 27 G, og en beholder til skarpe genstande.
- Beregn det krævede volumen af Givlaari ud fra den anbefalede vægtbaserede dosis. Hvis dosis er højere end 1 ml, skal der bruges mere end et hætteglas, og det kan være nødvendigt med mere end en subkutan injektion. Det maksimale acceptable volumen i en enkelt injektion er 1,5 ml
- For at trække Givlaari op skal du holde hætteglasset opret eller skrånet i en let vinkel og sikre, at kanylens flade kant peger nedad.
- Træk det indicerede injektionsvolumen op med en kanyle på 21 G eller mere.
- Fordel doser, der kræver mere end 1,5 ml, ligeligt i flere sprøjter, hvor hver injektion indeholder omtrent samme volumen.
- Hold kanylen og sprøjten opret, og bank let på sprøjten, så eventuelle bobler samles i toppen. Når boblerne er samlet i toppen, skal du trykke forsigtigt på stemplet for at fjerne boblerne fra sprøjten. Kontrollér, at du stadig har den rette mængde lægemiddel i sprøjten.
- Når dosis er klargjort og i administrationssprøjten, skal kanylen på 21 G udskiftes med en større kanyle på enten 25 G eller 27 G.
- Bemærk: Lægemidlet må ikke skubbes ind i kanylen på 25 G eller 27 G.
- Injektion kan finde sted i maven eller om nødvendigt på bagsiden eller siden af overarmene eller lårene. Overvej at veksle mellem injektionssteder. Må ikke administreres i arvæv eller områder med rødmen, inflammation eller hævelse.
- Bemærk: Ved administration af subkutane injektioner i maven skal en cirkel med en diameter på 5,0 cm rundt om navlen undgås.
- Rengør det område, hvor du vil injicere, med en alkoholserviet, og vent på at området tørrer helt.
- Sørg for at bruge korrekt injektionsteknik. Må ikke injiceres i en vene eller muskel.
- Klem om huden på det valgte injektionssted og løft den op. Indfør kanylen i en ret vinkel (90 grader) for at give injektionen lige under huden. Hos patienter med meget lidt subkutant væv, eller hvis kanylen er længere end 2,5 cm, skal kanylen indføres i en 45-graders vinkel.
- Tryk ikke ned på stemplet, mens huden perforeres. Når kanylen er indført gennem huden, skal du slippe den sammenklemte hud og langsomt og roligt administrere dosis. Når lægemidlet er administreret, skal du tælle i mindst 5 sekunder, inden du trækker kanylen ud af huden. Tryk gaze eller en vatkugle let på injektionsstedet efter behov. Sæt ikke hætten på kanylen igen.
- Bemærk: For at undgå vævsskade, hæmatomer og blå mærker må der ikke aspireres, efter kanylen er indført.
- Hvis der er behov for flere injektioner til en enkelt dosis af Givlaari, skal injektionsstederne være mindst 2 cm fra tidligere injektionssteder.
- Brug kun hætteglasset én gang. Når dosis er injiceret, skal alt ubrugt lægemiddel kasseres i henhold til lokale retningslinjer.
- Brug kun sprøjter, overføringskanyler og injektionskanyler én gang. Kassér alle brugte sprøjter og kanyler i henhold til lokale retningslinjer.