

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Givlaari 189 mg/ml süstelahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab naatriumgivosiraani, mis vastab 189 mg givosiraanile.

Üks viaal sisaldab 189 mg givosiraani.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu kuni kollane lahus (pH: ligikaudu 7,0; osmolaalsus: 275...295 mOsm/kg).

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Givlaari on näidustatud ägeda maksaporfüüria raviks täiskasvanutele ja noorukitele vanuses 12 aastat ja vanemad.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada porfüüria ravis kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all.

#### Annustamine

Givlaari soovitatav annus on 2,5 mg/kg üks kord kuus, manustatuna subkutaanse süstena. Annustamine põhineb tegelikul kehamassil.

Patsiendi annus (mg-des) ja maht (ml-tes) tuleb arvutada järgmiselt.

Patsiendi kehamass (kg) × annus (2,5 mg/kg) = manustatava ravimi üldkogus (mg-des).

Üldkogus (mg-des) jagatuna viaali kontsentratsiooniga (189 mg/ml) = süstitava ravimi kogumaht (ml-tes).

#### *Unustatud annus*

Kui mõni annus jääb vahele, tuleb ravimit manustada nii kiiresti kui võimalik. Pärast unustatud annuse manustamist tuleb annustamist jätkata igakuiste intervallidega alates unustatud annuse manustamisest.

#### *Annuse muutmine kõrvaltoimete korral*

Kliiniliselt olulise transaminaaside aktiivsuse suurenemisega patsientidel, kellel annustamine katkestati ja järgnevalt transaminaaside aktiivsus paranes, võib annustamist jätkata koguses 1,25 mg/kg üks kord kuus (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad patsiendid*

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustuse (bilirubiin  $\leq 1 \times$  normi ülempiir (ULN; *upper limit of normal*) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT)  $> 1 \times$  ULN või bilirubiin  $> 1 \times$  ULN kuni  $1,5 \times$  ULN) korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Givlaari kasutamist ei ole mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

### *Neerukahjustus*

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR]  $\geq 15$  kuni  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Givlaari kasutamist lõppstaadiumis neeruhaigusega või dialüüsipatsientidel ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Annuse kohandamine  $\geq 12$  kuni 18-aastaste patsientide jaoks ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Givlaari ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Ainult subkutaanseks kasutamiseks.

See ravimpreparaat tarnitakse kasutusvalmis lahusega ühekordselt kasutatavas viaalis.

- Vajalik Givlaari maht tuleb arvutada soovitud kehamassipõhise annuse põhjal.
- Maksimaalne soovitatav ühekordse süste maht on 1,5 ml. Kui annus on suurem kui 1 ml, läheb vaja rohkem kui üks viaal.
- Annused, mille manustamiseks on vaja suuremat mahtu kui 1,5 ml, tuleb manustada korduvate süstetena (igakuine koguanus jaotatakse võrdselt süstalde vahel, kusjuures iga süste sisaldab ligikaudu sama mahtu), et minimeerida süstemahust tingitud võimalikku ebamugavustunnet süstekohal.
- Seda ravimit tuleb süstida subkutaanselt kõhtu. Alternatiivseteks süstekohtadeks on reis või õlavars.
- Järgmiste süstete või annuste jaoks on soovitatav süstekohta vahetada.
- Ravimit ei tohi manustada armkoesse ega punetavatesse, põletikulistesse või turses piirkondadesse.

Üksikasjalikud juhised on esitatud pakendi infolehes ainult tervishoiutöötajatele mõeldud juhiste osas.

## **4.3 Vastunäidustused**

Raske ülitundlikkus (nt anafülaksia) toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Ägeda maksa porfüüria (*acute hepatic porphyria*, AHP) teiste alamtüüpidega patsiendid kui äge vahelduv porfüüria (AIP; *acute intermittent porphyria*)

Efektiivsuse ja ohutuse andmed AHP teiste alamtüüpidega kui AIP (pärilik koproporfüüria (HCP; *hereditary coproporphyria*), tähniline porfüüria (VP; *variegate porphyria*) ja ALA dehüdrataasi puudulikkuse porfüüria (ADP; *ALA dehydratase-deficient porphyria*)) patsientide kohta on piiratud (vt lõik 5.1). Seda tuleb arvestada individuaalse kasu/riski hindamisel nende harvade AHP alamtüüpide korral.

### Anafülaktiline reaktsioon

Kliinilistes uuringutes esines anafülaksia ühel patsiendil, kellel oli anamneesis allergiline astma ja atopia (vt lõik 4.8). Patsienti peab jälgima anafülaksia nähtude ja sümptomite suhtes. Anafülaksia tekkimisel tuleb selle ravimi manustamine viivitamatult katkestada ja alustada sobivat ravi.

### Transaminaaside aktiivsuse tõus

Givosiraaniga ravitud patsientidel on täheldatud transaminaaside aktiivsuse tõusu. Transaminaaside aktiivsuse tõus ilmnes peamiselt 3 kuni 5 kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist tuleb teha maksafunktsiooni analüüsid. Neid analüüse tuleb korrata igakuiselt esimese 6 ravikuu jooksul ja vastavalt kliinilisele näidustusele ka pärast seda. Kliiniliselt olulise transaminaaside aktiivsuse tõusu korral tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Transaminaaside aktiivsuse järgneva paranemise korral võib kaaluda ravi jätkamist annuses 1,25 mg/kg (vt lõik 4.2). Väiksema annuse efektiivsuse ja ohutuse kohta on andmed piiratud, eriti patsientidel, kellel on varem esinenud transaminaaside aktiivsuse tõusu. Puuduvad andmed 1,25 mg/kg annuse järkjärgulise suurendamise kohta annuseni 2,5 mg/kg pärast manustamise katkestamist transaminaaside aktiivsuse tõusu tõttu (vt lõik 4.8).

### Vere homotsüsteiinisalduse suurenemine

Ägeda maksaporfüüria, vitamiinipuudulikkuse või kroonilise neeruhaigusega patsientidel võib suureneda vere homotsüsteiinisaldus. Ravi ajal givosiraaniga on täheldatud vere homotsüsteiinisalduse suurenemist võrreldes ravieelse sisaldusega (vt lõik 4.8). Vere homotsüsteiinisalduse suurenemise kliiniline olulisus ravi ajal givosiraaniga on teadmata. Kuid varem on homotsüsteiinisalduste suurenemisega kaasnenud trombemboolia juhtude riski suurenemine.

Soovitav on enne ravi alustamist määrata vere homotsüsteiinisaldus ning jälgida seda muutuste suhtes ravi ajal givosiraaniga. Homotsüsteiinisalduse suurenemise korral võib patsientidel kaaluda homotsüsteiinisaldust alandavat ravi.

### Toime neerufunktsioonile

Givosiraaniga ravimise ajal on täheldatud seerumi kreatiniini sisalduse tõusu ja eGFR-i langust (vt lõik 4.8). Platseebokontrolliga uuringus oli kreatiniini sisalduse mediaantõus 3. kuul 0,04 µmol/l (0,07 mg/dl) ja taandumine või stabiliseerumine 6. kuuks igakuise ravi jätkamisel givosiraani annusega 2,5 mg/kg.

Mõnedel olemasoleva neeruhaigusega patsientidel on täheldatud neerukahjustuse progresseerumist. Sellisel juhul tuleb ravi ajal neerufunktsiooni hoolikalt jälgida.

### Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ravimite koostoime kliinilises uuringus põhjustas givosiraan teatud CYP450 ensüümide aktiivsuse nõrga kuni mõõduka vähenemise maksas ning seetõttu suurendades plasma ekspositsioone:

- CYP1A2: kofeiini  $C_{max}$  suurenes 1,3 korda ja  $AUC_{0-\infty}$  3,1 korda
- CYP2D6: dekstrometorfaani  $C_{max}$  suurenes 2,0 korda ja  $AUC_{0-\infty}$  2,4 korda
- CYP2C19: omeprasooli  $C_{max}$  suurenes 1,1 korda ja  $AUC_{0-\infty}$  1,6 korda
- CYP3A4: midasolaami  $C_{max}$  suurenes 1,2 korda ja  $AUC_{0-\infty}$  1,5 korda
- CYP2C9: ei mõjuta losartaani ekspositsiooni

Givlaariga ravi ajal soovitatakse CYP1A2 või CYP2D6 substraatideks olevate ravimite manustamisel olla ettevaatlik, kuna see ravim võib suurendada või pikendada nende ravitoimet või muuta nende kõrvaltoimete profiili. Kaaluda tasub CYP1A2 või CYP2D6 substraadi annuse vähendamist vastavalt heakskiidetud ravimiteabele.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Givosiraani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud emasloomale mõjuva toksilisuse kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ravimi kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, võttes arvesse eeldatavat kasu naisele tervisele ja võimalikke riske lootele.

### Imetamine

Ei ole teada, kas givosiraan/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et givosiraan/metaboliidid erituvad piima (üksikasju vt lõik 5.3). Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/loobumine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja Givlaariga ravi kasu naisele.

### Fertiilsus

Givosiraani mõju kohta inimese viljakusele andmed puuduvad. Loomkatsetes ei tuvastatud mõju isas- või emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Givlaari ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Givosiraaniga ravitud patsientidel on kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed süstekoha reaktsioonid (36%), iiveldus (32,4%) ja väsimus (22,5%). Kõrvaltoimed, mis viisid ravi lõpetamiseni, olid transaminaaside aktiivsuse suurenemine (0,9%) ja anafülaktiline reaktsioon (0,9%).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esinemissageduse järgi esitatud MedDRA eelisteterminitena MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissagedust väljendatakse vastavalt järgmistele kategooriatele:

- väga sage ( $\geq 1/10$ )
- sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )

**Tabel 1. Kõrvaltoimed**

| Organsüsteemi klass                           | Kõrvaltoime                                                  | Esinemissagedus |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------|
| Immuunsüsteemi häired                         | Ülitundlikkus                                                | Sage            |
|                                               | Anafülaktiline reaktsioon                                    | Aeg-ajalt       |
| Seedetrakti häired                            | Iiveldus                                                     | Väga sage       |
|                                               | Pankreatiit                                                  | Sage            |
| Maksa ja sapiteede häired                     | Transaminaaside aktiivsuse tõus                              | Väga sage       |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Lööve <sup>a</sup>                                           | Väga sage       |
| Neerude ja kuseteede häired                   | Vähenenud glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) <sup>b</sup> | Väga sage       |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha reaktsioonid                                       | Väga sage       |
|                                               | Väsimus                                                      | Väga sage       |
| Uuringud                                      | Vere homotsüsteiinisalduse suurenemine <sup>c</sup>          | Sage            |

<sup>a</sup> Hõlmab kihelust, ekseemi, erüteemi, löövet, kihelevat löövet, urtikaariat.

<sup>b</sup> Hõlmab kreatiniini sisalduse suurenemist veres, GFR-i vähenemist, kroonilist neeruhaigust (hinnangulise GFR-i (eGFR-i) vähenemist), neerukahjustust.

<sup>c</sup> Hõlmab vere ebaharilikku homotsüsteiinisaldust, hüperhomotsüsteineemiat ja vere homotsüsteiinisalduse suurenemist.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Maksafunktsiooni analüüsid*

Platseebokontrolliga uuringus 7 (14,6%) givosiraaniga ravitud patsiendil ja ühel (2,2%) platseebot saanud patsiendil olialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus rohkem kui 3 korda suurem kui ULN. 5 givosiraaniga ravitud patsiendil taandus transaminaaside aktiivsuse suurenemine jätkuvalt 2,5 mg/kg annustamisel. Protokolli lõikes lõpetas ravi üks patsient (tähtlase porfüüriaga), kelle ALAT aktiivsus oli enam kui 8 korda üle ULN-i, ja üks patsient, kelle ALAT oli üle 5 korra suurem ULN-ist, katkestas ravi ja jätkas annusega 1,25 mg/kg. ALAT aktiivsuse tõus mõlemal patsiendil taandus.

#### *Süstekoha reaktsioonid*

Platseebokontrolliga ja avatud kliinilistes uuringutes on süstekoha reaktsioone teatatud 36% patsientidest ja need on olnud tavaliselt kerge või mõõduka raskusega, enamasti mööduvad ja ravita taanduvad. Kõige sagedamini teatatud sümptomite hulka kuulusid erüteem, valu ja kihelus. Süstekoha reaktsioonid tekkisid 7,8% süstimistest ja need ei põhjustanud ravi katkestamist. Kolmel patsiendil (2,7%) esines järgneva annuse manustamisel eelmises süstekohas ühekordne mööduv erüteemi taasteke.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [lisa V](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ja alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: mitmesugused seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC-kood: A16AX16

## Toimemehhanism

Givosiraan on kaheaheelaline väike sekuv ribonukleiinhape (siRNA), mis põhjustab RNA interferentsi kaudu aminolevuliinhappe süntaasi 1 (*ALAS1*) informatsiooni-RNA (mRNA) lagunemise hepatotsüütides, mille tulemuseks on indutseeritud maksa *ALAS1* mRNA vähenemine normaalsele tasemele. Selle tulemusena väheneb veres ringlevate neurotoksiliste vaheühendite aminolevuliinhappe (ALA) ja porfobilinogeeni (PBG), mis on AHP hoogude ja haiguse muude ilmingute peamised põhjuslikud tegurid, sisaldus.

## Farmakodünaamilised toimed

Platseebokontrolliga uuringus AHP-ga patsientidel, kes said givosiraani annuses 2,5 mg/kg üks kord kuus (ENVISION), täheldati 14 päeva pärast esimest annust ALA ja PBG sisalduse mediaanvähendamist uriinis algväärtusega võrreldes vastavalt 83,7% ja 75,1%. ALA ja PBG sisalduse maksimaalne vähenemine saavutati ligikaudu 3 kuu pärast, kusjuures mediaanvähendamine algväärtusega võrreldes oli 93,8% ALA ja 94,5% PBG korral ning see püsis korduval üks kord kuus manustamisel.

Vaadeldud andmed ja modelleerimine näitasid, et 2,5 mg/kg givosiraani annustamine üks kord kuus põhjustas ALA sisalduse suurema vähenemise ja väiksema kõikumise võrreldes alla 2,5 mg/kg annustega või annustamisega üks kord iga 3 kuu järel.

## Immunogeensus

Platseebokontrolliga ja avatud kliinilistes uuringutes tekkisid givosiraaniga ravimise ajal 111-st AHP-ga patsiendist ühel patsiendil (0,9%) ravist tingitud ravimivastased antikehad (ADA; *anti-drug antibodies*). ADA tiitrid olid madalad ja mööduvad ning puuduvad tõendid nende mõju kohta ravimi kliinilisele efektiivsusele, ohutusele, farmakokineetilisele või farmakodünaamilisele profiilile.

## Kliiniline efektiivsus

Givosiraani efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga rahvusvahelises uuringus (ENVISION).

### *ENVISION*

Kokku randomiseeriti 94 AHP-ga patsienti (89 ägeda vahelduva porfüüriaga (AIP) patsienti, 2 tähnilise porfüüriaga (VP) patsienti, 1 päriliku koproporfüüriaga (HCP) patsient ja 2 patsienti, kellel ei tuvastatud mutatsiooni porfüüriaga seotud geenis) 1 : 1 saama kas givosiraani 2,5 mg/kg või platseebi subkutaanseid süste üks kord kuus 6-kuulise topeltpimedas perioodi jooksul. Givosiraani rühma randomiseeritud patsientide hulka kuulus 46 AIP-ga patsienti, 1 VP-ga patsient ja 1 HCP-ga patsient. Selles uuringus määratleti kaasamiskriteeriumidena vähemalt 2 porfüüriahoogu, mis nõudsid hospitaliseerimist, kiireloomulist tervishoiuasutuse külastust või intravenooset hemiini manustamist kodus 6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist. Uuringu ajal oli lubatud hemiini kasutamine ägedate porfüüriahoogude raviks. Patsientide mediaanvanus ENVISIONi uuringus oli 37,5 aastat (vahemikus 19 kuni 65 aastat); 89,4% patsientidest olid naised ja 77,7% valged. Ravirühmad olid tasakaalus varasema aastase porfüüriahoogude määra (üldine algväärtuse mediaan oli 8 hoogu aasta kohta), varasema hemiini profülaktika, opioidravimite kasutamise ja patsientide teatatud hoogudevaheliste krooniliste sümptomite osas.

Efektiivsuse põhinäitaja oli kõigi porfüüriahoogude aastane määr (AAR; *annualised attack rate*) 6-kuulise topeltpimedas perioodi jooksul ja koosnes kolmest komponendist: haiglaravi vajavad hood, kiireloomuline tervishoiuasutuse külastus või kodus kasutatava hemiini intravenoosne manustamine. Seda efektiivsuse liitnäitajat hinnati esmase tulemusnäitajana AIP-ga patsientidel ja teise tulemusnäitajana AHP-ga patsientide kogupopulatsioonil. Selle ravimiga ravimisel vähenes kõigi porfüüriahoogude AAR märkimisväärselt võrreldes platseeboga – 74% AIP-ga patsientidel (tabel 2). Võrreldavad tulemused saadi ka AHP-ga patsientidel – vähenemine oli 73%. Kõigi porfüüriahoogude liittulemusnäitaja kõigi 3 komponendi puhul täheldati samalaadseid tulemusi.

6 kuu jooksul täheldatud tulemused püsisid ka 12. kuul; patsientidel, kes jätkasid ravimi manustamist avatud disainiga jätku-uuringus, oli mediaan-AAR (Q1, Q3) 0,0 (0,0; 3,5).

Givosiraan vähendas AHP-ga patsientide porfüüria hooge võrreldes platseeboga kõigis eelnevalt määratletud alarühmades, sealhulgas vanuse, soo, rassi, piirkonna, kehamassiindeksi algväärtuse (KMI), hemiini eelneva profülaktilise kasutamise, varasema hoogude määra, hoovabal perioodil eelneva pikaajalise opioidide kasutamise ja hoovabal perioodil varasemate krooniliste sümptomite esinemise järgi jagatud alarühmades.

AIP-ga patsientidel uuriti täiendavaid kliinilise efektiivsuse tulemusnäitajaid ja nende kokkuvõte on toodud tabelis 2.

**Tabel 2. Kliinilise efektiivsuse tulemused AIP-ga patsientidel ENVISION-i uuringu 6-kuulise topeltpimedas perioodis jooksul**

| Tulemusnäitaja                                                         | Platseebo<br>(N = 43) | Givosiraan<br>(N = 46) |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>Kõigi porfüüriahoogude aastane määr<sup>a</sup></b>                 |                       |                        |
| Keskmine AAR (95% CI) <sup>b</sup>                                     | 12,5 (9,4; 16,8)      | 3,2 (2,3; 4,6)         |
| Määr suhe (95% CI) <sup>b</sup> (givosiraan/platseebo)                 | 0,26 (0,16; 0,41)     |                        |
| P-väärtus <sup>b</sup>                                                 | < 0,001               |                        |
| Mediaan-AAR (Q1, Q3)                                                   | 10,7 (2,2; 26,1)      | 1,0 (0,0; 6,2)         |
| Hoogudeta patsientide arv (%)                                          | 7 (16,3)              | 23 (50,0)              |
| <b>Hemiini kasutamise päevad aastas</b>                                |                       |                        |
| Keskmine (95% CI) <sup>b</sup>                                         | 29,7 (18,4; 47,9)     | 6,8 (4,2; 10,9)        |
| Suhe (95% CI) <sup>b</sup> (givosiraan/platseebo)                      | 0,23 (0,11; 0,45)     |                        |
| P-väärtus <sup>b</sup>                                                 | < 0,001               |                        |
| <b>Igapäevane halvim valuskoor<sup>c</sup></b>                         |                       |                        |
| Algväärtus, mediaan (Q1, Q3)                                           | 3,3 (1,9; 5,6)        | 2,2 (1,2; 4,5)         |
| Ravi erinevuse mediaan (95%) (givosiraan-platseebo)                    | −10,1 (−22,8; 0,9)    |                        |
| P-väärtus                                                              | < 0,05                |                        |
| <b>PCS SF-12-st<sup>d</sup></b>                                        |                       |                        |
| Algväärtus, keskmine (SD)                                              | 38,4 (9,4)            | 39,4 (9,6)             |
| Muutus algväärtusega võrreldes 6. kuul, vähimruutude keskmine (95% CI) | 1,4 (−1,0; 3,9)       | 5,4 (3,0; 7,7)         |
| Vähimruutude keskmine erinevus (95% CI) (givosiraan-platseebo)         | 3,9 (0,6; 7,3)        |                        |
| Nominaalne P-väärtus                                                   | < 0,05                |                        |

AAR – aastane hoogude määr; AIP –, äge vahelduv porfüüria; CI (*confidence interval*) –, usaldusvahemik; Q1 – 1. kvartiil; Q3 – 3. kvartiil; PCS (*physical component summary*) – füüsiliste komponentide kokkuvõte; SF-12 (*12-item Short-Form Health Survey*) – 12-komponendiline terviseuuringu lühivorm

<sup>a</sup> Kõigi porfüüria hoogude liitnäitaja hõlmab kolme komponenti: haiglaravi vajavad hood, kiireloomulised tervishoiuasutuse külastused või intravenoosse hemiini manustamine kodus.

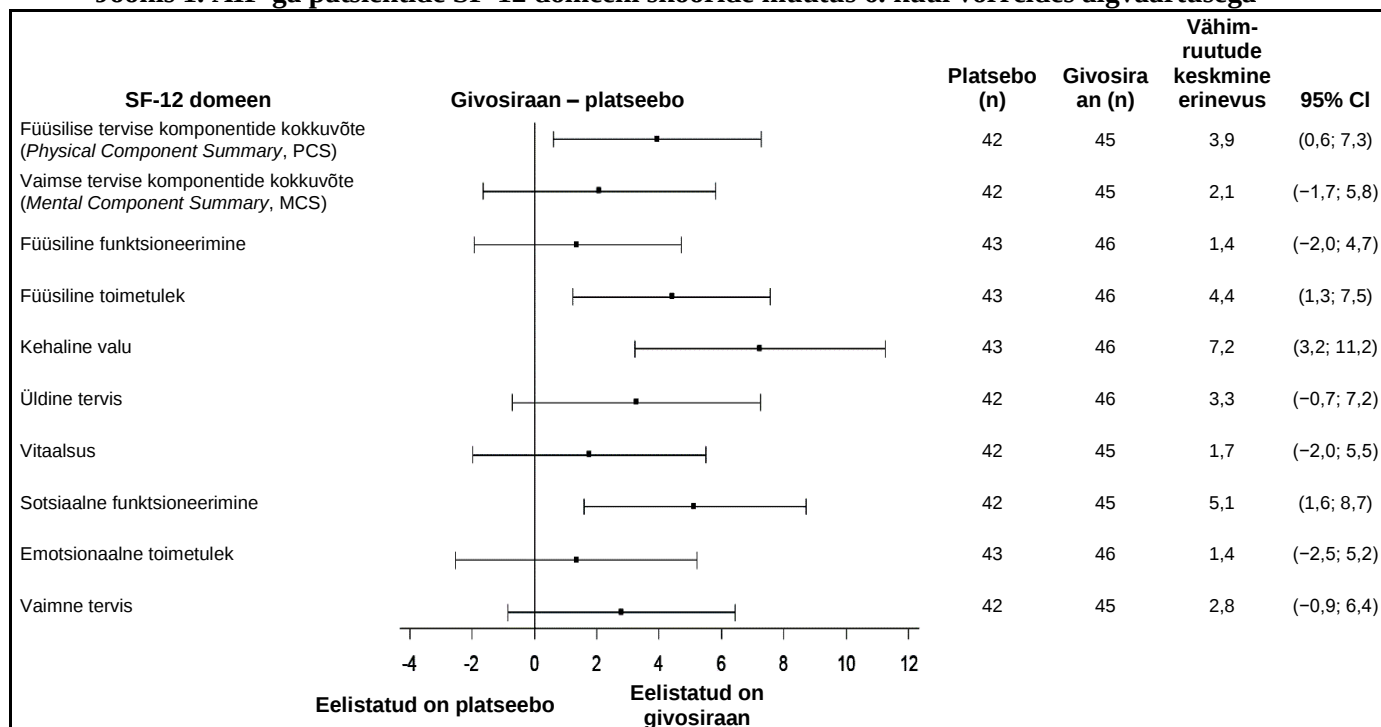
<sup>b</sup> Negatiivse binoomse regressioonimudeli põhjal. Määr suhe < 1 tähendab givosiraani jaoks soodsat tulemust.

<sup>c</sup> Patsiendid andsid iga päev hinnangu oma kõige tugevama valu kohta numbrilise hindamisskaala 0...10 alusel. Väiksem skoor tähendab vähem sümptomeid. Ravi erinevuse mediaan ja CI määrati Hodgesi-Lehmanni meetodil; p-väärtus põhines Wilcoxon'i astaksumma testil, mis viidi läbi *post-hoc* pärast seda, kui andmed näitasid olulist kõrvalekallet normaalsusest.

<sup>d</sup> Kõrgem skoor näitab tervisega seotud elukvaliteedi paranemist; analüüsiks kasutati segamõjudega mudeli meetodit kordusmõõtmiste korral (MMRM; *mixed-effect model repeated measures*). Formaalselt ei testitud lõpp-punkti statistilise olulisuse suhtes; teatati nominaalne p-väärtus.

Lisaks sellele, et SF-12 PCS-i skoor paranes ravimi rühmas algväärtusega võrreldes 6. kuul rohkem kui platseeboga ravitud patsientidel, oli kindlaid tõendeid selle ravimi soodsa mõju kohta kehavalu, füüsilise rolli ja sotsiaalse funktsioneerimise domeenides, kuid mitte üldise tervise, füüsilise funktsioneerimise, emotsionaalse rolli, vitaalsuse ja vaimse tervise domeenides (joonis 1).

**Joonis 1. AIP-ga patsientide SF-12 domeeni skooride muutus 6. kuul võrreldes algväärtusega**



AIP – äge vahelduv porfüüria; CI – usaldusvahemik; SF-12 – 12-komponendiline terviseuuringu lühivormi 2. versioon.

Patsientide üldises hinnangus (patsiendi muutuse üldhinnang; *Patient Global Impression of Change*, PGIC) hindas suurem osa AIP-ga patsiente, keda raviti givosiraaniga (61,1%) võrreldes platseebot saanud patsientidega (20%), oma üldist seisundit kui „väga palju paranenud“ või „palju paranenud“ alates uuringu algusest.

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama selle ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta AHP ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõigud 4.2 ja 5.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist imendub givosiraan kiiresti, saavutades maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $t_{max}$ ) 0,5 kuni 2 tunni pärast. Pärast üks kord kuus 2,5 mg/kg annuse manustamist oli givosiraani tasakaalukontsentratsiooni maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja kõveraalne pindala kuni 24 tundi pärast manustamist ( $AUC_{24}$ ) vastavalt  $321 \pm 163$  ng/ml ja  $4130 \pm 1780$  ng·h/ml ning aktiivse metaboliidi vastavad väärtused olid vastavalt  $123 \pm 79,0$  ng/ml ja  $1930 \pm 1210$  ng·h/ml.

### Jaotumine

Annuse 2,5 mg/kg üks kord kuus manustamisel on givosiraan inimesel täheldatud kontsentratsioonivahemikus rohkem kui 90% ulatuses seotud plasmavalkudega. Populatsiooni hinnanguline tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala ( $V_d/F$ ) oli givosiraanil ja aktiivsel metaboliidil 10,4 l. Givosiraan ja selle aktiivne metaboliit jaotuvad pärast subkutaanset manustamist peamiselt maksa.

### Biotransformatsioon

Givosiraan metaboliseeritakse nukleasid poolt lühema pikkusega oligonukleotiidideks. Aktiivne metaboliit AS(N-1)3' givosiraan (sama tugeva toimega kui givosiraan) oli peamine metaboliit

vereplasmas, omades 2,5 mg/kg üks kord kuus manustamisel givosiraaniga võrreldes 45% ekspositsiooni ( $AUC_{0-24}$ ). *In vitro* uuringud näitavad, et givosiraan ei metaboliseeru CYP450 ensüümide abil.

### Eritumine

Givosiraan ja selle aktiivne metaboliit elimineeritakse plasmasst peamiselt metabolismi kaudu, eeldatav terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 5 tundi. Populatsiooni hinnanguline plasma kliirens oli givosiraani korral 36,6 l/h ja AS(N-1)3' givosiraani korral 23,4 l/h. Pärast subkutaanset manustamist eritus uriiniga 24 tunni jooksul kuni 14% ja 13% manustatud givosiraani annusest vastavalt givosiraani ja selle aktiivse metaboliidina. Neerukliirens oli givosiraani korral vahemikus 1,22 kuni 9,19 l/h ja aktiivse metaboliidi korral 1,40 kuni 12,34 l/h.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Givosiraani ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetika plasmas oli lineaarne annusevahemikus 0,35 kuni 2,5 mg/kg. Üle 2,5 mg/kg annuste korral suurenes plasma ekspositsioon pisut rohkem kui annusega proportsionaalselt. Givosiraanil oli soovitatud annustamisskeemiga 2,5 mg/kg üks kord kuus pikaajalisel manustamisel ajast sõltumatu farmakokineetika. Pärast korduvat üks kord kuus manustamist ei ilmnenud plasmas givosiraani ega aktiivse metaboliidi akumulatsiooni.

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Givosiraani plasmakontsentratsioonid ei peegelda farmakodünaamilise aktiivsuse ulatust ega kestust. Kuna givosiraan on maksa suunatud ravim, väheneb plasmakontsentratsioon maksa neeldumise tõttu kiiresti. Maksas on givosiraanil pikk poolväärtusaeg, mis viib farmakodünaamilise toime pikema kestuseni, mis püsib kogu igakuiste manustamiskordade vahele jääva aja.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad patsiendid*

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole uuringuid tehtud. Vanus ei olnud oluline kaasmuutuja givosiraani farmakokineetikas.

#### *Sugu ja rass*

Kliinilistes uuringutes ei esinenud givosiraani farmakokineetikas ega farmakodünaamikas erinevusi soo või rassi alusel.

#### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel ( $\text{bilirubiin} \leq 1 \times \text{ULN}$  ja  $\text{ASAT} > 1 \times \text{ULN}$  või  $\text{bilirubiin} > 1 \times \text{ULN}$  kuni  $1,5 \times \text{ULN}$ ) oli givosiraani ja selle aktiivse metaboliidi plasma ekspositsioon võrreldav ning farmakodünaamika sarnane (uriini ALA ja PBG protsentuaalne vähenemine) normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid tehtud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### *Neerukahjustus*

Kerge neerukahjustusega ( $\text{eGFR} \geq 60$  kuni  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mõõduka neerukahjustusega ( $\text{eGFR} \geq 30$  kuni  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või raske neerukahjustusega ( $\text{eGFR} \geq 15$  kuni  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) täiskasvanud patsientidel oli võrreldav givosiraani ja selle aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon ning sarnane farmakodünaamika (uriini ALA ja PBG vähenemine protsentides) kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ( $\text{eGFR} \geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Lõppstaadiumis neeruhaigusega või dialüüsipatsientidel ei ole uuringuid tehtud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Lapsed

Olemasolevad andmed näitavad, et kehamass, aga mitte vanus oli oluline kaasmuutuja givosiraani farmakokineetikas. 2,5 mg/kg annuse korral eeldatakse noorukitel alates 12. eluaastast sarnast ekspositsiooni kui sama kehamassiga täiskasvanutel.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottide ja ahvidega läbiviidud korduvtoksilisuse uuringutes tuvastati, et rott on givosiraaniga seotud mõjude suhtes kõige tundlikum liik, kusjuures nii rottidel kui ahvidel tuvastati, et toksilisuse peamine sihtorgan on maks. Givosiraani pikaajalise iganädalase manustamisega rottidele ja ahvidele annustes, millega saavutati inimestele maksimaalselt soovitatava annusega patsientidel saavutatava ekspositsiooniga võrreldes vastavalt 3,5- ja 26,3-kordne ekspositsioon, kõrvaltoimeid ei seostatud.

#### Genotoksilisus/kantserogeensus

Givosiraanil ei olnud *in vitro* ega *in vivo* genotoksilist potentsiaali.

Kantserogeensusu uuringud viidi läbi Tg-rasH2-hiirtel ja Sprague Dawley rottidel. Givosiraani hindamisel 26-nädalases kantserogeensusu uuringus Tg-rasH2-hiirtel ei ilmnenud kantserogeensusu tunnuseid annusetasemetel kuni 1500 mg/kg kuus. 2-aastases kantserogeensusu uuringus rottidel tekkisid neoplastilised toimed, mis piirdusid hepatotsellulaarsete adenoomide esinemissageduse suurenemisega isastel annusel 100 mg/kg kuus (42-kordne plasma ekspositsioonitase, mis saavutati maksimaalse inimesele soovitatava annusega (MRHD), AUC põhjal). Lisaks täheldati emastel preneoplastiliste kahjustuste vohamist maksas annusel 50 mg/kg kuus (15-kordne plasma ekspositsioonitase, mis saavutati MRHD-ga, AUC põhjal). Selle leiu olulisus ettenähtud sihtpopulatsioonile on teadmata.

#### Reproduktsioonitoksilisus

Organogeneesi ajal on rottide ja küülikutega läbi viidud embrüofetaalse arengu uuringud. Givosiraaniga ilmnes küülikutel märkimisväärne toksilisus emasloomadele (sealhulgas emasloomade keskmise kehamassi langus) ja see põhjustas varajaste resorptsioonide arvu suurenemise kaudu implantatsioonijärgse lootesuremuse suurenemist ja skeleti arenguhäirete esinemist väikese esinemissagedusega. Neid leide peetakse emasloomale avalduva toksilisuse kaudseks mõjuks. Rottidel, kellele manustati emasloomade jaoks toksilist annust, mis oli umbes 9 korda suurem inimesele normaliseeritud maksimaalsest soovitatavast annusest, ei täheldatud kahjulikke arenguhäireid.

Rottide postnataalse arengu uuringus ei esinenud mõju järglaste kasvule ega arengule.

Givosiraani manustamisel ei täheldatud kahjulikke toimeid isaste ja emaste rottide viljakusele.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)  
Fosforhape (pH reguleerimiseks)  
Süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

Pärast viaali esmast avamist, tuleb ravim kohe ära kasutada.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Fluoropolümeer-kattega kummist punnkorgi ja eemaldatava katte ning alumiiniumümbrisega klaasviaal. Iga viaal sisaldab 1 ml süstelahust.

Pakendi suuruseks on üks viaal.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

See ravimpreparaat on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/20/1428/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. märts 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. november 2024

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded (PSURid)**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Givlaari 189 mg/ml süstelahus  
givosiraan

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab naatriumgivosiraani, mis vastab 189 mg givosiraanile 1 ml lahuses.

#### 3. ABIAINETE LOETELU

Abiained:  
Naatriumhüdroksiid  
Fosforhape  
Süstevesi  
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus  
189 mg / 1 ml  
1 viaal

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Subkutaanne.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/20/1428/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Givlaari

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Givlaari 189 mg/ml süstelahus  
givosiraan  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

189 mg / 1 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Givlaari 189 mg/ml süstelahus** givosiraan

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Givlaari ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Givlaari kasutamist
3. Kuidas Givlaarit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Givlaarit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Givlaari ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis ravim on Givlaari**

Givlaari sisaldab toimeainet givosiraan.

##### **Milleks Givlaarit kasutatakse**

Givlaarit kasutatakse ägeda maksaporfüüria raviks täiskasvanutel ja 12-aastastel või vanematel noorukitel.

##### **Mis on äge maksaporfüüria**

Äge maksaporfüüria on haruldane pärilik haigus. Seda põhjustab defekt ühes valgus, millest maksas toodetakse heemi nimelist molekuli. Kuna ühes heemi tootmiseks vajalikest valkudest on probleem, tekib heemi tootmiseks kasutatavate teatud ainete, nimelt aminolevuliinhappe (ALA) ja porfobilinogeeni (PBG) kuhjumine. Liigne kogus ALA-d ja PBG-d võib kahjustada närve ja põhjustada raskeid valu-, iiveldus-, lihasnõrkuse hooge ja muutusi vaimses seisundis. Mõnel ägeda maksaporfüüriaga inimesel võib ka hoogude vahel esineda haigusnähte (nt valu ja iiveldus). Pikaajalised tüsistused, mida võib ägeda maksaporfüüriaga patsientidel täheldada, on kõrge vererõhk, krooniline neeruhaigus ja maksahaigus.

##### **Kuidas Givlaari toimib**

See ravim toimib ALAS1 nimelise ensüümi koguse vähendamise kaudu. See ensüüm kontrollib, kui palju maks toodab ALA-d ja PBG-d. ALAS1 koguse vähendamisel toodab maks vähem ALA-d ja PBG-d. See võib aidata selle haiguse mõjusid vähendada.

## **2. Mida on vaja teada enne Givlaari kasutamist**

### **Givlaarit ei tohi kasutada**

- kui teil on kunagi olnud raske allergiline reaktsioon givosiraani või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Givlaari kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

#### Raske allergiline reaktsioon

- Kui teil tekivad raske allergilise reaktsiooni nähud, rääkige sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele. Need nähud on loetletud lõigus 4 „Rasked kõrvaltoimed“.
- Raske allergilise reaktsiooni korral lõpetab arst või meditsiiniõde kohe ravimi kasutamise ja sümptomite raviks peate võib-olla võtma muid ravimeid.

#### Maksaprobleemid

Selle ravimi kasutamine võib mõjutada teie maksa. Maksafunktsiooni kontrollimiseks tehakse teile vereanalüüs enne Givlaariga ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal. Kui need analüüsid näitavad ebanormaalseid tulemusi, otsustab teie arst või meditsiiniõde, kas katkestada ravi ajutiselt või lõpetada see püsivalt. Selle ravimiga ravimisel on mõnel patsiendil tekkinud normist erinevaid tulemusi, peamiselt 3 kuni 5 kuud pärast ravi alustamist.

#### Neeruprobleemid

Selle ravimi kasutamine võib mõjutada teie neere, eriti kui teil on juba diagnoositud mõni neeruprobleem. Arst kontrollib, kuidas teie neerud töötavad selle ravimi kasutamise ajal, eriti kui teil juba on neeruprobleemid.

#### Homotsüsteiinisalduse analüüsid

Selle ravimi võtmise ajal võivad vereanalüüsid näidata aminohappe homotsüsteiini sisalduse tõusu veres võrreldes ravieelse ajaga. Teie arst määrab teie vere homotsüsteiinisalduse enne ravi algust ja ravi ajal. Kui teie homotsüsteiinisaldus suureneb, võib arst määrata teile homotsüsteiinisaldust alandava ravi.

### **Lapsed**

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel, kuna puudub selle ravimi kasutamise kogemus selles vanuserühmas.

### **Muud ravimid ja Givlaari**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kui kasutate teatud ravimeid, võib see ravim pikendada või tugevdada nende toimet või muuta nende kõrvaltoimeid.

### **Rasedus**

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

## **Imetamine**

Loomkatsed osutavad, et see ravim võib erituda rinnapiima. Kui te toidate last rinnaga, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Seejärel aitab arst teil otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmise või lõpetada ravi Givlaariga, võttes arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

See ravim tõenäoliselt ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **Givlaari sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Givlaarit kasutada**

### **Kui palju Givlaarit manustatakse**

Arst selgitab välja, kui palju ravimit teile manustada. Kogus sõltub teie kehamassist.

- Soovitav annus on 2,5 milligrammi kehamassi iga kilogrammi kohta
- Teile manustatakse ravimit üks kord kuus (iga 4 nädala järel)
- Kui vereanalüüsid näitavad maksaprobleeme, võib arst katkestada ravi Givlaariga või lõpetada ravi püsivalt. Arst võib kaaluda ravi uuesti alustamist väiksema annusega.

### **Kuidas Givlaarit kasutada**

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde üks kord kuus. Seda süstitakse naha alla (subkutaanselt) kõhupiirkonda või mõnel juhul õlavarde või reide. Süstekohti vahetatakse. Kui annus on suurem kui 1 ml, kasutatakse rohkem kui ühte viaali ja võib olla vaja teha rohkem kui üks subkutaanne süste.

### **Kui teile manustatakse Givlaarit rohkem kui ette nähtud**

Väga ebatõenäolisel juhul, kui arst või meditsiiniõde manustab teile ravimit liiga palju (süstib üleannuse), kontrollivad nad teid kõrvaltoimete osas.

### **Kui Givlaari annus jääb vahele**

Kui teil jäi süstimiskord vahele, rääkige sellest võimalikult kiiresti oma arsti või meditsiiniõdega. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

## Tõsised kõrvaltoimed

Masked allergilised reaktsioonid (aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

Rääkige otsekohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest raske allergilise reaktsiooni (anafülaktilise reaktsiooni) nähtudest – süstimine tuleb peatada ja reaktsiooni raviks peate võib-olla võtma muid ravimeid:

- turse – peamiselt huulte, keele või kurgu turse, mis raskendab neelamist või hingamist
- hingamisprobleemid või vilistav hingamine
- peapööritus või minestamine
- lööve, nõgestõbi
- sügelus

## Muud kõrvaltoimed

Rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest.

**Väga sage:** võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st

- Iiveldus
- Vereanalüüsid, mis näitavad transaminaaside (maksaensüümid) aktiivsuse suurenemist (võimaliku maksapõletiku tunnus).
- Nahalööbed, sh punane, sügelev või kuiv nahk, ekseem või nõgestõbi.
- Vereanalüüsid, mis näitavad neerude poolt kehast eemaldatava aine, kreatiniini sisalduse suurenemist või glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemist (võimalike neeruprobleemide tunnus).
- Punetus, valu, sügelus või turse süstekohal (süstekoha reaktsioon).
- Väsimus.

**Sage:** võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- Teatud tüüpi allergiline reaktsioon (ülitundlikkus) – selliste sümptomitega nagu kublad, lööve, silmade, suu või nää turse, hingamisraskus, sügelus.
- Kõhunäärme põletik (pankreatiit).
- Vereanalüüsides homotsüsteiini (aminohape) sisalduse suurenemine.

## Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Givlaarit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Pärast esmast avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Arst või meditsiiniõde hävitab ravimi, mida enam ei kasutata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Givlaari sisaldab**

- Toimeaine on givosiraan.
- Iga ml sisaldab naatriumgivosiraani, mis vastab 189 mg givosiraanile.
- Teised koostisosad on naatriumhüdroksiid, fosforhape ja süstevesi. Vt lõik 2 „Givlaari sisaldab naatriumi“.

### **Kuidas Givlaari välja näeb ja pakendi sisu**

See ravim on selge, värvitu kuni kollane süstelahus.

Iga pakend sisaldab ühte viaali 1 ml süstelahusega.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **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

#### **Malta**

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

#### **Norge**

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

**Latvija**

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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

### Kasutusjuhised

Ainult subkutaanseks kasutamiseks.

- Pange valmis manustamiseks vajalikud vahendid (ei sisaldu pakendis): steriilne süstal (1 ml või 3 ml), 21 G või suurem nõel, 25 G või 27 G nõel ja teravate esemete mahuti.
- Arvutage vajalik Givlaari kogus soovitud kehakaalupõhise annustamisskeemi järgi. Kui annus on suurem kui 1 ml, tuleb kasutada rohkem kui ühte viaali ja võib olla vaja teha rohkem kui üks subkutaanne süste. Maksimaalne ühekordne manustatav annus on 1,5 ml.
- Givlaari viaalist välja tõmbamiseks hoidke viaali püstiasendis või kallutage väikese nurga all ja veenduge, et nõela kaldserv oleks suunatud allapoole.
- Tõmmake vajalik kogus süstlasse 21 G või suurema nõela abil.
- Üle 1,5 ml suurused annused jagage võrdselt mitmesse süstlasse, kusjuures iga süstal peab sisaldama ligikaudu sama mahtu.
- Hoidke nõel ja süstal otse üles ja koputage õrnalt süstlale, et mullid liiguksid üles. Kui mullid on süstla ülaosas, suruge kolbi kergelt ülespoole, et eemaldada mullid. Kontrollige, kas süstlas on õige kogus ravimit.
- Kui annus on ettevalmistatud ja manustamiseks mõeldud süstlas, asendage 21 G või suurem nõel 25 G või 27 G nõelaga.
- Märkus. Ärge täitke 25 G või 27 G nõela ravimiga.
- Süstida võib kõhu või vajadusel õlavarre tagumise või külgmise osa või reie nahka. Igal süstekorral vahetage süstekohta. Vältige manustamisel armkudet, punetavat põletikulist ja turses nahka.
- Märkus. Subkutaansel süstimisel kõhunahka tuleb vältida 5 cm ala naba ümber.
- Puhastage süstekoht, alkoholiga immutatud vatitupsuga ja oodake, kuni piirkond täielikult kuivab.
- Kasutage õiget süstimistehnikat. Ärge süstige veeni ega lihasesse.
- Suruge valitud süstekoha ümber olevat nahka nii, et moodustuks volt. Sisestage nõel täisnurga all (90 kraadi), et ravimit ei manustaks sügavamale kui naha alla. Õhukese nahaaluskoega patsientidel või kui nõela pikkus on üle 2,5 cm, tuleb nõel sisestada 45-kraadise nurga all.
- Naha läbistamise hetkel ärge suruge kolbi alla. Kui nõel on viidud naha alla, vabastage nahavolt ning manustage annus aeglaselt ja ühtlaselt. Kui ravim on manustatud, oodake vähemalt 5 sekundit enne nõela nahast väljatõmbamist. Vajutage vajadusel süstekohale marli- või vatitups. Ärge pange nõelakatet tagasi.
- Märkus. Ärge aspireerige pärast nõela sisestamist, et vältida kudede kahjustusi, hematoomi ja verevalumeid.
- Kui ühe Givlaari annuse jaoks on vaja rohkem kui ühte süsti, peavad süstekohad olema üksteisest vähemalt 2 cm kaugusel.
- Kasutage viaali ainult üks kord. Pärast annuse süstimist hävitage viaali jäänud kasutamata ravim vastavalt kohalikele nõuetele.
- Kasutage süstlaid, ülekandenõelu ja süstlanõelu ainult üks kord. Kasutatud süstlad ja nõelad hävitage vastavalt kohalikele nõuetele.