

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Givlaari 189 mg/ml otopina za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži količinu givosirannatrija koja odgovara 189 mg givosirana.

Jedna bočica sadrži 189 mg givosirana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do žuta otopina (pH približno 7,0; osmolalnost: 275 – 295 mOsm/kg).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Givlaari je indiciran za liječenje akutne hepatičke porfirije (AHP-a) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju porfirije.

Doziranje

Preporučena doza Givlaaria iznosi 2,5 mg/kg jedanput mjesечно, a primjenjuje se supkutanom injekcijom. Doziranje se temelji na trenutnoj tjelesnoj težini.

Dozu (u mg) i volumen (u ml) za bolesnika treba izračunati na sljedeći način:

bolesnikova tjelesna težina (kg) x doza (2,5 mg/kg) = ukupna količina (mg) lijeka koju treba primijeniti

ukupna količina (mg) podijeljena s koncentracijom u bočici (189 mg/ml) = ukupni volumen lijeka (ml) koji treba injicirati

Propuštena doza

Ako se doza propusti, lijek je potrebno primjeniti što prije. Doziranje treba nastaviti u mjesечnim intervalima računajući od primjene propuštene doze.

Modifikacija doze zbog nuspojava

U bolesnika s klinički relevantnim povišenjima transaminaza u kojih se prekine doziranje te nakon toga dođe do pada razina transaminaza, može se razmotriti nastavak uz dozu od 1,25 mg/kg jedanput mjesечно (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Posebne populacije

Starije osobe

U bolesnika u dobi > 65 godina nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin $\leq 1 \times$ gornja granica normale (GGN) i aspartat aminotransferaza (AST) $> 1 \times$ GGN ili bilirubin $> 1 \times$ GGN do $1,5 \times$ GGN) nije potrebna prilagodba doze. Givlaari nije ispitana u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 15 do < 90 ml/min/1,73 m 2) nije potrebna prilagodba doze. Givlaari nije ispitana u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti ili bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi ≥ 12 do < 18 godina nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i djelotvornost Givlaarija u djece u dobi < 12 godina nije ustaljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za supkutantu primjenu.

Ovaj se lijek isporučuje kao otopina spremna za upotrebu u boćici za jednokratnu upotrebu.

- Potreban volumen Givlaaria treba izračunati na temelju preporučene doze prema težini bolesnika.
- Maksimalan prihvatljivi volumen za jednu injekciju iznosi 1,5 ml. Ako je doza veća od 1 ml, bit će potrebno više od jedne boćice.
- Doze za koje je potrebno više od 1,5 ml moraju se davati u više injekcija (ukupna mjesecačna doza podijeljena u jednakim dijelovima na štrcaljke tako da svaka injekcija sadrži približno isti volumen) da bi se minimizirala moguća nelagoda na mjestu primjene zbog volumena za injiciranje.
- Ovaj lijek treba injicirati supkutano u abdomen; alternativna mjesta za davanje injekcije mogu biti bedro ili nadlaktica.
- Za sljedeće injekcije ili doze preporučuje se promjena mesta primjene.
- Ovaj lijek ne smije se давати u ožiljno tkivo ili u područja koja su crvena, upaljena ili otečena.

4.3 Kontraindikacije

Teška preosjetljivost (npr. anafilaksija) na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s podtipovima AHP-a koji nisu akutna intermitentna porfirija (AIP)

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika s podtipovima AHP-a koji nisu AIP (hereditarna koproporfirija (HCP), varijegatna porfirija (VP) i porfirija zbog deficijencije ALA dehidrataze (ADP)) su ograničeni (vidjeti dio 5.1). To treba uzeti u obzir pri ocjeni individualnog omjera koristi i rizika u tim rijetkim podtipovima AHP-a.

Anafilaktička reakcija

U kliničkim ispitivanjima do anafilaksije je došlo u jednog bolesnika koji je u anamnezi imao alergijsku astmu i atopiju (vidjeti dio 4.8). Treba pratiti znakove i simptome anafilaksije. Ako dođe do anafilaksije, mora se odmah prekinuti primjenu ovog lijeka i uvesti odgovarajuću terapiju.

Povišenja transaminaza

U bolesnika liječenih givosiranom uočena su povišenja transaminaza. Povišenja transaminaza najčešće su se pojavljivala između 3 i 5 mjeseci od početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Prije početka liječenja potrebno je obaviti testove funkcije jetre. Te testove potrebno je ponavljati svakog mjeseca tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a nakon toga ako je klinički indicirano.

U slučajevima klinički relevantnih povišenja transaminaza potrebno je razmotriti privremeni prekid ili trajnu obustavu liječenja. U slučaju kasnijeg poboljšanja razina transaminaza nakon prekida može se razmotriti nastavak liječenja dozom od 1,25 mg/kg (vidjeti dio 4.2). Podaci o djelotvornosti i sigurnosti manje doze ograničeni su, osobito u bolesnika koji su prethodno imali povišene razine transaminaza. Nema podataka o naknadnom povećanju doze s 1,25 mg/kg na 2,5 mg/kg nakon prekida zbog povišenja transaminaza (vidjeti dio 4.8).

Povišen homocistein u krvi

Razine homocisteina u krvi mogu biti povišene u bolesnika s AHP-om, manjom vitamina ili kroničnom bubrežnom bolešću. Opaženo je povišenje razine homocisteina tijekom liječenja givosiranom u usporedbi s onom prije liječenja (vidjeti dio 4.8). Nije poznato kakva je klinička važnost povišenja razine homocisteina u krvi tijekom liječenja givosiranom. Međutim, povišene razine homocisteina bile su već ranije povezane s povećanim rizikom od tromboembolijskih događaja.

Preporučuje se mjerenje razine homocisteina u krvi prije početka liječenja i praćenje njenih promjena tijekom liječenja givosiranom. U bolesnika s povišenim razinama homocisteina može se razmotriti terapija za sniženje razine homocisteina.

Učinci na bubrežnu funkciju

Tijekom liječenja givosiranom zabilježena su povišenja serumskih razina kreatinina i smanjenja eGFR-a. U placebom kontroliranom ispitivanju medijan povišenja razine kreatinina iznosio je 6,5 µmol/l (0,07 mg/dl) u 3. mjesecu te se ono povuklo ili stabiliziralo do 6. mjeseca uz nastavak mjesечnog liječenja dozom od 2,5 mg/kg givosirana.

U nekih bolesnika koji su već imali bubrežnu bolest došlo je do pogoršanja oštećenja funkcije bubrega. U takvim je slučajevima obavezno pažljivo praćenje bubrežne funkcije tijekom liječenja.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kliničkom ispitivanju interakcija lijekova, givosiran je uzrokovao blago do umjereno smanjenje aktivnosti određenih enzima CYP450 u jetri te posljedično porast izloženosti tj. koncentracija u plazmi:

- CYP1A2: C_{max} kofeina povišen za 1,3 puta, a $AUC_{0-\infty}$ za 3,1 put
- CYP2D6: C_{max} dekstrometorfana povišen za 2,0 puta, a $AUC_{0-\infty}$ za 2,4 puta
- CYP2C19: C_{max} omeprazola povišen za 1,1 puta, a $AUC_{0-\infty}$ za 1,6 puta
- CYP3A4: C_{max} midazolama povišen za 1,2 puta, a $AUC_{0-\infty}$ 1,5 puta
- CYP2C9: bez učinka na izloženost losartanu

Tijekom liječenja Givlaarijem preporučuje se oprez pri primjeni lijekova koji su supstrati enzima CYP1A2 ili CYP2D6 jer on može pojačati ili produljiti terapijske učinke ili promijeniti profil nuspojava tih lijekova. Razmotrite smanjivanje doza supstrata enzima CYP1A2 ili CYP2D6 u skladu s odobrenim informacijama o lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni givosirana u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost u slučaju toksičnosti za majku (vidjeti dio 5.3). Primjena ovog lijeka tijekom trudnoće može se razmotriti uzimajući u obzir očekivanu korist za zdravlje žene i potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se givosiran u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se givosiran izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja Givlaarijem uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o djelovanju givosirana na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nije otkriven štetan utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Givlaari ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih givosiranom su reakcije na mjestu primjene (36 %), mučnina (32,4 %) i umor (22,5 %). Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su povišene transaminaze (0,9 %) i anafilaktička reakcija (0,9 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema preporučenim pojmovima iz pojmovnika MedDRA u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema učestalosti. U svakoj skupini učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Učestalost nuspojava izražena je u skladu sa sljedećim kategorijama:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	manje često
	preosjetljivost	često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	vrlo često
	pankreatitis	često
Poremećaji jetre i žuči	povišena transaminaza	vrlo često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ^a	vrlo često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	smanjena brzina glomerularne filtracije ^b	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene	vrlo često
	umor	vrlo često
Pretrage	povišena razina homocisteina u krvi ^c	često

^a Obuhvaća pruritus, ekcem, eritem, osip, pruritični osip, urtikariju.

^b Obuhvaća povišenje kreatinina u krvi, smanjenu brzinu glomerularne filtracije, kroničnu bubrežnu bolest (smanjen eGFR), oštećenje funkcije bubrega.

^c Uključuje abnormalne vrijednosti homocisteina u krvi, hiperhomocisteinemiju, povišen homocystein u krvi.

Opis odabralih nuspojava

Nalazi jetrene funkcije

U placebom kontroliranom ispitivanju u 7 (14,6 %) bolesnika liječenih givosiranom te jednog (2,2 %) bolesnika liječenog placebom došlo je do porasta alanin aminotransferaze (ALT) iznad 3 puta GGN. U 5 bolesnika liječenih givosiranom povišenja transaminaza povukla su se uz nastavak primanja iste doze od 2,5 mg/kg. Prema protokolu, jedan bolesnik (s varijegatnom porfirijom) čiji je ALT bio više od 8 puta iznad GGN-a trajno je prekinuo liječenje, a jedan bolesnik kojemu je ALT bio više od 5 puta veći od GGN-a privremeno je prekinuo liječenje te ga nastavio s dozom od 1,25 mg/kg. U oba su se bolesnika povišene razine ALT-a povukle.

Reakcije na mjestu primjene

U placebom kontroliranim i otvorenim kliničkim ispitivanjima reakcije na mjestu primjene prijavljene su u 36 % bolesnika te su općenito bile blage ili umjerene težine, većinom prolazne i riješene bez liječenja. Najčešće prijavljivani simptomi uključivali su eritem, bol i svrbež. Reakcije na mjestu primjene dogodile su se u 7,8 % primijenjenih injekcija te nisu dovele do prekida liječenja. Tri bolesnika (2,7 %) imala su jednokratne, prolazne reakcije povratka eritema na prethodnom mjestu primjene uz primjenu sljedeće doze.

Imunogenost

U placebom kontroliranim i otvorenim kliničkim ispitivanjima 1 od 111 bolesnika s AHP-om (0,9 %) razvio je antitijela na lijek tijekom liječenja givosiranom. Titri tih antitijela bili su niski i privremeni bez dokaza utjecaja na kliničku djelotvornost, sigurnost te farmakokinetički ili farmakodinamički profil lijeka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje eventualnih znakova i simptoma nuspojava u bolesnika te uvođenje odgovarajućeg simptomatskog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari, šifra ATK: A16AX16

Mehanizam djelovanja

Givosiran je dvolančana mala interferirajuća ribonukleinska kiselina (engl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA) koja izaziva degradaciju glasničke ribonukleinske kiseline (engl. *messenger ribonucleic acid*, mRNA) za sintezu sintetaze aminolevulinske kiseline 1 (*ALAS1*) u hepatocitima putem interferencije s RNA, što dovodi do smanjenja razine inducirane *ALAS1* mRNA u jetri prema normalnoj razini. To dovodi do smanjenja razina cirkulirajućih neurotoksičnih porfirinskih prethodnika, aminolevulinske kiseline (ALA) i porfobilinogena (PBG), ključnih uzročnika napadaja i drugih manifestacija AHP-a.

Farmakodinamički učinci

U placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s AHP-om koji su primali dozu givosirana od 2,5 mg/kg jedanput mjesečno (ENVISION), 14 dana nakon prve doze uočen je medijan smanjenja urinarnog ALA-a i PBG-a od 83,7 % odnosno 75,1 % u odnosu na početne vrijednosti. Maksimalna smanjenja razina ALA-a i PBG-a dosegnuta su oko 3. mjeseca uz medijan smanjenja u odnosu na početnu vrijednost od 93,8 % za ALA i 94,5 % za PBG te su održana uz ponavljane doze jedanput mjesečno.

Promatrani podaci i modeliranje pokazali su da su doze od 2,5 mg/kg givosirana jedanput mjesečno dovode do većeg smanjenja i manjih fluktuačija razina ALA-a u usporedbi s dozama manjima od 2,5 mg/kg ili doziranjem svaka 3 mjeseca.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost givosirana procijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multinacionalnom ispitivanju (ENVISION).

ENVISION

Ukupno su 94 bolesnika s AHP-om (89 bolesnika s akutnom intermitentnom porfirijom (AIP-om), 2 bolesnika s varijegatnom porfirijom (VP-om), 1 bolesnik s hereditarnom koproporfirijom (HCP-om) i 2 bolesnika u kojih nije utvrđena mutacija u genu povezanom s porfirijom) randomizirana u omjeru 1 : 1 kako bi primala supkutane injekcije givosirana u dozi od 2,5 mg/kg jednom mjesечно ili placebo tijekom šestomjesečnog razdoblja dvostruko slijepog ispitivanja. Među bolesnicima koji su randomizirani u skupinu koja je primala givosiran bilo je 46 bolesnika s AIP-om, 1 bolesnik s VP-om i 1 bolesnik s HCP-om. Kriteriji za uključivanje u ovo ispitivanje bila su najmanje 2 napada porfirije koja su zahtijevala hospitalizaciju, hitan liječnički posjet ili intravensku (i.v.) primjenu hemina kod kuće tijekom 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Primjena hemina tijekom ispitivanja bila je dopuštena za liječenje akutnih napada porfirije. Medijan dobi bolesnika u ispitivanju ENVISION bio je 37,5 godina (raspon od 19 do 65 godina); 89,4 % bolesnika bilo je ženskog spola, a njih 77,7 % bili su bijelci. Terapijske skupine bile su ujednačene prema anualiziranoj stopi napadaja porfirije u anamnezi (ukupni medijan početne stope od 8 napadaja godišnje), prethodnoj profilaksi heminom, primjeni opioidnih lijekova te mjerenu kroničnih simptoma između napadaja koje su prijavljivali bolesnici.

Glavna mjera djelotvornosti bila je anualizirana stopa napadaja (engl. *annualised attack rate*, AAR) kompozitnih napadaja porfirije tijekom razdoblja šestomjesečnog dvostruko slijepog ispitivanja, a sastojala se od tri komponente: napadaja koji su iziskivali hospitalizaciju, hitnog liječničkog posjeta ili i.v. primjene hemina kod kuće. Ta kompozitna mjera djelotvornosti procijenjena je kao primarna mjera ishoda u bolesnika s AIP-om, a kao sekundarna mjera ishoda u ukupnoj populaciji bolesnika s AHP-om. U usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, liječenje ovim lijekom dovelo je do značajnog smanjenja AAR-a kompozitnih napadaja porfirije od 74 % u bolesnika s AIP-om ([Tablica 2](#)). U bolesnika s AHP-om primjećeni su usporedivi rezultati, sa smanjenjem od 73 %. Konzistentni rezultati primjećeni su za svaku od 3 komponente mjere ishoda kompozitnih napadaja porfirije.

Rezultati primjećeni tijekom 6 mjeseci održali su se i do 12. mjeseca uz medijan AAR-a (Q1, Q3) od 0,0 (0,0; 3,5) u bolesnika koji su primali lijek bez prekida tijekom razdoblja otvorenog nastavka ispitivanja.

Givosiran je u bolesnika s AHP-om smanjio napadaje porfirije u usporedbi s placebom u svim unaprijed definiranim podskupinama, uključujući one definirane po dobi, spolu, rasi, regiji, početnom indeksu tjelesne mase, prethodnoj profilaktičkoj primjeni hemina, stopi napadaja u anamnezi, prethodnoj kroničnoj primjeni opioida u razdobljima bez napadaja te prisutnosti prethodnih kroničnih simptoma u razdobljima bez napadaja.

U bolesnika s AIP-om ispitane su dodatne mjere ishoda kliničke djelotvornosti te su sažete u [Tablica 2](#).

Tablica 2: Rezultati kliničke djelotvornosti u bolesnika s AIP-om tijekom šestomjesečnog razdoblja dvostruko slijepog ispitivanja ENVISION

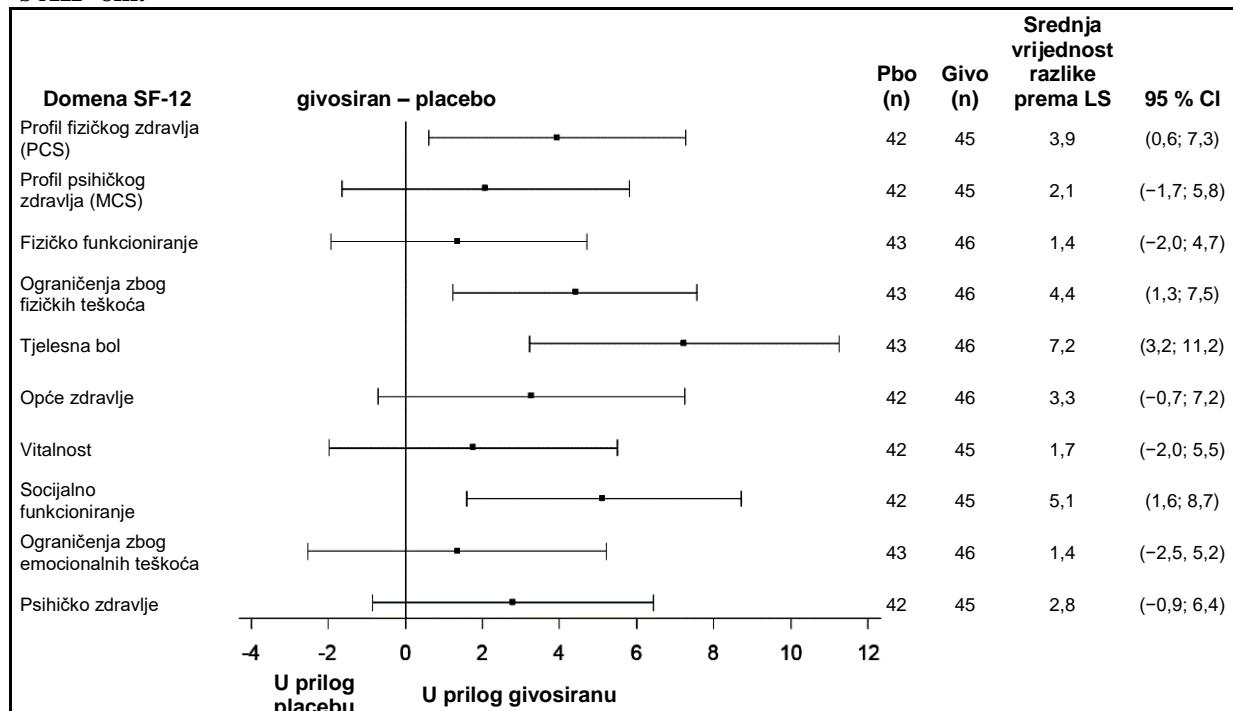
Mjera ishoda	Placebo (N = 43)	Givosiran (N = 46)
Anualizirana stopa kompozitnih napadaja porfirije^a		
srednja vrijednost AAR-a (95 % CI) ^b	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
omjer stopa (95 % CI) ^b (givosiran/placebo)		0,26 (0,16; 0,41)
p-vrijednost ^b		< 0,001
medijan AAR-a (Q1, Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
broj bolesnika s 0 napada (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Anualizirani dani primjene hemina		
srednja vrijednost (95 % CI) ^b	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
omjer (95 % CI) ^b (givosiran/placebo)		0,23 (0,11; 0,45)
p-vrijednost ^b		< 0,001
Rezultat procjene najjače dnevne боли^c		
početna vrijednost, medijan (Q1, Q3)	3,3 (1,9; 5,6)	2,2 (1,2; 4,5)
medijan razlike između liječenja (95 %) (givosiran/placebo)		-10,1 (-22,8; 0,9)
p-vrijednost		< 0,05
PCS iz SF-12^d		
početna vrijednost, srednja vrijednost (SD)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
promjena od početne vrijednosti u 6. mjesecu, srednja vrijednost prema LS (95 % CI)	1,4 (-1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
srednja vrijednost razlike prema LS (95 % CI) (givosiran/placebo)		3,9 (0,6; 7,3)
nominalna p-vrijednost		< 0,05

AAR, anualizirana stopa napadaja; AIP, akutna intermitentna porfirija; CI, interval pouzdanosti; Q1, 1. kvartil; Q3, 3. kvartil; LS, najmanji kvadrat (engl. *least square*); PCS, profil fizičkog zdravlja (engl. *physical component summary*); SF-12, kratki upitnik o zdravlju s 12 pitanja

- ^a Kompozitni napadaji porfirije uključuju tri komponente: napadaje za koje je potrebna hospitalizacija, hitne liječničke posjete ili i.v. primjenu hemina kod kuće.
- ^b Na temelju modela negativne binomne regresije. Omjer stopa < 1 predstavlja ishod koji ide u prilog givosiranu.
- ^c Bolesnici su davali dnevne samoprocjene najjače boli na temelju brojčane ocjenske ljestvice (engl. *numerical rating scale*, NRS) od 0 do 10. Niži rezultat označava manje simptoma. Medijan i CI za razliku između liječenja procijenjen je pomoću Hodges-Lehmannove metode; p-vrijednost temelji se na Wilcoxonovu testu sume rangova koji je proveden *post-hoc* nakon što su podaci pokazali značajnu devijaciju od normalne distribucije.
- ^d Viši rezultat označava poboljšanu kvalitetu života u pogledu zdravlja; analizirano uz pomoć mješovitog modela procjene učinka za ponovljena mjerjenja (engl. *Mixed effect Model Repeat Measurement*, MMRM). Statistička značajnost mjere ishoda nije formalno testirana; prijavljena je nominalna p-vrijednost.

Uz veće poboljšanje rezultata SF-12 PCS-a u odnosu na početni rezultat u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom u 6. mjesecu postojali su i dosljedni dokazi učinka u prilog ovom lijeku u domenama tjelesne boli, ograničenja zbog fizičkih teškoća i socijalnog funkcioniranja, ali ne i u domenama percepcije općeg zdravlja, fizičkog funkcioniranja, ograničenja zbog emocionalnih teškoća, vitalnosti i psihičkog zdravlja ([Slika 1](#)).

Slika 1: Promjena rezultata iz domena SF-12 od početka ispitivanja do 6. mjeseca u bolesnika s AIP-om.



AIP, akutna intermitentna porfirija; CI, interval pouzdanosti; Givo, givosiran; Pbo, placebo; LS, najmanji kvadrat; MCS, profil psihičkog zdravlja (engl. *mental component summary*); PCS, profil fizičkog zdravlja (engl. *physical component summary*); SF-12, kratki upitnik o zdravlju s 12 pitanja (2. verzija).

Prilikom općenite ocjene vlastitog stanja (upitnikom o općem dojmu bolesnika o promjeni; engl. *Patient Global Impression of Change*, PGIC) veći udio bolesnika s AIP-om liječenih givosiranom (61,1 %) nego placebom (20 %) ocijenilo je svoje ukupno stanje kao „osjetno mnogo bolje” ili „mnogo bolje” u odnosu na početak ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja ovog lijeka u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju AHP-a (vidjeti dio 4.2 i dio 5.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene givosiran se brzo apsorbira uz vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (t_{max}) od 0,5 do 2 sata. Pri dozi od 2,5 mg/kg jedanput mjesečno, vršne koncentracije givosirana (C_{max}) u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže i površina ispod krivulje od vremena davanja doze do 24 sata nakon davanja doze (AUC_{24}) bile su 321 ± 163 ng/ml odnosno 4130 ± 1780 ng·h/ml, a odgovarajuće vrijednosti za aktivni metabolit bile su $123 \pm 79,0$ ng/ml odnosno 1930 ± 1210 ng·h/ml.

Distribucija

Givosiran se više od 90 % veže za proteine plazme pri rasponu koncentracije uočenom u ljudi uz dozu od 2,5 mg/kg jedanput mjesečno. Populacijska procjena prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_d/F) givosirana i aktivnog metabolita bila je 10,4 l. Nakon supkutane primjene doze givosiran i njegov aktivni metabolit uglavnom se distribuiraju u jetru.

Biotransformacija

Givosiran metaboliziraju nukleaze na kraće oligonukleotide. Aktivni metabolit AS(N-1)3' givosiran (s istom potentnošću kao givosiran) bio je glavni metabolit u plazmi s izloženošću od 45 % (AUC₀₋₂₄) u odnosu na givosiran pri dozi od 2,5 mg/kg jedanput mjesечно. *In vitro* ispitivanja pokazuju da givosiran nije podložan metabolizmu putem enzima CYP450.

Eliminacija

Givosiran i njegov aktivni metabolit primarno se eliminiraju iz plazme putem metabolizma s procijenjenim terminalnim poluvijekom od približno 5 sati. Populacijska procjena za prividni klirens iz plazme bila je 36,6 l/h za givosiran i 23,4 l/h za AS(N-1)3' givosiran. Nakon supkutane primjene doze do 14 % odnosno 13 % primijenjene doze givosirana izlučilo se u urinu u obliku givosirana odnosno njegovog aktivnog metabolita tijekom 24 sata. Bubrežni klirens kretao se od 1,22 do 9,19 l/h za givosiran i 1,40 do 12,34 l/h za aktivni metabolit.

Linearost/nelinearnost

Givosiran i njegov aktivni metabolit pokazivali su linearnu farmakokinetiku u plazmi u rasponu doza od 0,35 do 2,5 mg/kg. Pri dozama višima od 2,5 mg/kg izloženost u plazmi povećavala se nešto više nego što bi bilo razmjerno dozi. Pri dugotrajnoj primjeni preporučene doze od 2,5 mg/kg jedanput mjesечно givosiran je pokazao vremenski neovisnu farmakokinetiku. Nakon ponavljanog doziranja jedanput mjesечно nije došlo do nakupljanja givosirana ni aktivnog metabolita u plazmi.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Koncentracije givosirana u plazmi ne odražavaju razmjere ni trajanje farmakodinamičke aktivnosti. Budući da je givosiran lijek usmјeren na jetru, koncentracije u plazmi brzo se snižavaju zbog unosa u jetru. Givosiran u jetri ima dug poluvijek, što dovodi do produljenja trajanja farmakodinamičkog učinka koji se održava tijekom mјesečnog intervala doziranja.

Posebne populacije

Stariji osobe

Nikakva ispitivanja nisu provedena u bolesnika u dobi > 65 godina. Dob nije bila značajna kovarijabla u farmakokineticici givosirana.

Spol i rasa

U kliničkim ispitivanjima nije bilo razlike u farmakokineticici i farmakodinamici givosirana prema spolu ili rasi.

Oštećenje funkcije jetre

Odrasli bolesnici s blagim oštećenjem funkcije jetre ($\text{bilirubin} \leq 1 \times \text{GGN}$ i $\text{AST} > 1 \times \text{GGN}$ ili pak $\text{bilirubin} > 1 \times \text{GGN}$ do $1,5 \times \text{GGN}$) imali su usporedivu izloženost givosiranu i njegovom aktivnom metabolitu u plazmi te sličnu farmakodinamiku (postotno smanjenje urinarnih ALA i PBG-a) kao bolesnici s normalnom jetrenom funkcijom. Nikakva ispitivanja nisu provedena u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Odrasli bolesnici s blagim oštećenjem funkcije bubrega ($e\text{GFR} \geq 60$ do $< 90 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$), umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($e\text{GFR} \geq 30$ do $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ($e\text{GFR} \geq 15$ do $< 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) imali su usporedivu izloženost givosiranu i njegovom aktivnom metabolitu u plazmi te sličnu farmakodinamiku (postotno smanjenje urinarnog ALA i PBG-a) kao i bolesnici s normalnom bubrežnom funkcijom ($e\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$). Nikakva ispitivanja nisu provedena u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti ni u bolesnika na dijalizi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Dostupni podaci upućuju na to da je značajna kovarijabla u farmakokineticu givosirana bila tjelesna težina, ali ne i dob. Pri dozi od 2,5 mg/kg u adolescenata u dobi od 12 godina i starijih očekuje se slična izloženost kao i u odraslih iste tjelesne težine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenima na štakorima i majmunima štakor je prepoznat kao najosjetljivija vrsta na učinke povezane s givosiranom, a jetra je prepoznata kao glavni ciljni organ toksičnih učinaka i u štakora i u majmuna. Uz dugotrajnu tjednu primjenu givosirana u štakora i majmuna u dozama kojima je postignuta izloženost 3,5 odnosno 26,3 puta veća u odnosu na izloženost u bolesnika koji su primali maksimalnu preporučenu dozu za ljude nisu bili povezani štetni učinci.

Genotoksičnost/kancerogenost

Givosiran nije pokazao genotoksični potencijal ni *in vitro* ni *in vivo*.

Ispitivanja kancerogenosti provedena su u Tg-rasH2 miševa i Sprague Dawley štakora. Procjena givosirana u 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti u Tg-rasH2 miševa nije pružila dokaz kancerogenosti pri razinama doze do 1500 mg/kg mjesečno. Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti u štakora rezultiralo je neoplastičnim učincima ograničenima na povećanu incidenciju hepatocelularnih adenoma u mužjaka pri dozi od 100 mg/kg mjesečno (42 puta većoj razini izloženosti u plazmi od one u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za čovjeka (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD), na temelju AUC-a). Povrh toga, opažene su proliferativne preneoplastične lezije u jetri ženki pri dozama od 50 mg/kg mjesečno (15 puta veće razine izloženosti u plazmi od one postignute u ljudi pri MRHD-u, na temelju AUC-a). Važnost ovog nalaza za planiranu ciljanu populaciju nije poznata.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja embrio-fetalnog razvoja provedena su tijekom organogeneze u štakora i kunića. Givosiran je pokazao značajnu toksičnost za majke u kunića (uključujući smanjenje srednje vrijednosti tjelesne težine majki) dovodeći do povećanog postimplantacijskog gubitka zbog povećane rane resorpcije te niske incidencije skeletnih varijacija. Ti se rezultati smatraju neizravnim učinkom, nastalim sekundarno zbog toksičnosti za majke. U štakora kojima je davana doza toksična za majke približno 9 puta veća od normalizirane maksimalne preporučene doze za ljude nisu primjećeni štetni učinci na razvoj.

U ispitivanju postnatalnog razvoja u štakora nije bilo utjecaja na rast i razvoj potomstva.

Nisu uočeni štetni učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora u kojih je primjenjivan givosiran.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
fosfatna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon otvaranja boćice lijek se mora upotrijebiti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena boćica s gumenim čepom s prevlakom od fluoropolimera i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem. Jedna boćica sadrži 1 ml otopine za injekciju.

Pakiranje sadrži jednu boćicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1428/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. ožujka 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVODAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objasnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primjeka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Givlaari 189 mg/ml otopina za injekciju
givosiran

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži količinu givosirannatrija koja odgovara 189 mg givosirana u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
natrijev hidroksid
fosfatna kiselina
voda za injekcije.

Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
189 mg/1 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldisstraat 150
1083 HP Amsterdam,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1428/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Givlaari

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Givlaari 189 mg/ml otopina za injekciju
givosiran
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

189 mg/1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Givlaari 189 mg/ml otopina za injekciju givosiran

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte kraj dijela 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, обратите se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestrzu. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Givlaari i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Givlaari
3. Kako se Givlaari daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Givlaari
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Givlaari i za što se koristi

Što je Givlaari

Givlaari sadrži djelatnu tvar givosiran.

Za što se Givlaari koristi

Givlaari se primjenjuje za liječenje akutne hepatičke porfirije u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih.

Što je akutna hepatička porfirija

Akutna hepatička porfirija rijetka je nasljedna bolest. Uzrokuje je oštećenje jednog od proteina koji proizvode molekulu zvanu hem u jetri. Budući da postoji problem s jednim od proteina potrebnih za proizvodnju hema, nakupljaju se tvari od kojih se hem proizvodi, a to su aminolevulinska kiselina (ALA) i porfobilinogen (PBG). ALA i PBG u prevelikim količinama mogu oštetiti živce i izazvati ozbiljne napadaje boli, mučnine, mišićne slabosti i promjena u psihičkom funkciranju. Neke osobe s akutnom hepatičkom porfirijom mogu imati simptome kao što su bol i mučnina i između napadaja. Dugoročne komplikacije koje se mogu vidjeti u osoba s akutnom hepatičkom porfirijom uključuju visoki krvni tlak, kroničnu bubrežnu bolest i bolest jetre.

Kako Givlaari djeluje

Ovaj lijek djeluje tako što smanjuje količinu enzima zvanog ALAS1 koji kontrolira količinu ALA-a i PBG-a koji se proizvode u jetri. Kada se smanji količina ALAS1, jetra proizvodi manje ALA-a i PBG-a. To može pomoći u smanjenju učinaka ove bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Givlaari

Ne smijete primati Givlaari

- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju na givosiran ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite ovaj lijek.

Teška alergijska reakcija

- Ako primijetite bilo kakve znakove teške alergijske reakcije, smjesta se obratite liječniku ili medicinskoj sestri. Ti su znakovi navedeni u odlomku „Ozbiljne nuspojave” u dijelu 4.
- Ako Vam se javi teška alergijska reakcija, liječnik ili medicinska sestra odmah će prestati s primjenom lijeka, a možda ćete morati i uzimati druge lijekove za kontrolu simptoma.

Problemi s jetrom

Primjena ovog lijeka može Vam utjecati na jetru. Prije početka liječenja Givlaarium te povremeno tijekom liječenja trebat ćete napraviti krvne pretrage za provjeru funkcije jetre. Ako pretrage pokažu odstupanja u rezultatima, liječnik ili medicinska sestra odlučit će o tome treba li privremeno prekinuti ili trajno obustaviti liječenje. U nekih bolesnika liječenih ovim lijekom primijećena su odstupanja u rezultatima, uglavnom između 3 i 5 mjeseci od početka liječenja.

Problemi s bubrežima

Primjena ovog lijeka može Vam utjecati na bubrege, osobito ako su Vam već prije dijagnosticirani problemi s bubrežima. Za vrijeme primanja ovog lijeka, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega, osobito ako već imate bubrežne probleme.

Pretrage za određivanje razine homocisteina

Za vrijeme primanja ovog lijeka, krvne pretrage mogu pokazati povišenje homocisteina, vrste aminokiseline, u usporedbi s razinom homocisteina koju ste imali prije početka liječenja. Liječnik će Vam provjeriti razinu homocisteina u krvi prije i tijekom liječenja. Ako su Vam razine homocisteina povišene, liječnik Vam može dati terapiju za snižavanje razine homocisteina.

Djeca

Ovaj se lijek ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina jer nema iskustva s primjenom ovog lijeka u toj dobroj skupini.

Drugi lijekovi i Givlaari

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako uzimate određene lijekove, ovaj lijek može produljiti ili pojačati njihove učinke ili pak promijeniti njihove nuspojave.

Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama upućuju na to da ovaj lijek može dospjeti u majčino mlijeko. Ako dojite, prije primanja ovog lijeka zatražite savjet liječnika. Liječnik će Vam pomoći donijeti odluku treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Givlaari uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da ovaj lijek utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Givlaari sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se Givlaari daje

Koliko se Givlaarija daje

Liječnik će izračunati količinu lijeka koju Vam treba dati. Količina ovisi o Vašoj tjelesnoj težini.

- Preporučena je doza 2,5 miligramma za svaki kilogram tjelesne težine.
- Lijek će vam se davati jedanput mjesečno (svaka 4 tjedna).
- Ako krvne pretrage pokažu probleme s jetrom, liječnik može privremeno prekinuti ili trajno obustaviti liječenje Givlaarium. Liječnik može razmotriti nastavak liječenja manjom dozom.

Kako se Givlaari daje

Ovaj će Vam lijek jednom mjesečno davati liječnik ili medicinska sestra. Daje se injekcijom pod kožu (potkožno) u predio trbuha (abdomena) ili, u nekim slučajevima, u nadlakticu ili bedro. Mjesto davanja injekcije se mijenja. Ako je doza veća od 1 ml, potrebno je iskoristiti više od jedne bočice te dati više od jedne potkožne injekcije.

Ako primite previše Givlaaria

U malo vjerojatnom slučaju da Vam daju previše lijeka (predoziranje) liječnik ili medicinska sestra provjerit će imate li nuspojave.

Ako propustite dozu Givlaaria

Ako propustite zakazani termin za injekciju obratite se liječniku ili medicinskoj sestri što je prije moguće.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Teške alergijske reakcije (manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova teške alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije), smjesta se obratite liječniku ili medicinskoj sestri jer će se injekcija morati prekinuti te ćete možda morati uzeti druge lijekove za ublažavanje reakcije:

- oticanje – uglavnom usana, jezika ili grla, što otežava gutanje ili disanje

- problemi s disanjem ili zviždanje u plućima
- omaglica ili nesvjestica
- osip, koprivnjača
- svrbež

Ostale nuspojave

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- mučnina
- crvenilo, bol, svrbež ili oticanje na mjestu primjene (reakcija na mjestu primjene)
- osipi na koži, uključujući crvenu suhu kožu koja svrbi, ekcem ili koprivnjaču
- osjećaj umora
- povišene razine transaminaza, tj. jetrenih enzima u krvnim pretragama (znak moguće upale jetre)
- povišene razine kreatinina, tvari koju iz tijela uklanjuju bubrezi, ili smanjenje brzine glomerularne filtracije u krvnim pretragama (znak mogućih problema s bubrežima)

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- vrsta alergijske reakcije (preosjetljivost) sa simptomima kao što su koprivnjača, osip, oticanje očiju, usta ili lica, otežano disanje, svrbež
- upala gušterače (pankreatitis)
- povišena razina homocisteina (vrsta aminokiseline) na krvnim pretragama.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Givlaari

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Nakon otvaranja bočice lijek se mora upotrijebiti odmah.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Liječnik ili medicinska sestra bacit će sve lijekove koji se više ne upotrebljavaju. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Givlaari sadrži

- Djelatna tvar je givosiran.
- Jedan ml sadrži količinu givosirannatrija koja odgovara 189 mg givosirana.

- Drugi sastojci su natrijev hidroksid, fosfatna kiselina i voda za injekcije.

Kako Givlaari izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek je bistra, bezbojna do žuta otopina za injekciju.

Svako pakiranje sadrži jednu bočicu s 1 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Tel: +357 22765715

medinfo@genesispharmagroup.com

Česká republika

Alnylam Czech s.r.o.

Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)

medinfo@alnylam.com

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.

Tel: 08002820025 (+31 203697861)

medinfo@alnylam.com

Danmark

Alnylam Sweden AB

Tlf: 433 105 15 (+45 787 453 01)

medinfo@alnylam.com

Norge

Alnylam Sweden AB

Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)

medinfo@alnylam.com

Deutschland

Alnylam Germany GmbH

Tel: 08002569526 (+49 8920190112)

medinfo@alnylam.com

Österreich

Alnylam Austria GmbH

Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)

medinfo@alnylam.com

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε

Τηλ: +30 210 87 71 500

medinfo@genesispharmagroup.com

Portugal

Alnylam Portugal

Tel: 707201512 (+351 707502642)

medinfo@alnylam.com

España

Alnylam Pharmaceuticals Spain SL

Tel: 900810212 (+34 910603753)

medinfo@alnylam.com

România

Genesis Biopharma Romania SRL

Tel: +40 21 403 4074

medinfo@genesispharmagroup.com

France

Alnylam France SAS
Tél: 0805542656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5813 652
medinfo@genesispharmagroup.com

Ireland

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

Italia

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

Kóπρος

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

Slovenija

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5813 652
medinfo@genesispharmagroup.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

United Kingdom (Northern Ireland)

Alnylam UK Ltd.
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)
medinfo@alnylam.com

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország,

Polska, Slovenská republika
Alnylam Netherlands B.V.
Tel/Sími: +31 20 369 7861
medinfo@alnylam.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu

Samo za supkutatu primjenu.

- Pripremite materijale koji nisu u pakiranju, a potrebni su za primjenu lijeka, što uključuje sterilnu štrcaljku (od 1 ml ili 3 ml), iglu promjera 21 G ili deblju, iglu promjera 25 G ili 27 G te spremnik za oštре predmete.
- Potreban volumen Givlaarija izračunajte na temelju preporučene doze prema težini. Ako je doza veća od 1 ml, potrebno je iskoristiti više od jedne boćice te dati više od jedne supkutane injekcije. Najveći volumen prihvatljiv za primjenu u jednoj injekciji 1,5 ml.
- Da biste izvukli Givlaari, boćicu držite uspravno ili pod malim kutom, a ravni kraj igle obavezno usmjerite prema dolje.
- Izvucite potreban volumen pomoću igle promjera 21 G ili deblje.
- Doze za koje su potrebni volumeni veći od 1,5 ml ravnomjerno razdijelite u više štrcaljki tako da svaka injekcija sadrži približno isti volumen.
- Iglu i štrcaljku okrenite ravno gore pa kvrcnite štrcaljku da biste sve mjehuriće istisnuli na vrh. Kada mjehurići isplivaju na vrh, lagano pogurajte klip da biste mjehuriće istisnuli iz štrcaljke. Provjerite imate li i dalje dovoljnu količinu lijeka u štrcaljki.

- Kada pripremite dozu u štrcaljki za primjenu, iglu promjera 21 G ili deblju zamijenite iglom promjera 25 G ili 27 G.
- Napomena: ovaj lijek nemojte gurati u iglu širine 25 G ili 27 G.
- Injekciju se može dati u abdomen ili, po potrebi, u stražnju ili bočnu stranu nadlaktice ili bedro. Razmotrite promjene mjesta primjene. Lijek nemojte davati na mjestu ožiljka ili u područja koja su crvena, upaljena ili otečena.
- Napomena: kada se supkutana injekcija primjenjuje u abdomen, treba izbjegavati primjenu u krugu od 5,0 cm oko pupka.
- Područje u koje namjeravate injicirati lijek očistite vatom natopljenom alkoholom i pričekajte da se sasvim osuši.
- Obavezno primijenite pravilnu tehniku davanja injekcije. Lijek nemojte injicirati u venu ili mišić.
- Uštipnite i odignite kožu na odabranom mjestu primjene. Zabodite iglu pod pravim kutom (90 stupnjeva) da biste injekciju dali neposredno ispod kože. U bolesnika koji imaju malo potkožnog tkiva ili ako je igla dulja od 2,5 cm, iglu treba zabosti pod kutom od 45 stupnjeva.
- Dok probijate kožu, nemojte pritisnati klip. Kada igla prođe kroz kožu, pustite odignutu kožu pa polako i ujednačeno primijenite dozu. Nakon primjene ovog lijeka, pričekajte najmanje 5 sekundi prije nego što izvučete iglu iz kože. Po potrebi lagano pritisnite gazu ili vatu na mjesto injekcije. Nemojte vraćati poklopac na iglu.
- Napomena: da biste prevenirali oštećenje tkiva, hematome i modrice, nakon zabadanja igle nemojte aspirirati.
- Ako je za jednu dozu Givlaarija potrebno više injekcija, mjesta primjene moraju biti razmaknuta najmanje 2 cm.
- Boćicu upotrijebite samo jedanput. Nakon injiciranja doze, sav neiskorišteni lijek u boćici zbrinite u skladu s nacionalnim propisima.
- Štrcaljke, igle za prijenos i igle za injiciranje upotrebljavajte samo jedanput. Sve iskorištene štrcaljke i igle zbrinite u skladu s nacionalnim propisima.