

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Givlaari 189 mg/ml oldatos injekció.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

189 mg givosziránnak megfelelő givoszirán-nátriumot tartalmaz milliliterenként.

189 mg givosziránt tartalmaz injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyagok

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen vagy sárgás oldat (pH: körülbelül 7,0; ozmolalitás: 275–295 mOsm/kg).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Givlaari az akut hepaticus porphyria (AHP) kezelésére szolgál 12 éves vagy idősebb gyermekek, serdülők és felnőttek számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a porphyria kezelésében jártas egészségügyi szakember felügyelete mellett kell elkezdni.

Adagolás

A Givlaari javasolt dózisa 2,5 mg/ttkg havonta egyszer, subcutan injekció formájában. A dózist az aktuális testtömeg alapján kell meghatározni.

A beadandó dózist (mg-ban) és térfogatot (ml-ben) az alábbiak szerint kell kiszámítani:

A beteg testtömege (ttkg) \times dózis (2,5 mg/ttkg) = a gyógyszer teljes beadandó mennyisége (mg).
A teljes mennyiség (mg) elosztva az injekciós üveg koncentrációjával (189 mg/ml) = a gyógyszer teljes befecskendezendő térfogata (ml).

Kihagyott dózis

Egy dózis kihagyása esetén a gyógyszert a lehető leghamarabb be kell adni. A kezelést a kihagyott dózis beadását követően havi időközökkel kell folytatni.

Dózismódosítás mellékhatás esetén

Az olyan betegeknél, akiknél klinikailag jelentős transzaminázszint-emelkedés jelentkezik, ami miatt a kezelést meg kell szakítani, megfontolható a kezelés folytatása havonta egyszer 1,25 mg/ttkg dózissal, amennyiben későbbiekben a transzaminázszint javulást mutat (lásd 4.4 és 4.8. pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A > 65 éves betegek körében nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (a bilirubin $\leq 1 \times$ a normálérték felső határa [ULN], és a glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT; angolszász nyelvterületen aszpartát-aminotranszferáz, ASAT] $> 1 \times$ ULN, vagy a bilirubin $> 1 \times$ ULN és $1,5 \times$ ULN között van). A Givlaari-t nem vizsgálták közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodás esetén (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodás esetén (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] $\geq 15 - < 90$ ml/perc/1,73 m²). A Givlaari-t nem vizsgálták végstádiumú vesebetegeknél és dializált betegeknél (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A 12 éves és idősebb, de a 18. életévüket még be nem töltött betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont). A Givlaari biztonságosságát és hatásosságát 12 évnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag subcutan alkalmazásra.

Ez a gyógyszer beadásra kész oldat formájában, egyszer használatos injekciós üvegben kerül forgalomba.

- A Givlaari szükséges térfogatát a javasolt testtömeg alapú dózis szerint kell kiszámítani.
- Az egyetlen injekcióban beadható maximális megengedett térfogat 1,5 ml. 1 ml-nél nagyobb dózis esetében egynél több injekciós üveg lesz szükség.
- Az 1,5 ml-nél nagyobb mennyiséget igénylő dózisokat több injekcióban kell beadni (az összesített havi dózis egyenlően elosztva a fecskendőkben, minden egyes injekció térfogata körülbelül ugyanannyi legyen) az injekció beadásának helyén az injektált volumen miatt potenciálisan kialakuló kellemetlen érzés elkerülése érdekében.
- Ezt a gyógyszert subcutan injekció formájában kell beadni a hasba; alternatív injektálási hely lehet még a comb vagy a felkar.
- Az egymást követő injekciók vagy dózisok között javasolt a beadási helyek váltogatása.
- A gyógyszert tilos hegszövetbe, illetve kipirosodott, gyulladt vagy duzzadt bőrterületre injektálni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység (pl. anaphylaxia).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az AHP valamely – AIP-n (akut intermittáló porphyria) kívüli – altípusában szenvedő betegek

Az AHP nem AIP-altípusában szenvedő betegek (örökletes coproporphyrinuria [HCP], kevert porphyria [variegate porphyria, VP] és ALA-dehidratáz-hiányos porphyria [ADP]) esetében csak korlátozott (lásd 5.1 pont) mennyiségű adat áll rendelkezésre a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozóan. Ezen ritka AHP-altípusok esetében ezt figyelembe kell venni az egyedi előny-kockázat értékelés során.

Anaphylaxiás reakció

A klinikai vizsgálatokban egy betegnél fordult elő anaphylaxia, akinek a kórtörténetében allergiás asztma és atopia szerepelt (lásd 4.8 pont). Az anaphylaxia jeleit és tüneteit monitorozni kell. Anafilaxia kialakulása esetén azonnal abba kell hagyni a gyógyszer használatát, és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni.

A transzaminázszint emelkedése

A transzaminázszint emelkedését figyelték meg a givoszirán-nal kezelt betegeknél. A transzaminázszint-emelkedés elsősorban a kezelés megkezdése után 3–5 hónappal fordult elő (lásd 4.8 pont).

Májfunkciós próbákat kell végezni a kezelés megkezdése előtt, amelyeket havonta meg kell ismételni a kezelés első 6 hónapjában, utána pedig akkor, ha az klinikailag indokolt. A transzaminázszint klinikailag jelentős emelkedése esetén meg kell fontolni a kezelés szüneteltetését vagy abbahagyását. A transzaminázszintek javulása esetén a kezelés folytatása 1,25 mg/ttkg dózisban megfontolható a szüneteltetés után (lásd 4.2 pont). Csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a kisebb dózis hatásosságáról és biztonságosságáról, főleg olyan betegeknél, akiknél előzőleg transzaminázszint-emelkedést tapasztaltak. Nincs adat a transzaminázszint emelkedésére vonatkozóan abban az esetben, ha a kezelés szüneteltetése után az újraindított 1,25 mg/ttkg-os dózist lépésenként 2,5 mg/ttkg-os dózissal emelik (lásd 4.8 pont).

A vér homociszteinszintjének emelkedése

Az AHP-ben, vitaminhiányban vagy krónikus vesebetegségben szenvedő betegek homociszteinszintje emelkedett lehet. A vér homociszteinszintjének emelkedését figyelték meg a givoszirán-kezelés során a kezelés megkezdése előttihez képest (lásd 4.8 pont). A vérben megfigyelhető homociszteinszint-emelkedés klinikai jelentősége nem ismert. A homociszteinszint-emelkedést azonban korábban összefüggésbe hozták a thromboemboliás események fokozott kockázatával.

Javasolt a vér homociszteinszintjének mérése a kezelés megkezdése előtt, valamint a változások monitorozása a givoszirán-kezelés során. Emelkedett homociszteinszinteket mutató betegek esetén a homociszteinszintet csökkentő terápia megfontolható.

Vesefunkcióra kifejtett hatás

A szérumkreatinin-szint emelkedéséről és az eGFR csökkenéséről számoltak be givoszirán-kezelés során. Egy placebokontrollos vizsgálatban a kreatininszint medián emelkedése 3. hónapra: 6,5 mikromol/l (0,07 mg/dl), amely a 2,5 mg/ttkg-os givoszirán-dózissal végzett folyamatos havi kezelés mellett megszűnt vagy stabilizálódott a 6. hónapra.

A vesekárosodás progresszióját figyelték meg azoknál, akiknél már a kezelés megkezdése előtt is fennállt vesebetegség. Ilyen esetekben a vesefunkció gondos monitorozása szükséges a kezelés során.

Segédanyagok

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy klinikai gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás vizsgálatban a givoszirán enyhe-közepes mértékben csökkentette a máj egyes CYP450 enzimeinek aktivitását, ezzel növelve a plazmaexpozíciót:

- CYP1A2: 1,3-szeres emelkedés a koffein C_{max} -értékében, és 3,1-szeres emelkedés az $AUC_{0-\infty}$ értékében.
- CYP2D6: 2,0-szeres emelkedés a dextrometorfán C_{max} -értékében, és 2,4-szeres emelkedés az $AUC_{0-\infty}$ értékében.
- CYP2C19: 1,1-szeres emelkedés az omeprazol C_{max} -értékében, és 1,6-szeres emelkedés az $AUC_{0-\infty}$ értékében.
- CYP3A4: 1,2-szeres emelkedés a midazolam C_{max} -értékében, és 1,5-szeres emelkedés az $AUC_{0-\infty}$ értékében.
- CYP2C9: nem volt hatással a lozartán-expozícióra.

Óvatosság javasolt olyan gyógyszerek alkalmazása esetén a Givlaari-val végzett kezelés közben, amelyek a CYP1A2 vagy CYP2D6 szubsztrátjai, mivel ez a gyógyszer fokozhatja vagy meghosszabbíthatja a terápiás hatásukat, vagy módosíthatja a mellékhatásprofiljukat. Megfontolandó a CYP1A2- vagy CYP2D6-szubsztrátok dózisének a hatályos kísérőiratoknak megfelelő csökkentése.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A givoszirán terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy korlátozottan áll rendelkezésre adat. Az állatkísérletek reprodukzív toxicitást mutattak anyai toxicitás esetén (lásd 5.3 pont). A jelen gyógyszer terhesség alatti alkalmazásához mérlegelni kell a terápia előnyét az anya szempontjából és a potenciális toxicitást a magzat szempontjából.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a givoszirán kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Nem zárhatók ki az újszülötteket/csecsemőket érintő kockázatok. Az állatokkal kapcsolatban rendelkezésre álló farmakodinámiás/toxikológiai adatok kimutatták, hogy a givoszirán kiválasztódik a tejbe (lásd 5.3 pont). A Givlaari alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől, figyelembevéve a szoptatás előnyét a gyermek, nézve, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a givoszirán humán termékenységre kifejtett hatásáról. Az állatkísérletek során nem mutattak ki a hímek vagy nőtények termékenységére kifejtett hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Givlaari nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

A givosziránnal kezelt betegeknél leggyakrabban előforduló mellékhatások az injekció helyén kialakuló reakciók (36%), a hányinger (32,4%) és a kimerültség (22,5%). A kezelés megszakítását szükségessé tevő mellékhatások az emelkedett transzaminázszint (0,9%) és az anaphylaxiás reakció (0,9%) voltak.

Mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri (SOC) gyakorisági táblázatban használatos MedDRA kifejezésekkel vannak megadva. A mellékhatások az egyes gyakorisági csoportokon belül csökkenő súlyossági sorrendben szerepelnek. A mellékhatások gyakorisága az alábbi kategóriákba sorolható:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxiás reakció	Nem gyakori
	Túlérzékenység	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Nagyon gyakori
	Pancreatitis	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Transzaminázszint-emelkedés	Nagyon gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés ^a	Nagyon gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Csökkent glomerulusfiltrációs ráta ^b	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori
	Fáradtságérzés	Nagyon gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	A vér homociszteinszintjének emelkedése ^c	Gyakori

^a Beletartozik a viszketés, ekcéma, eritéma, kiütés, viszketéssel kísért kiütés, csalánkiütés.

^b Beletartozik a vér emelkedett kreatininszintje, a csökkent glomerulusfiltrációs ráta, a krónikus vesebetegség (csökkent eGFR) és a vesekárosodás.

^c Beletartozik az abnormális vér homociszteinszintje, a hyperhomocysteinaemia, a vér homociszteinszintjének emelkedése.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Májfunkciós próbák

Egy placebokontrollos vizsgálatban 7 (14,6%) givosziránnal kezelt betegnél és egy (2,2%) placebóval kezelt betegnél emelkedett meg a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [angolszász nyelvterületen alanin-aminotranszferáz, ALAT]) szintje több mint az ULN 3-szorosára. A givosziránnal kezelt betegek közül 5-nél magától megszűnt a transzaminázszint-emelkedés a 2,5 mg/ttkg-os folytatólagos dozírozás mellett. A protokoll szerint, egy betegnél (kevert porphyriával, VP), akinél a GPT-szint az ULN több mint 8-szorosára emelkedett, megszakították a kezelést; egy betegnél, akinél a GPT-szint az ULN több mint 5-szörösére emelkedett, szüneteltették a kezelést, majd folytatták a kezelést 1,25 mg/ttkg dózissal. A GPT-szint-emelkedés mindkét betegnél megszűnt.

Az injekció helyén fellépő reakciók

A placebokontrollos, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatokban a betegek 36%-ánál számoltak be az injekció helyén fellépő reakciókról, és ezek általában enyhék vagy közepesen súlyosak és többnyire átmenetiek voltak, és kezelés nélkül elmúltak. A leggyakoribb tünet az erythema, a fájdalom és a viszketés volt. Az injekció helyén fellépő reakciók a beadott injekciók 7,8%-ánál fordultak elő, és nem

tették szükségessé a kezelés megszakítását. Három betegnél (2,7%) egyszeres, átmeneti „recall” eritémás reakció alakult ki egy korábbi injektálási helyen egy későbbi dózis beadásakor.

Immunogenitás

A placebokontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálatokban 111 AHP-s betegből 1-nél (0,9%) alakultak ki a kezeléssel összefüggő gyógyszer elleni antitestek (anti-drug antibodies, ADA) a givoszirán-nal végzett kezelés során. Az ADA-titerek alacsonyak és átmenetiek voltak, és nem volt a gyógyszer klinikai hatékonyságára, biztonságosságára, farmakokinetikájára vagy farmakodinámiás profiljára kifejtett hatásra utaló bizonyíték.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a [hatóság részére az V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem számoltak be túlادagolási esetről. Túlادagolás esetén javasolt a beteg monitorozása a mellékhatások jeleinek és tüneteinek tekintetében, és ilyen esetben megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A tápcsatorna és az anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC kód: A16AX16.

Hatásmechanizmus

A givoszirán egy kétszálú rövid interferáló ribonukleinsav (siRNS), amely az aminolevulinsav-szintáz 1 (ALAS1) messenger ribonukleinsav (mRNS) lebomlását okozza a májsejtekben RNS-interferencia révén, aminek eredményeképpen a normál szint felé csökken az indukált máj ALAS1 mRNS-szintje. Emiatt csökken az aminolevulinsav (ALA) és a porfobilinogén (PBG) nevű neurotoxikus intermedierek szintje a keringésben; ez a két anyag a fő okozója a rohamoknak és az AHP egyéb tüneteinek.

Farmakodinámiás hatások

Egy placebokontrollos vizsgálatban, amelyben az AHP-s betegek havonta 2,5 mg/ttkg givoszirán-t kaptak (ENVISION), a vizeletben levő ALA medián csökkenése 83,7%, a PBG medián csökkenése pedig 75,1% volt a kiinduláshoz képest, 14 nappal az első dózis után. Az ALA- és PBG-szint maximális csökkenését kb. 3 hónap után érték el, a medián csökkenés a kiinduláshoz képest 93,8% volt az ALA, és 94,5% volt a PBG esetében, és a havi egyszeri dózissal fenntartották ezt a szintet.

A megfigyelt adatok és a modellezés kimutatta, hogy a havonta egyszer 2,5 mgtt/kg-os givoszirán dózis nagyobb mértékű csökkenést és kisebb ingadozást okozott az ALA-szintben a 2,5 mg/ttkg-nál kisebb dózisokhoz, illetve a 3 havonta egyszer történő alkalmazáshoz képest.

Klinikai hatásosság

A givoszirán hatásosságát randomizált, kettős vak, placebokontrollos, nemzetközi vizsgálatban (ENVISION) értékelték.

ENVISION

Összesen 94 AHP-s beteget (89 beteg akut intermittáló porphyriával (AIP-vel), 2 beteg kevert porphyriával (VP-vel), 1 beteg hereditár coproporphyriával (HCP-vel), és 2 beteg a porphyriához köthető gén beazonosított mutációja nélkül) randomizáltak 1:1 arányban a havonta egyszer, subcutan 2,5 mg/ttkg givosziránt vagy placebót kapók csoportjába a 6 hónapos kettős vak időszakra. A givoszirán csoportjába randomizált betegek között volt 46 fő AIP-s beteg, 1 fő VP-s beteg, és 1 fő HCP-s beteg. Ebben a vizsgálatban a beválasztási feltételek közé tartozott a legalább 2 db, kórházi kezelést, sürgős orvosi kiszállást vagy intravénás (iv.) hemin otthoni alkalmazását igénylő porphyriás roham a vizsgálatba való belépést megelőző 6 hónapban. A hemin használata megengedett volt a vizsgálat alatt az akut porphyriás rohamok kezelésére. Az ENVISION vizsgálatban részt vevő betegek medián életkora 37,5 év volt (19–65 év között); a betegek 89,4%-a volt nő, és 77,7%-a volt fehér bőrű. A kezelési karok kiegyensúlyozottak voltak a kórtörténetben feljegyzett porphyriás rohamok éves száma (összesített medián kiindulási érték: évente 8), a korábbi hemin-profilaxis, az opioid gyógyszerek használata, valamint a rohamok közötti krónikus tünetek beteg által jelentett mértéke tekintetében.

A fő hatásossági mutató a porphyriás rohamok éves szintre vetített száma (annualised attack rate, AAR) volt a 6 hónapos kettős vak időszak alatt, a roham háromféle eseményt jelenthetett (kompozit végpont): kórházi kezelést, sürgős orvosi kiszállást vagy iv. hemin otthoni alkalmazásának szükségességét. Ezt a kompozit hatásossági mutatót értékelték elsődleges végpontként az AIP-s betegekénél, illetve másodlagos végpontként pedig az AHP-s betegek teljes populációjában. A vizsgált gyógyszerrel végzett kezelés szignifikáns csökkenést eredményezett a kompozit porphyriás rohamok AAR-értékében az AIP-s betegek 74%-ánál, a placebohoz képest (2. táblázat). Az AHP-s betegek körében hasonló eredményt értek el 73%-os csökkenéssel. Konzisztens eredményeket figyeltek meg mind a az porphyriás rohamok összetett végpontjának mindhárom összetevőjénél.

A 6 hónap alatt megfigyelt eredmények 12 hónapig fennmaradtak, a medián AAR (Q1, Q3) 0,0 (0,0; 3,5) volt a gyógyszert a nyílt elrendezésű kiterjesztéses időszakban folytatólagosan alkalmazó betegek körében.

A givoszirán csökkentette a porphyriás rohamok számát a placebohoz képest az AHP-s betegek körében, mindegyik előre meghatározott alcsoportban, beleértve az életkort, a nemet, a rasszt, a régiót, a kiindulási testtömegindexet, a hemin korábbi profilaktikus alkalmazását, a kórtörténetben szereplő rohamokat, a korábbi krónikus opioidhasználatot, amikor nem volt roham, és a krónikus tünetek korábbi meglétét, amikor nem volt roham.

Az AIP-s betegek körében további klinikai hatásossági végpontokat is vizsgáltak, amelyeket a 2. táblázat foglal össze.

2. táblázat: Klinikai hatásossági eredmények az AIP-s betegek körében az ENVISION vizsgálat 6 hónapos kettős vak időszaka alatt

Végpont	Placebo (n = 43)	Givoszirán (n = 46)
A porphyriás rohamok éves száma (kompozit végpont)^a		
Átlag AAR (95%-os CI) ^b	12,5 (9,4, 16,8)	3,2 (2,3, 4,6)
Arányszám (95%-os CI) ^b (givoszirán/placebo)	0,26 (0,16, 0,41)	
p-érték ^b	< 0,001	
Medián AAR, (Q1, Q3)	10,7 (2,2, 26,1)	1,0 (0,0, 6,2)
0 rohamos betegek száma (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
A heminhasználat napjainak száma egy évre vetítve		
Átlag (95%-os CI) ^b	29,7 (18,4, 47,9)	6,8 (4,2, 10,9)
Arány (95%-os CI) ^b (givoszirán/placebo)	0,23 (0,11, 0,45)	
P-érték ^b	< 0,001	
Napi legrosszabb fájdalom pontszám^c		
Kiindulás, medián (Q1, Q3)	3,3 (1,9, 5,6)	2,2 (1,2, 4,5)
Kezelési különbség mediánja (95%) (givoszirán-placebo)	-10,1 (-22,8, 0,9)	
p-érték	< 0,05	
PCS az SF-12 esetében^d		
Kiindulás, átlag (szórás)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Változás a kiinduláshoz képest a 6. hónapra, LS átlag (95%-os CI)	1,4 (-1,0, 3,9)	5,4 (3,0, 7,7)
LS átlagos különbsége (95%-os CI) (givoszirán-placebo)	3,9 (0,6, 7,3)	
Névleges p-érték	< 0,05	

AAR: rohamok egy évre vetített száma; AIP: akut intermittáló porphyria; CI: konfidenciaintervallum; Q1: 1. kvartilis; Q3: 3. kvartilis; LS: legkisebb négyzet; PCS: fizikális komponensek összegzése; SF-12: 12 pontos rövid egészségfelmérés.

^a A porphyriás rohamok kompozit végpontjának három összetevője van: kórházi kezelést, sürgős orvosi kiszállást vagy iv. hemin otthoni alkalmazását igénylő rohamok.

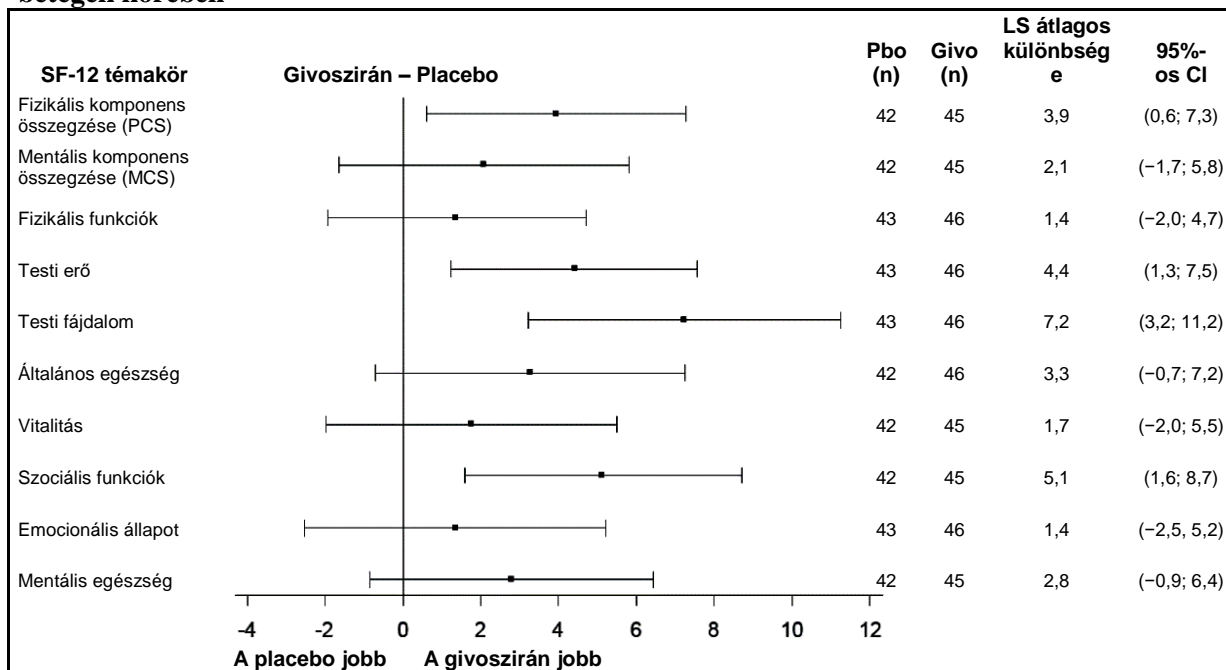
^b Negatív binomiális regressziós modell alapján. $A < 1$ értékű arányszám esetén a kimenetel jobb a givoszirán javára.

^c A betegek naponta önértékelést végeztek a legrosszabb fájdalomukról egy 0-tól 10-ig terjedő numerikus értékelő skálán (NRS-en). Az alacsonyabb pont kevesebb tünetet jelent. A kezelési különbség mediánját és a CI-t Hodges–Lehmann-módszerrel becsülték meg; a p -érték alapja a Wilcoxon-féle rangpróba volt, amelyet post-hoc végeztek, miután az adatok szignifikáns eltérést mutattak a normál eloszláshoz képest.

^d A magasabb pontszám javuló egészségi állapottal összefüggő életminőséget jelent; az ismételt mérésekre felállított statisztikai (MMRM) módszerrel analizálva. A végpont statisztikai szignifikanciáját nem vizsgálták hivatalosan; egy névleges p -értéket jelentettek.

Az SF-12 PCS pontszám placebóval kezelt betegekhez képest, a kiindulástól a 6. hónapig mért nagyobb mértékű javulása mellett konzisztens bizonyíték volt arra, hogy a jelen gyógyszernek jobb volt a testi fájdalomra, testi erőre és a szociális funkciókra kifejtett hatása, de nem volt jobb az általános egészségi állapotra, fizikai funkciókra, emocionális állapotra, vitalitásra és mentális egészségügyi állapotra kifejtett hatása (1. ábra).

1. ábra: Az SF-12 témakörök pontszámainak változása a kiindulástól a 6. hónapig az AIP-s betegek körében



AIP: akut intermittáló porphyria; CI: konfidenciaintervallum; Givo: givoszirán; Pbo: placebo; LS: legkisebb négyzet; MCS: mentális komponens összegzése; PCS: fizikális komponens összegzése; SF-12: a 12 pontos rövid egészségfelmérés 2-es verziója.

A beteg általi globális kiértékelésben (PGIC, a beteg globális benyomása a változásról) a givosziránal kezelt AIP-s betegek nagyobb része (61,1%), mint a placebóval kezelt betegeké (20%), értékelte az átfogó állapotát „nagyon sokat javult” vagy „sokat javult” jelzővel a vizsgálat kezdetéhez képest.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a givoszirán tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az AHP kezelése indikációban (lásd 4.2 és 5.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A subcutan beadást követően a givoszirán gyorsan felszívódik, és 0,5–2 óra alatt eléri a maximális plazmakoncentrációt (t_{max}). A havonta egyszer 2,5 mg/ttkg-os dózis esetén a givoszirán plazmakoncentrációjának dinamikus egyensúlyi csúcserőke (C_{max}) és görbe alatti területe a dózis beadásától a dózist követő legfeljebb 24 óra elteltéig (AUC_{24}) 321 ± 163 ng/ml és 4130 ± 1780 ng h/ml volt, és az aktív metabolit ugyanezen értékei $123 \pm 79,0$ ng/ml és 1930 ± 1210 ng h/ml voltak.

Eloszlás

A givoszirán a humán adatok szerint 90%-nál nagyobb arányban kötődik a plazmafehérjékhez havonta egyszer 2,5 mg/ttkg-os dózis alkalmazásakor megfigyelt koncentrációtartományban. Az egyensúlyi látszólagos eloszlási térfogat (V_d/F) populációsintű becslési értéke a givoszirán és az aktív metabolit esetében 10,4 l. A givoszirán és aktív metabolitja a subcutan beadás után elsősorban a májba jut.

Biotranszformáció

A givosziránt nukleázok bontják rövidebb oligonukleotidokra. Az aktív metabolit, az AS(N-1)3' givoszirán (melynek hatásereje egyenlő a givosziránéval) volt a fő metabolit a plazmában

45%-os expozícióval (AUC_{0-24}) a givosziránhoz képest a havonta egyszer 2,5 mg/ttkg-os dózis esetében. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a givosziránt nem metabolizálják a CYP450 enzimek.

Elimináció

A givosziránt és aktív metabolitját a szervezet elsősorban körülbelül 5 órás terminális felezési idővel távolítja el a plazmából. A látszólagos plazma-clearance becsült populációsintű értéke 36,6 l/óra volt a givoszirán, és 23,4 l/óra volt az AS(N-1)3' givoszirán esetében. A subcutan dozírozás után a beadott givoszirán-dózis legfeljebb 14%-át nyerték ki a vizeletből givoszirán, 13%-át pedig aktív metabolit formájában 24 óra alatt. A renális clearance 1,22–9,19 l/óra volt a givoszirán, és 1,40–12,34 l/óra volt az aktív metabolit esetében.

Linearitás/nonlinearitás

A givoszirán és aktív metabolitja lineáris farmakokinetikát mutatott a plazmában a 0,35–2,5 mg/ttkg-os dózistartományban. A 2,5 mg/ttkg-nál nagyobb dózisok esetében a plazmaexpozíció a dózisarányosságnál kicsit nagyobb mértékben emelkedett. A givoszirán időtől független farmakokinetikát mutatott a javasolt havonta egyszer 2,5 mg/ttkg-os dózis tartós alkalmazása esetén. A havi egyszeri dózis többszöri alkalmazása után a givoszirán vagy az aktív metabolit nem halmozódott fel a plazmában.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

A givoszirán plazmakoncentrációja nem tükrözi a farmakodinámiás aktivitás mértékét vagy időtartamát. Mivel a givosziránnal végzett kezelés a májat célozza, a plazmakoncentráció gyorsan csökken a máj általi felszívás miatt. A májban a givoszirán hosszú felezési időt mutat, ami megnövekedett időtartamú farmakodinámiás hatáshoz vezet, amely fennmarad a havi dozírozási intervallumban.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem végeztek vizsgálatot >65 éves betegek körében. Az életkor nem volt szignifikáns kovariáns a givoszirán farmakokinetikájában.

Nem és rassz

A klinikai vizsgálatokban nem volt különbség a givoszirán farmakokinetikájában és farmakodinámiájában a nemek és a rasszok között.

Májkárosodás

Az enyhe májkárosodásban szenvedő felnőttek (bilirubin $\leq 1 \times ULN$ és GOT $> 1 \times ULN$, vagy bilirubin $> 1 \times ULN$ és $1,5 \times ULN$ között) esetében hasonló volt a givoszirán és aktív metabolitjának plazmaexpozíciója és farmakodinamikája (az ALA és PBG százalékos csökkenése a vizeletben), mint a normál májműködésű betegeknél. Nem végeztek vizsgálatot közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás esetén (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Az enyhe vesekárosodásban ($eGFR \geq 60 - < 90$ ml/perc/1,73 m²), közepesen súlyos vesekárosodásban ($eGFR \geq 30 - < 60$ ml/perc/1,73 m²) vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő ($eGFR \geq 15 - < 30$ ml/perc/1,73 m²) felnőttek esetében hasonló volt a givoszirán és aktív metabolitjának plazmaexpozíciója és farmakodinamikája (az ALA és PBG százalékos csökkenése a vizeletben), mint a normál veseműködésű felnőtteknél ($eGFR \geq 90$ ml/perc/1,73 m²). Nem végeztek vizsgálatot végstádiumú vesebetegek és dializált betegek körében (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az elérhető adatok alapján a testtömeg igen, de az életkor nem volt szignifikáns kovariáns a givoszirán farmatokinetikájában. 12 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél 2,5 mg/ttkg dózis esetében hasonló expozíció várható, mint az ugyanolyan testtömegű felnőtteknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A patkányokkal és majmokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a patkány bizonyult a givosziránal összefüggő hatásokra legérzékenyebb fajnak; a máj bizonyult a toxicitás által elsődlegesen érintett célszervnek a patkányok és a majmok esetében egyaránt. A givoszirán rendszeres heti alkalmazása nem okozott nemkívánatos hatást a patkányoknál és a majmoknál 3,5-szeres és 26,3-szeres expozíció esetén, a maximális javasolt humán dózis esetén megfigyelt expozícióhoz viszonyítva.

Genotoxicitás/karcinogenitás

A givoszirán nem mutatott genotoxicitási potenciált sem *in vitro*, sem *in vivo*.

Karcinogenitási vizsgálatokat végeztek Tg-rashH2 és Sprague Dawley egerekkel. A givoszirán értékelésére Tg-rashH2 egerekkel végzett 26 hetes karcinogenitási vizsgálat nem talált bizonyítékot karcinogenitásra 1500 mg/ttkg/hónap dóziséig terjedő tartományban. A 2 éves patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban a neoplasztikus hatások a hepatocelluláris adenoma hím egyedeknél tapasztalt megnövekedett arányaira korlátozódik 100 mg/ttkg/hónap (a görbe alatti terület [AUC] alapján az ajánlott maximális humán dózissal [MRDH] elért expozíciós szintek 42-szeresével egyenértékű) dózis esetén. Ezen túlmenően, nőstényeknél a májban észlelt proliferatív preneoplasztikus elváltozásokat figyeltek meg 50 mg/ttkg/hónap (az AUC alapján az MRDH-nál elért expozíciós szintek 15-szörösével egyenértékű) dózissal. Ezeknek az eredményeknek a relevanciája a tervezett célpopulációra nézve nem ismert.

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

Embrionális-magzati fejlődési vizsgálatokat végeztek patkányokkal és nyulakkal az organogenezis szakaszában. A givoszirán kifejezett maternális toxicitást mutatott a nyulaknál (beleértve az anyaállat testtömegének átlagának csökkenését), és emelkedett posztimplantációs vetélést okozott a fokozott korai felszívódások és a kis arányban előforduló csontrendszeri eltérések miatt. Ezek a maternális toxicitás közvetett hatásának tekintendők. Nem figyeltek meg fejlődésre kifejtett káros hatást a patkányoknál, amelyek a normalizált maximális javasolt humán dózis 9-szeresét jelentő maternális toxicitási dózist kapták.

Egy patkányokkal végzett postnatalis fejlődési vizsgálatban nem mutattak ki az utód növekedésére és fejlődésére kifejtett hatást.

Nem figyeltek meg a hím és nőstény patkányok termékenységre kifejtett káros hatást a givoszirán alkalmazása során.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-hidroxid (pH-szabályozó)
foszforsav (pH-szabályozó)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Az injekciós üveg felnyitása után azonnal fel kell használni a gyógyszert.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a dobozában tartandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Üvegből készült injekciós üveg fluropolimerrel bevont gumidugóval és lepattintható alumíniumkupakkal. Mindegyik injekciós üveg 1 ml oldatos injekciót tartalmaz.

A csomag egy darab injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/20/1428/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. március 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7.) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Givlaari 189 mg/ml oldatos injekció
givoszirán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

189 mg givosziránnak megfelelő givoszirán-nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

nátrium-hidroxid

foszforsav

injekcióhoz való víz

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

189 mg/1 ml

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Subcutan alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti dobozában tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1428/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Givlaari

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Givlaari 189 mg/ml oldatos injekció
givoszirán
Subcutan alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

189 mg/1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Givlaari 189 mg/ml oldatos injekció

givoszirán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi adni Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Givlaari és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Givlaari alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Givlaari-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Givlaari-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Givlaari és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mi az a Givlaari?

A Givlaari a givoszirán nevű hatóanyagot tartalmazza.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Givlaari?

A Givlaari az akut hepatikus porfíria kezelésére szolgál felnőttek és 12 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők számára.

Mi az az akut hepatikus porfíria?

Az akut hepatikus porfíria ritka, öröklődő betegség, amelynek oka a májban a hem nevű molekulát előállító fehérjék egyikének hibája. Mivel a hemet előállító fehérjék egyike hibás, felhalmozódik a hem előállításához szükséges anyagok közül az aminolevulinsav (ALA) és a porfobilinogén (PBG). A túl sok ALA és PBG károsíthatja az idegeket és súlyos fájdalomrohamokat, hányingert, izomgyengeséget válthat ki, továbbá a szellemi működés változását okozhatja. Egyes akut hepatikus porfíriában szenvedőknél a rohamok között is lehetnek tüneteik, például fájdalom és hányinger. Az akut hepatikus porfíriában szenvedőknél olyan hosszú távú szövődmények figyelhetők meg, mint a magas vérnyomás, krónikus vese- és májbetegségek.

Hogyan hat a Givlaari?

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy csökkenti az „ALAS1” nevű enzim mennyiségét; ez az enzim szabályozza, hogy a máj mennyi ALA-t és PBG-t termel. Az ALAS1 csökkentésével a máj kevesebb aminolevulinsavat és a porfobilinogént termel. Ez enyhítheti ennek a betegségnek a következményeit.

2. Tudnivalók a Givlaari alkalmazása előtt

Ön nem kaphat Givlaari-t

- ha bármikor súlyos allergiás reakciója volt a givosziránnal vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőivel szemben.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A jelen gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Súlyos allergiás reakció

- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha súlyos allergiás reakció jeleit tapasztalja. A jelek a 4. pont „Súlyos mellékhatások” című részében vannak felsorolva.
- Ha súlyos allergiás reakciója van, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember azonnal leállítja Önnél a gyógyszer alkalmazását, és előfordulhat, hogy más gyógyszereket kell kapnia a tünetek enyhítésére.

Májbetegségek

Ez a gyógyszer hatással lehet a májra. Az Ön májműködését a Givlaari-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során időközönként vérvizsgálattal fogják ellenőrizni. Ha a vérvizsgálat lelete rendellenes, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember eldönti, hogy szünetelteti vagy véglegesen leállítja a kezelést. Ezzel a gyógyszerrel néhány betegnél rendellenes eredményeket tapasztaltak, amelyek főképp a kezelés elkezdése után 3-5 hónappal jelentkeztek.

Vesebetegségek

Ez a gyógyszer hatással lehet a vesére, főleg akkor, ha már megállapítottak vesebetegséget Önnél. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a veseműködését a gyógyszer alkalmazása során, különösen, ha Önnél már fennáll vesebetegség.

A homociszteinszint vizsgálata

Amíg Ön ezt a gyógyszert kapja, a vérvizsgálatok a homocisztein, egy aminosavtípus szintjének emelkedését mutathatják ki az Ön kezelés megkezdése előtti homociszteinszintjéhez képest. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja vérének homociszteinszintjét a kezelés előtt és alatt. Ha a homociszteinszintje emelkedett, kezelőorvosa a homociszteinszintet csökkentő terápiát kezdeményezhet.

Gyermekek

Ezt a gyógyszert tilos 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél alkalmazni, mivel nincsenek tapasztalatok a gyógyszer használatával kapcsolatban ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Givlaari

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek alkalmazásakor ez a gyógyszer meghosszabbíthatja vagy felerősítheti azok hatását, vagy módosíthatja a mellékhatásaikat.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Szoptatás

Az állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy ez a gyógyszer bekerülhet az anyatejbe. Ha Ön szoptat, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ezután kezelőorvosa segítségével eldöntheti, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a Givlaari-val végzett kezelést, figyelembevéve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az Ön szempontjából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Givlaari nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Givlaari-t?

Mennyi a Givlaari adagja?

Kezelőorvosa fogja megállapítani, Ön mennyi gyógyszert fog kapni. A mennyiség az Ön testsúlyától függ.

- A készítmény ajánlott adagja 2,5 milligramm annyiszor, ahány kilogramm az Ön testtömege.
- Ön havonta egyszer (4 hetente) fogja kapni a gyógyszert.
- Ha a vérvizsgálatok Önnél májproblémákat mutatnak, a kezelőorvosa szüneteltetheti vagy véglegesen leállíthatja a Givlaari-kezelést. A kezelőorvosa fontolóra veheti a kezelés újrakezdését alacsonyabb adaggal.

Hogyan kell alkalmazni a Givlaari-t?

Ezt a gyógyszert a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember havonta egyszer adja be Önnek. A gyógyszert bőr alá (szubkután) beadott injekció formájában kell beadni a has területén, vagy bizonyos esetekben a felkar vagy a comb területén. Az injekció beadásának helyét változtatni kell. Ha az adag 1 ml-nél több, egynél több injekciós üvegre lesz szükség, és lehetséges, hogy egy alkalommal egynél több szubkután injekciót kell beadni.

Ha az előírtnál több Givlaari-t kapott

Abban a valószínűtlen esetben, ha a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember túl sok gyógyszert adott be Önnek (túladagolás történt), figyelni fogják, hogy nem alakulnak-e ki Önnél mellékhatások.

Ha elfelejtette alkalmazni a Givlaari-t

Ha elmulasztott egy injekció beadási időpontot, a lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Súlyos allergiás reakció (nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció) alábbi jelei közül bármelyiket tapasztalja – le kell állítani az injekció alkalmazását, és előfordulhat, hogy Önnek más gyógyszereket kell kapnia a reakció kezelésére:

- duzzanat – főleg az ajkak, a nyelvet vagy a torkot érinti, és nehézkessé teheti a nyelést vagy a légzést;
- légzési nehézség vagy sípoló légzés;
- szédülés vagy ájulás;
- bőrkiütés, csalánkiütés;
- viszketés.

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet

- Hányinger;
- Pirosság, fájdalom, viszketés vagy duzzanat az injekció beadásának helyén (injekció helyén fellépő reakciók);
- Bőrkiütések, beleértve a piros, viszkető vagy száraz bőrt, ekcémát vagy csalánkiütést;
- Fáradtság érzése;
- Vérvizsgálatok, amelyek a transzaminázok (májenzimek) szintjének növekedését mutatják (lehetséges májgyulladás jele);
- Vérvizsgálatok, amelyek a kreatinin (egy anyag, amelyet a vesék távolítanak el a szervezetből) szintjének növekedését vagy a glomerulusfiltrációs ráta csökkentését mutatják (lehetséges vesebetegségek jele).

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- Az allergiás reakció egy típusa (túlérzékenység) – a tünetei a csalánkiütés, bőrkiütés, a szemek, száj vagy arc duzzanata, nehézkes légzés, viszketés.
- Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz).
- A homocisztein (egy aminosav típus) emelkedett szintjét mutató vérvizsgálat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az**

[V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Givlaari-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál. Felnyitás után azonnal használja fel a gyógyszert.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében tartsa az injekciós üveget a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ki fogja dobni a már nem használt gyógyszereit. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Givlaari?

- A készítmény hatóanyaga a givoszirán.
- 189 mg givosziránnak megfelelő givoszirán-nátriumot tartalmaz milliliterenként.
- Az egyéb összetevők a nátrium-hidroxid, a foszforsav és az injekcióhoz való víz.

Milyen a Givlaari külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Tiszta, színtelen vagy sárgás színű oldatos injekció.

Minden egyes csomagban egy db, 1 ml térfogatú oldatos injekciót tartalmazó injekciós üveg van.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Česká republika

Alnylam Czech s.r.o.
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)
medinfo@alnylam.com

Danmark

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

Deutschland

Alnylam Germany GmbH
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)
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: 0805542656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 08002820025 (+31 203697861)
medinfo@alnylam.com

Norge

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

Österreich

Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 707502642)
medinfo@alnylam.com

România

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

Slovenija

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

<----->

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások

Kizárólag subcutan alkalmazásra.

- Gyűjtse össze azokat az anyagokat, amelyeket a csomag nem tartalmazza, és szükségesek a beadáshoz; ezek a következők: steril fecskendő (1 ml-es vagy 3 ml-es), 21 gauge-os (G-os) vagy nagyobb tű, 25 G-os vagy 27 G-os tű és egy éles/hegyes eszközök tárolására alkalmas tartály.
- Számítsa ki a Givlaari szükséges térfogatát a javasolt testtömeg alapú dózis szerint. Ha a dózis 1 ml-nél több, egynél több injekciós üvegre lesz szükség, és lehetséges, hogy egynél több subcutan injekciót kell beadni. Az egyetlen injekcióban beadható megengedett maximális térfogat 1,5 ml.
- A Givlaari felszívásához tartsa álló helyzetben vagy kissé megdöntve az injekciós üveget, ügyelve arra, hogy a tű lapos széle lefelé nézzen.
- Szívja fel a kellő mennyiséget a 21 G-os vagy nagyobb tűvel.
- Az 1,5 ml-nél nagyobb dózisokat ossza el egyenlően több fecskendőbe; mindegyik injekció körülbelül azonos térfogatú legyen.
- Fordítsa egyenesen felfelé a tűt és a fecskendőt, és ütögesse meg a fecskendőt, hogy a buborékok felülre menjenek. Ha a buborékok felül vannak, óvatosan nyomja meg a dugattyút, hogy eltávolítsa a buborékokat a fecskendőből. Ellenőrizze, hogy biztosan megfelelő mennyiségű gyógyszer van-e a fecskendőben.
- Miután előkészítette és felszívta a dózist a beadásra szolgáló fecskendőbe, cserélje ki a 21 G-os vagy nagyobb tűt a 25 G-os vagy 27 G-os tűre.
- Megjegyzés: Ekkor még ne nyomja meg a dugattyút, a gyógyszert így ne nyomja be a 25 G-s vagy 27 G-s tűbe.
- Az injekció beadható a hasba, vagy szükség esetén a felkar hátulsó vagy oldalsó részébe vagy a combba. Ne felejtse el váltogatni a beadási helyeket. Ne adja be a gyógyszert hegszövetbe vagy kipirosodott, gyulladt vagy duzzadt területre.
- Megjegyzés: A subcutan injekciók hasba történő beadásakor kerülje el a köldök körüli 5,0 cm-es átmérőjű területet.
- Tisztítsa meg a beadási területet alkoholos vattával, és várjon, amíg teljesen megszárad.
- Ügyeljen a helyes injekciós technikára. Ne adja az injekciót vénába vagy izomba.
- Csípje össze és emelje fel a bőrt a kijelölt beadási helyen. Szúrja be a tűt merőlegesen (90 fokban) az injekció közvetlenül a bőr alá történő beadásához. A kevés subcutan szövettel rendelkező betegek esetében, vagy ha a tű 2,5 cm-nél hosszabb, 45 fokos szögben kell beszúrni a tűt.
- Ne nyomja le a dugattyút a bőr átszúrása közben. Miután a bőrön keresztül bevezette a tűt, engedje el az összecsípett bőrt, és lassú, egyenletes mozdulattal adja be a dózist. A gyógyszer beadása után várjon legalább 5 másodpercet, mielőtt kihúzza a tűt a bőrből. Szükség szerint finoman nyomjon gézt vagy vattapamacsot a beadás helyére. Ne tegye vissza a kupakot a tűre.
- Megjegyzés: Ne végezzen visszaszívást a tű beszúrása után a szövetsérülés, hematóma és véralfutás elkerülése érdekében.
- Ha egynél több injekcióra van szükség egyetlen Givlaari-dózis beadásához, az injekciós helyeknek legalább 2 cm távolságra kell lenniük egymástól.
- Csak egyszer használja az injekciós üveget. A dózis beadása után a helyi előírások szerint semmisítse meg az injekciós üvegben levő fel nem használt gyógyszert.

- Kizárólag egyszer használja a fecskendőket, felszívótűket és injekciós tűket. Minden használt fecskendő és tűt a helyi előírások szerint ártalmatlanítson.