

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Givlaari 189 mg/ml stungulyf, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur gívósírannatríum sem jafngildir 189 mg af gívósírani.

Hvert hettuglas inniheldur 189 mg af gívósíran.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus til gul lausn (sýrustig u.þ.b. 7,0; osmólstyrkur: 275 – 295 mOsm/kg).

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Givlaari er ætlað til meðferðar á bráðri lifrarporfýríu (e. acute hepatic porphyria, AHP) hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð porfýríu.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Givlaari er 2,5 mg/kg einu sinni í mánuði, gefinn með inndælingu undir húð. Skammtastærð er byggð á heildarlíkamsþyngd.

Reikna skal skammtastærð fyrir sjúkling (í mg) og rúmmál (í ml) sem hér segir:

Líkamsþyngd sjúklings (kg) × skammtur (2,5 mg/kg) = heildarmagn (mg) lyfs sem gefa skal.

Heildarmagn (mg) deilt með þéttni lyfs í hettuglasi (189 mg/ml) = heildarrúmmál lyfs (ml) sem dæla skal inn.

#### *Ef skammtur gleymist*

Ef skammtur gleymist skal veita meðferð svo fljótt sem auðið er. Í kjölfar gjafar þess skammts sem gleymdist skal halda skamntagjöf áfram með mánaðar millibili.

#### *Skammtabreytingar vegna aukaverkana*

Hjá sjúklingum þar sem fram kemur klínískt marktæk hækkun transamínasa sem lækkar aftur eftir að hlé er gert á skömmtun má íhuga að hefja lyfjagjöf á ný í skammtinum 1,25 mg/kg einu sinni í mánuði (sjá kafla 4.4 og 4.8).

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum > 65 ára (sjá kafla 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (gallrauði  $\leq 1 \times$  efri viðmiðunarmörk (ULN) og aspartatamínótransferasi (ASAT)  $> 1 \times$  ULN, eða gallrauði  $> 1 \times$  ULN til  $1,5 \times$  ULN). Givlaari hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalmikla eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt, meðalmikla eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauksúunarhraði [eGFR]  $\geq 15$  til  $< 90$  ml/mín./ $1,73$  m<sup>2</sup>). Givlaari hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lokastigs nýrnasjúkdóm eða hjá sjúklingum í skilun (sjá kafla 4.4).

### *Börn*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum  $\geq 12$  til  $< 18$  ára (sjá kafla 5.2). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Givlaari hjá börnum  $< 12$  ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagiöf

Aðeins til notkunar undir húð.

Þetta lyf er afgreitt sem lausn tilbúin til notkunar í einnota hettuglasi.

- Nauðsynlegt magn Givlaari skal reiknað út með hliðsjón af ráðlögðum skammti miðað við líkamspýngd.
- Hámarks magn sem gefa má í stakri inndælingu er 1,5 ml. Ef skammturinn er stærri en 1 ml getur þurft að nota fleiri en eitt hettuglas.
- Skammtar sem krefjast þess að gefið sé magn yfir 1,5 ml skulu gefnir sem fleiri inndælingar (heildarskammti mánaðarins skipt jafnt milli sprauta þannig að inndælingarmagn í hverri sprautu sé svipað) til að draga úr hugsanlegum óþægindum á stungustað vegna inndælingarmagns.
- Lyfinu skal dælt undir húð á kvið; aðrir mögulegir stungustaðir eru m.a. læri eða upphandleggur.
- Mælt er með að skipta reglulega um stungustað við síðari inndælingar eða skammta.
- Ekki skal dæla lyfinu í örvef eða á svæði sem eru rauð, bólgin eða upphleypt.

Sjá nákvæmar leiðbeiningar í notkunarleiðbeiningunum sem eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum, sem koma með fylgiseðlinum.

## **4.3 Frábendingar**

Alvarlegt ofnæmi (t.d. bráðaofnæmi) fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Sjúklingar með aðra undirflokkka bráðrar lifrarporfýríu en slitrótta bráðaporfýríu

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum með aðra undirflokkka bráðrar lifrarporfýríu en slitrótta bráðaporfýríu, (acute intermittent porphyria (AIP)), arfgenga saurporfýríu (hereditary coproporphyria (HCP)), marglita porfýríu (variegate porphyria VP) og

porfýríu með ALA-dehýdratasaskorti (ADP)) (sjá kafla 5.1). Þetta skal hafa í huga við einstaklingsbundið mat á ávinningi/áhættu í þessum sjaldgæfu undirflokkum bráðrar lifrarporfýríu.

### Bráðafnæmisviðbrögð

Í klínískum rannsóknum kom bráðafnæmi fram hjá einum sjúklingi sem var með sögu um ofnæmisastma og bráðafnæmishneigð (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með teiknum og einkennum um bráðafnæmi. Ef bráðafnæmi kemur upp skal samstundis stöðva gjöf þessa lyfs og grípa til viðeigandi læknismeðferðar.

### Transamínasahækkunar

Transamínasahækkunar hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með gívósíran. Transamínasahækkunar komu aðallega fram á tímabilinu frá 3 til 5 mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.8).

Framkvæma skal próf á lifrarstarfsemi áður en meðferð er hafin. Endurtaka skal þessi próf mánaðarlega fyrstu 6 mánuði meðferðar og samkvæmt klínískri ábendingu eftir það. Íhuga skal að gera hlé á meðferð eða hætta meðferð ef klínískt marktækar transamínasahækkunar koma fram. Ef gildi transamínasa gengur til baka eftir það, má íhuga að hefja meðferðina aftur með 1,25 mg/kg skammti eftir hlé á meðferð (sjá kafla 4.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi lægri skammtsins, einkum hjá sjúklingum sem hafa áður fengið transamínasahækkunar. Engar upplýsingar liggja fyrir um stigvaxandi hækkun 1,25 mg/kg skammts upp að skammtinum 2,5 mg/kg eftir að hlé hefur verið gert vegna transamínasahækkana (sjá kafla 4.8).

### Hækkun hómósysteins í blóði

Gildi hómósysteins í blóði geta verið hækkuð hjá sjúklingum með bráða lifrarporfýríu, vítamínskort eða langvinnan nýrnasjúkdóm. Meðan á meðferð með gívósírani stendur hafa komið fram hækkuð gildi hómósysteins í blóði samanborið við gildi fyrir meðferð (sjá kafla 4.8). Klínískt mikilvægi hækkunar hómósysteins í blóði er ekki þekkt. Hins vegar hefur áður komið í ljós að hækkun hómósysteins tengist aukinni hættu á blóðsegareki.

Mælt er með því að mæla gildi hómósysteins í blóði áður en meðferð er hafin og að haft sé eftirlit með breytingum á því meðan á meðferð með gívósírani stendur. Hjá sjúklingum með hækkuð gildi hómósysteins má íhuga meðferð með lyfjum sem lækka hómósysteín.

### Áhrif á nýrnastarfsemi

Greint hefur verið frá hækkun á gildum kreatíníns í sermi og lækun á gaukslíunarhraða við meðferð með gívósírani (sjá kafla 4.8). Í samanburðarrannsókn með lyfleysu var miðgildi hækkunar kreatíníns í mánuði 3 6,5  $\mu\text{mol/l}$  (0,07 mg/dl) þessi hækkun gekk til baka eða var óbreytt í mánuði 6 þegar meðferð var haldið áfram með gívósírani 2,5 mg/kg einu sinni í mánuði.

Vart hefur orðið við framgang skertrar nýrnastarfsemi hjá sumum sjúklingum með fyrirbyggjandi nýrnasjúkdóm. Í slíkum tilvikum er nauðsynlegt að fylgjast náið með nýrnastarfsemi meðan á meðferð stendur.

### Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum millilítra, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja leiddi gívósíran til smávægilegrar til meðalmikillar lækkunar á virkni ákveðinna CYP450-ensíma í lifur sem leiddi til aukinnar útsetningar í plasma:

- CYP1A2: 1,3-föld hækkun á  $C_{max}$  og 3,1-föld hækkun á  $AUC_{0-\infty}$  koffeins
- CYP2D6: 2,0-föld hækkun á  $C_{max}$  og 2,4-föld hækkun á  $AUC_{0-\infty}$  dextrómetorfans
- CYP2C19: 1,1-föld hækkun á  $C_{max}$  og 1,6-föld hækkun á  $AUC_{0-\infty}$  ómeprazóls
- CYP3A4: 1,2-föld hækkun á  $C_{max}$  og 1,5-föld hækkun á  $AUC_{0-\infty}$  mídazólams
- CYP2C9: engin áhrif á útsetningu lósartans

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar lyf sem eru hvarfefni CYP1A2 eða CYP2D6 eru gefin meðan meðferð með Givlaari stendur yfir, þar sem þetta lyf getur aukið eða framlengt verkun þeirra eða haft áhrif á aukaverkanamynd þeirra. Íhuga skal að draga úr skammti CYP1A2- eða CYP2D6-hvarfefna í samræmi við samþykktar lyfjaupplýsingar.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun gívósírans hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun þegar um er að ræða eiturvekun hjá móður (sjá kafla 5.3). Íhuga má notkun þessa lyfs á meðgöngu með hliðsjón af þeim heilsufarslega ávinningi konunnar sem búast má við og hugsanlegri áhættu fyrir fóstrið.

##### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort gívósíran/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að gívósíran/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá nánar í kafla 5.3). Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Givlaari.

##### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif gívósírans á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknnum komu hvorki fram áhrif á frjósemi karldýra né kvendýra (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Givlaari hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum sem fá meðferð með gívósíran eru viðbrögð á stungustað (36%), ógleði (32,4%) og þreyta (22,5%). Aukaverkanir sem urðu til þess að meðferð var hætt voru transamínasahækkun (0,9%) og bráðaofnæmisviðbrögð (0,9%).

##### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru settar upp samkvæmt staðalheitum MedDRA og tíðniflokkaðar samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi flokkun:

- Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )
- Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

**Tafla 1: Aukaverkanir**

| Flokkun eftir líffærum                            | Aukaverkun                              | Tíðni         |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------|
| Ónæmiskerfi                                       | Ofnæmi                                  | Algengar      |
|                                                   | Bráðafnæmisviðbrögð                     | Sjaldgæfar    |
| Meltingarfæri                                     | Ógleði                                  | Mjög algengar |
|                                                   | Briskirtilsbólga                        | Algengar      |
| Lifur og gall                                     | Transamínasahækkunir                    | Mjög algengar |
| Húð og undirhúð                                   | Útbrot <sup>a</sup>                     | Mjög algengar |
| Nýru og þvagfæri                                  | Lækkaður gauksúlnarhraði <sup>b</sup>   | Mjög algengar |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Viðbrögð á stungustað                   | Mjög algengar |
|                                                   | Þreyta                                  | Mjög algengar |
| Rannsóknaniðurstöður                              | Hækkað hómósysteín í blóði <sup>c</sup> | Algengar      |

<sup>a</sup> Felur í sér kláða, exem, hörundsroða, útbrot, kláðaútbrot, ofsakláða.

<sup>b</sup> Felur í sér kreatínínækkun í blóði, lækkaðan gauksúlnarhraða, langvinnan nýrnasjúkdóm (lækkun á áætluðum gauksúlnarhraða), skerta nýrnastarfsemi.

<sup>c</sup> Felur í sér óeðlilegt magn hómósysteíns í blóði, of mikið hómósysteín í blóði (e. hyperhomocysteinemia), hækkað hómósysteín í blóði.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Próf á lifrastarfsemi*

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu kom fram hækkun á alanínámínótransferasa (ALAT) sem var þrefalt hærri en efri viðmiðunarmörk hjá 7 sjúklingum (14,6%) sem fengu meðferð með gívósíran og hjá einum sjúklingi (2,2%) sem fékk lyfleysu. Hækkun transamínasa gekk til baka hjá 5 sjúklingum sem fengu meðferð með gívósíran í áframhaldandi 2,5 mg/kg skömmtum. Hjá einum sjúklingi (með mislita porfýríu), sem var með ALAT meira en áttfalt herra en efri viðmiðunarmörk var meðferð hætt, og hjá einum sjúklingi sem var með ALAT meira en fimmfalt herra en efri viðmiðunarmörk var meðferð stöðvuð tímabundið og síðan haldið áfram í skammtinum 1,25 mg/kg. Þetta var gert samkvæmt rannsóknaráætlun. Hækkunir á ALAT gengu til baka hjá báðum þessum sjúklingum.

#### *Viðbrögð á stungustað*

Greint hefur verið frá viðbrögðum á stungustað hjá 36% sjúklinga í klínískum rannsóknum, bæði samanburðarrannsóknum með lyfleysu og opnum rannsóknum. Þessi viðbrögð hafa yfirleitt verið væg eða meðalalvarleg, oftast skammvinn og gengið til baka án meðferðar. Algengustu einkennin sem greint var frá voru meðal annars hörundsroði, verkur og kláði. Viðbrögð á stungustað komu fram í 7,8% inndælinga, og leiddu ekki til þess að meðferð væri hætt. Í síðari lyfjagjöf komu fram stök og skammvinn ónæmisminnisviðbrögð (e. recall reaction) um hörundsroða á fyrri stungustað hjá þremur sjúklingum (2,7%).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtun**

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtun. Ef um ofskömmtun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna um aukaverkanir og gripið strax til viðeigandi einkenna meðferðar.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX16

#### Verkunarháttur

Gívósíran er tvíþátta ríbósakjarnsýra með lítill áhrif (siRNA) sem veldur niðurbroti amínólevúlínsýrupétti 1 (*ALAS1*) boðefnis ríbósakjarnsýru (mRNA) í lifrarfrumum með víxlverkun við RNA, sem veldur því að framkallað *ALAS1* mRNA í lifur lækkar í átt að eðlilegum gildum. Þetta dregur úr magni milliefnanna amínólevulinic-sýru (ALA) og porfóbilinógens (PBG) sem hafa eiturhrif á taugakerfi; þau eru helstu orsakabættir kasta og annarra sjúkdómseinkenna bráðrar lifrarporfýríu.

#### Lyfhrif

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með bráða lifrarporfýríu sem fengu gívósíran 2,5 mg/kg einu sinni í mánuði (ENVISION) kom fram 83,7% miðgildislækkun ALA í þvagi og 75,1% miðgildislækkun PBG í þvagi 14 dögum eftir fyrsta skammtinn. Mesta lækkun á gildum ALA og PBG kom fram í kringum 3. mánuð, sem var að miðgildi 93,8% lækkun á ALA og 94,5% lækkun á PGB frá grunnildum, þessari lækkun var viðhaldið með endurtekinni skömmtun einu sinni í mánuði.

Gögn og líkön sem skoðuð voru sýndu fram á að gjöf 2,5 mg/kg af gívósíran einu sinni í mánuði leiddi til þess að ALA-gildi lækkuðu meira og sveifluðust minna samanborið við skammta sem voru minni en 2,5 mg/kg eða skammta sem voru gefnir á 3 mánaða frest.

#### Önæmingargeta

Hjá einum af 111 sjúklingum með bráða lifrarporfýríu (0,9%) komu fram meðferðartengd mótefni gegn lyfinu (e. treatment emergent anti-drug antibodies, ADA) meðan á meðferð með gívósíran stóð í samanburðarrannsókn með lyfleysu og í opnum klínískum rannsóknum. Títrar ADA-mótefna voru lágir og skammvinnir, og engar vísbendingar voru um áhrif þeirra á verkun, öryggi, lyfjahvörf eða lyfhrif lyfsins.

#### Verkun

Virgni gívósíran var metin í slembaðri tvíblindri fjölpjóðlegri samanburðarrannsókn með lyfleysu (ENVISION).

#### *ENVISION*

Samtals 94 sjúklingum með bráða lifrarporfýríu (AHP) (89 sjúklingum með slitrótta bráðaporfýríu (e. acute intermittent porphyria, AIP), 2 sjúklingum með mislita porfýríu (e. variegate porphyria, VP), 1 sjúklingi með arfgenga saurporfýríu (e. hereditary coproporphyria, HCP) og 2 sjúklingum án greindrar stökkbreytingar á porfýríutengdu geni) var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá inndælingu með gívósíran 2,5 mg/kg undir húð einu sinni í mánuði, eða með lyfleysu meðan á 6 mánaða tvíblinda rannsóknartímabilinu stóð. Af þeim sjúklingum sem slembiraðað var til að fá gívósíran voru 46 sjúklingar með slitrótta bráðaporfýríu, 1 sjúklingur með mislita porfýríu og 1 sjúklingur með arfgenga saurporfýríu. Í þessari rannsókn voru forsendur fyrir þátttöku eftirfarandi: Að lágmarki tvö porfýríuköst sem kröfðust innlagnar á sjúkrahús, tafarlausrar læknisheimsóknar eða gjafar hemíns í bláæð heima við á síðustu 6 mánuðum fyrir skráningu í rannsóknina. Notkun hemíns til meðferðar á bráðum porfýríuköstum var leyfð meðan rannsóknin stóð yfir. Miðgildi aldurs sjúklinga í ENVISION rannsókninni var 37,5 ár (bil 19 til 65 ár); 89,4% sjúklinganna voru kvenkyns og 77,7% voru af hvítum kynstofni. Jafnvægi var milli meðferðarhópanna hvað varðar sögu um tíðni porfýríukasta á ársgrundvelli (heildarmiðgildi tíðni við upphafsgildi var 8 köst á ári), fyrri fyrirbyggjandi meðferð með hemíni, notkun ópíóíð lyfja og viðbrögð við langvinnum einkennum milli kasta eins og sjúklingar greindu sjálfir frá.

Aðalmælikvarði á verkun var árleg tíðni (AAR) samsettra porfýríukasta á 6-mánaða tvíblinda tímabilinu, og samanstóð af þremur atriðum: Köst sem kröfðust innlagnar á sjúkrahús, tafarlausrar læknisheimsóknar eða gjafar hemíns í bláæð heima við. Þessi samsetti mælikvarði á verkun var metinn sem aðalendapunktur hjá sjúklingum með slitrótta bráðaporfýríu, og sem aukaendapunktur í heildarþýði sjúklinga með bráða lifrarporfýríu. Hjá 74% sjúklinga með slitrótta bráðaporfýríu leiddi meðferð með þessu lyfi til marktækrar lækkunar á árlegri tíðni samsettra porfýríukasta samanborið við lyfleysu (tafla 2). Sambærilegar niðurstöður komu fram hjá sjúklingum með bráða lifrarporfýríu, þar sem lækkunin var 73%. Samhljóða niðurstöður komu fram hvað varðar sérhvern efnisþáttanna þriggja í endapunkti samsettra porfýríukasta.

Niðurstöðunum sem fram komu yfir 6 mánuði var viðhaldið fram yfir mánuð 12, með árlega tíðni kasta (Q1, Q3) að miðgildi 0,0 (0,0; 3,5) hjá sjúklingum sem héldu áfram að fá lyfið á opna framhaldstímabilinu.

Samanborið við lyfleysu dró gívósíran úr porfýríuköstum hjá sjúklingum með bráða lifrarporfýríu í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum, þar með talið hvað varðar aldur, kyn, kynþátt, búsetusvæði, líkamsþyngdarstuðul við upphafsgildi, fyrri fyrirbyggjandi notkun hemíns, sögu um tíðni kasta, fyrri langvarandi notkun ópíóíða án þess að köst stæðu yfir, og fyrri langvarandi einkenni án þess að köst stæðu yfir.

Fleiri endapunktur klínískrar verkunar voru rannsakaðir hjá sjúklingum með slitrótta bráðaporfýríu, þeir eru teknir saman í töflu 2.



**Tafla 2: Niðurstöður um klíniska verkun hjá sjúklingum með slitrótta bráðaporfýríu á 6-mánaða tvíblindu rannsóknartímabili ENVISON rannsóknarinnar**

| Endapunktur                                                 | Lyfleysa<br>(N=43) | Gívósíran<br>(N=46) |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|
| <b>Árleg tíðni samsettra porfýríukasta<sup>a</sup></b>      |                    |                     |
| Meðaltal AAR (95% CI) <sup>b</sup>                          | 12,5 (9,4; 16,8)   | 3,2 (2,3; 4,6)      |
| Tíðnihlutfall (95% CI) <sup>b</sup> (gívósíran/lyfleysa)    | 0,26 (0,16; 0,41)  |                     |
| P-gildi <sup>b</sup>                                        | <0,001             |                     |
| Miðgildi AAR (Q1, Q3)                                       | 10,7 (2,2; 26,1)   | 1,0 (0,0; 6,2)      |
| Fjöldi sjúklinga án kasta (%)                               | 7 (16,3)           | 23 (50,0)           |
| <b>Dagar sem hemín var notað á ársgrundvelli</b>            |                    |                     |
| Meðaltal (95% CI) <sup>b</sup>                              | 29,7 (18,4; 47,9)  | 6,8 (4,2; 10,9)     |
| Hlutfall (95% CI) <sup>b</sup> (gívósíran/lyfleysa)         | 0,23 (0,11; 0,45)  |                     |
| P-gildi <sup>b</sup>                                        | <0,001             |                     |
| <b>Hæsta daglega verkjastig<sup>c</sup></b>                 |                    |                     |
| Grunngildi, miðgildi (Q1, Q3)                               | 3,3 (1,9; 5,6)     | 2,2 (1,2; 4,5)      |
| Miðgildi á mun milli meðferða (95%) (gívósíran-lyfleysa)    | -10,1 (-22,8; 0,9) |                     |
| P-gildi                                                     | <0,05              |                     |
| <b>PCS í SF-12<sup>d</sup></b>                              |                    |                     |
| Meðaltal við upphafsgildi (staðalfrávik)                    | 38,4 (9,4)         | 39,4 (9,6)          |
| Breyting frá upphafsgildum í mánuði 6, meðaltal LS (95% CI) | 1,4 (-1,0; 3,9)    | 5,4 (3,0; 7,7)      |
| Meðaltalsmunur á LS (95% CI) (gívósíran-lyfleysa)           | 3,9 (0,6; 7,3)     |                     |
| Nafngildi p                                                 | <0,05              |                     |

AAR, árleg tíðni kasta; AIP, slitrótt bráðaporfýríu; CI, öryggisbil; Q1, ársfjórðungur 1; Q3, ársfjórðungur 3; LS, minnstu fervik; PCS, samantekt á líkamlegum þáttum (e. Physical Component Summary); SF-12, 12-þátta stutt könnun á heilbrigði (e. 12-item Short-Form Health Survey)

<sup>a</sup> Samsett porfýríuköst fela í sér þrjá þætti: Köst sem krefjast innlagnar á sjúkrahús, tafarlausrar læknisheimsóknar eða gjafar hemíns í bláæð heima við.

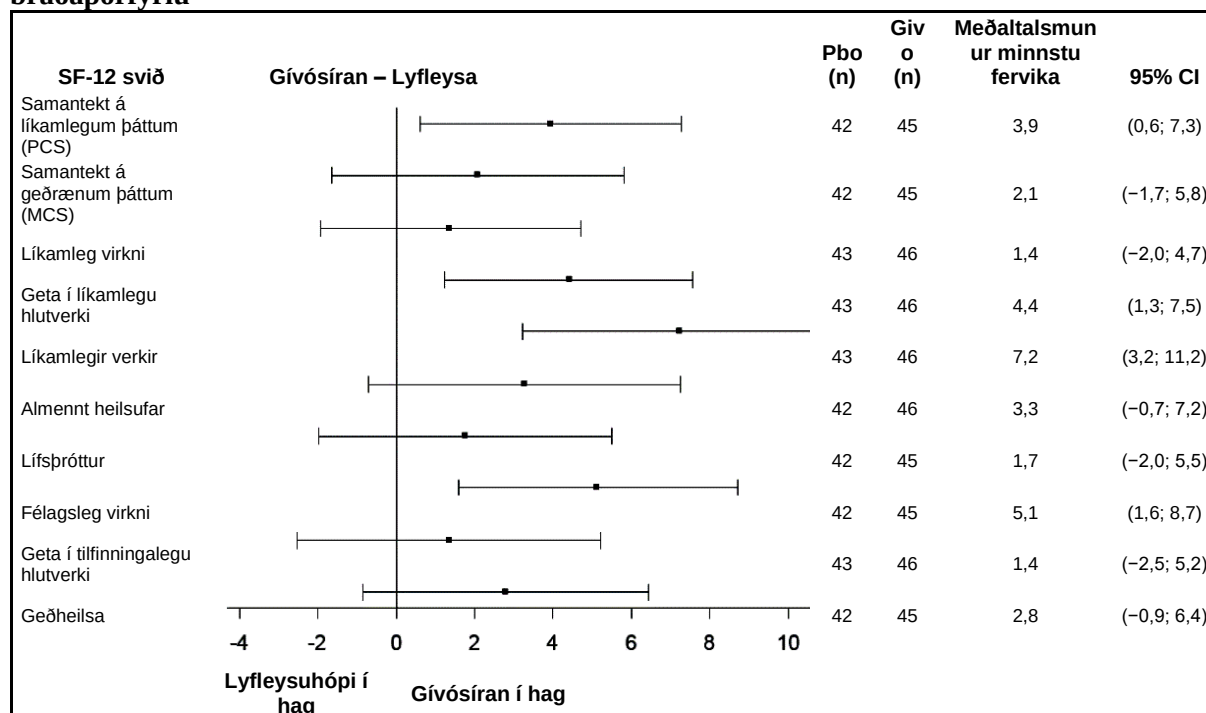
<sup>b</sup> Byggt á neikvæðu tvíkosta aðhvarfslíkani (e. negative binominal regression model). Tíðnihlutfall <1 stendur fyrir niðurstöður sem eru jákvæðar fyrir gívósíran.

<sup>c</sup> Sjúklingar lögðu fram daglegt sjálfsmat á verstu verkjum byggt á tölulegum kvarða (NRS) frá 0 til 10. Lægri einkunn bendir til færri einkenna. Miðgildi munar milli meðferða og öryggisbil voru metin með Hodges-Lehmann aðferðinni; *p*-gildi var byggt á Wilcoxon-prófi á summum sætistalna, sem fór fram post-hoc eftir að gögn sýndu fram á marktæk frávik frá eðlilegri dreifingu.

<sup>d</sup> Hærri einkunn bendir til bættra heilsutengdra lífsgæða; greint með MMRM-aðferðinni (e. mixed-effect model repeated measures). Endapunkturinn var ekki formlega prófaður með hliðsjón af tölfræðimarki; nafngildi *p* var tilkynnt.

Til viðbótar aukinni bætingu frá upphafsgildum samkvæmt SF-12 PCS í mánuði 6 samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu var samræmi í gögnum sem bentu til virkni lyfsins hvað varðar líkamlega verki, getu í líkamlegu hlutverki (e. role-physical) og félagslega þátttöku, en ekki hvað varðaði almennt heilsufar, líkamlega virkni, getu í tilfinningalegu hlutverki (e. role-emotional), lífsþrótt og geðheilsu (Mynd 1).

## Mynd 1: Breyting á sviðum SF-12 frá upphafsgildum til mánaðar 6 hjá sjúklingum með slitrótta bráðaporfýríu



AIP, slitrótt bráðaporfýría; CI, öryggisbil; Givo, gívósíran; Pbo, lyfleysa; LS, minnstu fervik; MCS, samantekt á geðrænum þáttum (e. Mental Component Summary); PCS, samantekt á líkamlegum þáttum (e. Physical Component Summary); SF-12, 12-þátta stutt könnun á heilbrigði, 2. útgáfa (e. 12-item Short-Form Health Survey version 2).

Hærra hlutfall sjúklinga með slitrótta bráðaporfýríu sem höfðu fengið meðferð með gívósíran mat almennt ástand sitt sem „mjög mikil bæting“ eða „mikil bæting“ frá upphafi rannsóknarinnar samanborið við þá sem fengu lyfleysu (61,1% samanborið við 20%) í viðtæku mati sjúklinga (PGIC – Patient Global Impression of Change).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á lyfinu hjá öllum undirhópum barna við bráðri lifrarporfýríu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 og kafla 5.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Gívósíran frásogast hratt í kjölfar gjafar undir húð, tími fram að hámarksþéttni í plasma ( $t_{max}$ ) er 0,5 til 2 klukkustundir. Í skammtinum 2,5 mg/kg einu sinni í mánuði, var hæsta plasmaþéttni gívósírans í jafnvægi ( $C_{max}$ ) og flatarmál undir ferli frá gjöf lyfsins þar til 24 klukkustundum eftir gjöf lyfsins ( $AUC_{24}$ )  $321 \pm 163$  ng/ml og  $4130 \pm 1780$  ng·klst./ml, í sömu röð, og samsvarandi gildi fyrir virka umbrotsefnið voru  $123 \pm 79,0$  ng/ml og  $1930 \pm 1210$  ng·klst./ml, í sömu röð.

### Dreifing

Gívósíran er yfir 90% bundið við plasmaprótein yfir þéttibilið sem sjá má hjá mönnum við skammtinn 2,5 mg/kg einu sinni í mánuði. Áætlað dreifingarrúmmál við jafnvægi ( $V_d/F$ ) fyrir gívósíran og virka umbrotsefnið hjá þýðinu var 10,4 l. Gívósíran og virka umbrotsefnið dreifast fyrst og fremst til lifrar eftir gjöf undir húð.

## Umbrot

Gívósíran er umbrotið af nukleösium í styttri ólígónúkleótíð. Virka umbrotsefnið AS(N-1)3' gívósíran (sem hefur jafn mikla virkni og gívósíran) var aðalumbrotsefni í blóðvökva, með útsetningu sem var 45% (AUC<sub>0-24</sub>) samanborið við gívósíran í skammtinum 2,5 mg/kg einu sinni í mánuði. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að gívósíran gangist ekki undir umbrot af völdum CYP450-ensíma.

## Brotthvarf

Brotthvarf gívósírans og virka umbrotsefnis þess úr blóðvökva fer aðallega fram með umbrotum og áætlaður lokahelmingunartími er um það bil 5 klukkustundir. Greinanleg plasmaúthreinsun var 36,6 l/klst. fyrir gívósíran og 23,4 l/klst. fyrir AS(N-1)3' gívósíran samkvæmt mati á þýði. Eftir gjöf undir húð fannst allt að 14% af gefnum skammti gívósírans í þvagi sem gívósíran, og allt að 13% sem virka umbrotsefnið á 24 klukkustunda tímabili. Útskilnaður um nýru var á bilinu 1,22 til 9,19 l/klst. fyrir gívósíran og á bilinu 1,40 til 12,34 l/klst. fyrir virka umbrotsefnið.

## Línulegt/ólínulegt samband

Línuleg lyfjahvörf komu fram fyrir gívósíran og virka umbrotsefni þess á skammtabilinu 0,35 til 2,5 mg/kg. Við skammta yfir 2,5 mg/kg jókst plasmaútsetning dálítið meira en í réttu hlutfalli við skammta. Í ráðlögðum skömmtum, 2,5 mg/kg einu sinni í mánuði yfir lengra tímabil voru lyfjahvörf gívósírans óháð tíma. Engin uppsöfnun gívósírans eða virka umbrotsefnisins kom fram í blóðvökva eftir endurteknaðar gjafir einu sinni í mánuði.

## Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Plasmaþéttni gívósírans endurspeglar ekki umfang eða tímalengd lyfhrifa. Þar sem lifrin er marklíffæri meðferðar með gívósírani minnkar þéttni hratt í blóðvökva vegna upptöku í lifur. Gívósíran hefur langan helmingunartíma í lifur sem leiðir til þess að lyfhrifum er viðhaldið lengur við gjöf einu sinni í mánuði.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum > 65 ára. Aldur var ekki marktæk skýribreyta fyrir lyfjahvörf gívósírans.

### *Kyn og kynþáttur*

Í klínískum rannsóknum var enginn munur á lyfjahvörfum eða lyfhrifum gívósírann með hliðsjón af kyni eða kynþætti.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá fullorðnum sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (gallrauði  $\leq 1 \times \text{ULN}$  og ASAT  $> 1 \times \text{ULN}$ , eða gallrauði  $> 1 \times \text{ULN}$  til  $1,5 \times \text{ULN}$ ) var útsetning gívósírann og virka umbrotsefnis þess í blóðvökva, sem og lyfhrif (hlutfall lækkunar ALA og PBG í þvagi), svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með meðalmikla eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá fullorðnum sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði  $\geq 60$  til  $< 90$  ml/mín./ $1,73 \text{ m}^2$ ), miðlungsskerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði  $\geq 30$  til  $< 60$  ml/mín./ $1,73 \text{ m}^2$ ) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði  $\geq 15$  til  $< 30$  ml/mín./ $1,73 \text{ m}^2$ ) var útsetning gívósírann og virka umbrotsefnis þess í blóðvökva, sem og lyfhrif (hlutfall lækkunar ALA og PBG í þvagi), svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði  $\geq$  til  $90$  ml/mín./ $1,73 \text{ m}^2$ ). Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með lokastígs nýrnasjúkdóm eða hjá sjúklingum í skilun (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## Börn

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að líkamsþyngd hafi verið marktæk skýribreyta fyrir lyfjahvörf gívósírans, en ekki aldur. Búið er við svipaðri útsetningu hjá unglingum 12 ára og eldri og fullorðnum með sömu líkamsþyngd fyrir 2,5 mg/kg skammtinn.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og eiturverkunum á æxlun og þroska. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og öpum voru rottur sú tegund sem var næmest fyrir aukaverkunum af völdum gívósírans, hjá bæði rottum og öpum beindust eiturverkanir fyrst og fremst að lifur. Engar aukaverkanir komu í ljós við langtíma gjöf gívósírans með viku millibili hjá rottum og öpum í skömmtum þar sem náð var fram útsetningu sem nam 3,5- og 26,3-faldri útsetningu, í sömu röð, samanborið við hjá sjúklingum sem fengu þann hámarksskammt sem ráðlagður er fyrir menn.

#### Eiturverkanir á erfðafni/krabbameinsvaldandi áhrif

Gívósíran sýndi ekki fram á eiturverkanir á erfðafni *in vitro* eða *in vivo*.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru framkvæmdar á Tg-rasH2 músum og Sprague Dawley rottum. Mat á gívórisani í 26-víkna rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum sýndi engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif við skammta allt að 1.500 mg/kg/mánuði. Í 2-ára rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum komu fram æxlismyndandi áhrif sem takmörkuðust við aukna tíðni lifrarfrumuæxla hjá karldýrum við skammta sem námu 100 mg/kg/mánuði (42-föld útsetning í plasma sem náðist við hámarksskammt sem ráðlagður er fyrir menn, byggt á AUC). Að auki sáust frumufjölgunar foræxlisskemmdir í lifur hjá kvendýrum við skammta sem námu 50 mg/kg/mánuði (15-föld útsetning í plasma sem náðist við hámarksskammt sem ráðlagður er fyrir menn, byggt á AUC). Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir fyrirhugað meðferðarþýði er ekki þekkt.

#### Eiturverkanir á æxlun

Rannsóknir á þroska fósturvísa/fóstra meðan líffæramyndun stendur yfir hafa verið gerðar á rottum og kanínum. Hjá kanínum hafði gívósíran greinileg eiturhrif á móður (þ.m.t. meðalþyngdartap hjá móður) og olli aukinni tíðni fangláta eftir hreiðrun vegna aukinnar snemmkominnar fósturleysingar, sem og frávikum í beinagrind þó tíðni slíkra frávika væri lág. Þessar niðurstöður eru taldar vera vegna óbeinna áhrifa, í kjölfar eiturhrifa á móður. Hjá rottum sem fengu skammt sem var um það bil 9 sinnum hefðbundinn hámarks ráðlagður skammtur fyrir menn, og olli eiturhrifum á móður, komu engin neikvæð áhrif fram á þroska.

Í rannsókn á þroska eftir got hjá rottum komu engin áhrif á vöxt og þroska afkvæma í ljós.

Engar aukaverkanir á frjósemi karlkyns og kvenkyns rotta komu fram við gjöf gívósírans.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumhýdroxíð (til stillingar sýrustigs)

Fosfórsýra (til stillingar sýrustigs)

Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymslupól**

3 ár.

Þegar hettuglasið hefur verið rofið skal nota lyfið án tafar.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25 °C.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Hettuglas úr gleri með tappa úr flúrfjölliðu-húðuðu gúmmí og álinnsigli sem flett er af. Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af stungulyfi, lausn.

Eitt hettuglas í hverri pakkningu.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Þetta lyf er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1428/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 02. mars 2020

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. nóvember 2024

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**



## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA****1. HEITI LYFS**

Givlaari 189 mg/ml stungulyf, lausn  
gívósíran

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas inniheldur gívósírannatríum sem jafngildir 189 mg af gívósírani í 1 ml lausn.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni:  
Natríumhýdroxíð  
Fosfórsýra  
Vatn fyrir stungulyf  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn  
189 mg/1 ml  
1 hettuglas

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar undir húð.  
Eingöngu einnota.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25 °C.  
Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1428/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Givlaari

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Givlaari 189 mg/ml stungulyf, lausn  
gívósíran  
Til notkunar undir húð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

189 mg/1 ml

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Givlaari 189 mg/ml stungulyf, lausn gívósíran

**Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Givlaari og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Givlaari
3. Hvernig Givlaari er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Givlaari
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Givlaari og við hverju það er notað

##### Upplýsingar um Givlaari

Givlaari inniheldur virka efnið „gívósíran“.

##### Við hverju Givlaari er notað

Givlaari er notað til meðferðar á bráðri lifrarporfýríu hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri.

##### Hvað bráð lifrarporfýría er

Bráð lifrarporfýría er mjög sjaldgæfur erfðabundinn sjúkdómur. Ákveðinn galli í einu af próteinunum sem mynda sameind sem kallast „hem“ í lifrinni veldur sjúkdómnum. Þar sem eitt af próteinunum sem þarf til að búa til hem er gallað safnast upp nokkur efni sem notuð eru til að framleiða hem, nánar tiltekið aminólevulinic-sýra (ALA) og porfóbilinógen (PBG). Of mikið af ALA og PBG getur skaðað taugar og valdið alvarlegum verkjaköstum, ógleði, vöðvaslappleika og breytingum á andlegri líðan. Sumir einstaklingar með bráða lifrarporfýríu gætu einnig fengið einkenni eins og verki og ógleði inn á milli kasta. Fylgikvillar til lengri tíma sem koma fram hjá einstaklingum með bráða lifrarporfýríu geta m.a. verið hár blóðþrýstingur, langvinnur nýrnasjúkdómur eða lifrarsjúkdómur.

##### Hvernig Givlaari verkar

Þetta lyf verkar með því að minnka magn ensíms sem kallast „ALAS1“, en það stýrir því hve mikið magn af ALA og PBG er framleitt í lifrinni. Þegar magn ALAS1 minnkar framleiðir lifrin minna magn af ALA og PBG. Þetta getur dregið úr áhrifum sjúkdómsins.

#### 2. Áður en byrjað er að gefa Givlaari

##### Ekki má gefa þér Givlaari

- ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við gívósírani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

## **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Givlaari.

### Alvarleg ofnæmisviðbrögð

- Gerðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum samstundis viðvart ef þú finnur fyrir einkennum um alvarleg ofnæmisviðbrögð. Slík einkenni eru talin upp í „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.
- Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn samstundis stöðva notkun lyfsins, og hugsanlega þarft þú að taka önnur lyf til að hafa stjórn á einkennunum.

### Lifransjúkdómar

Notkun þessa lyfs getur haft áhrif á lifrina. Þú ferð í blóðrannsóknir til að fylgjast með lifrarstarfsemi áður en þú byrjar í meðferð með Givlaari og reglulega meðan á meðferðinni stendur. Ef niðurstöður úr þessum rannsóknum eru óeðlilegar mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn taka ákvörðun um hvort gera skuli hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg. Óeðlilegar niðurstöður hafa komið fram hjá sumum sjúklingum sem fá meðferð með þessu lyfi, helst 3 til 5 mánuðum eftir að meðferð er hafin.

### Nýrnasjúkdómar

Notkun þessa lyfs getur haft áhrif á nýrun, einkum ef þú hefur nú þegar greinst með nýrnavandamál. Læknirinn mun fylgjast með nýrnastarfsemi hjá þér meðan þú færð þetta lyf, einkum ef þú ert þegar með nýrnavandamál.

### Rannsóknir á hómósysteingildum

Þegar þú notar lyfið getur verið að blóðrannsóknir sýni hækkun hómósysteins, sem er tegund amínósýra, samanborið við magn hómósysteins áður en meðferðin hófst. Læknirinn athugar magn hómósysteins í blóði fyrir meðferð og meðan á henni stendur. Ef gildi hómósysteins eru hækkuð getur verið að læknirinn hefji meðferð með lyfjum sem lækka hómósysteinn.

## **Börn**

Ekki má nota þetta lyf hjá börnum yngri en 12 ára vegna þess að engin reynsla er af notkun lyfsins í þessum aldurshópi.

## **Notkun annarra lyfja samhliða Givlaari**

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þegar ákveðin lyf eru notuð getur þetta lyf lengt eða aukið verkun þeirra eða haft áhrif á aukaverkanir þeirra.

## **Meðganga**

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað.

## **Brjóstgjöf**

Dýrarannsóknir benda til þess að lyfið berist hugsanlega í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti skaltu leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Læknirinn mun hjálpa þér að taka ákvörðun um

hvort hætta eigi brjóstagjöf eða stöðva meðferð með Givlaari, með hliðsjón af ávinningi brjóstagjafar fyrir barnið og ávinningi af meðferðinni fyrir þig.

### **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að lyfið hafi áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla.

### **Givlaari inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum millilítra, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig Givlaari er gefið**

### **Hversu mikið af Givlaari er gefið**

Læknirinn reiknar út hve mikið á að gefa þér af lyfinu. Skammturinn fer eftir líkamsþyngd þinni.

- Ráðlagður skammtur er 2,5 milligrömm fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar þinnar.
- Þú munt fá lyfið einu sinni í mánuði (á 4 vikna fresti).
- Ef blóðrannsóknir sýna fram á lifrарvandamál gæti læknirinn gert hlé á Givlaari-meðferðinni eða stöðvað hana til frambúðar. Læknirinn gæti íhugað að hefja meðferðina aftur með minni skammti.

### **Hvernig Givlaari er gefið**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur sér um að gefa þér þetta lyf einu sinni í mánuði. Það er gefið með inndælingu undir húð (húðbeðsdælingu) á magasvæðinu (kvið), eða í einhverjum tilvikum á upphandlegg eða læri. Skipt verður á milli stungustaða í hvert skipti. Ef skammturinn er stærri en 1 ml þarf að nota fleiri en eitt hettuglas og gefa fleiri en eina inndælingu undir húð.

### **Ef þér er gefinn of stór skammtur af Givlaari**

Ef svo ólíklega vill til að læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefi þér of mikið af lyfinu (ofskömmtun) munu þau fylgjast með aukaverkunum hjá þér.

### **Ef sleppt er úr skammti af Givlaari**

Ef þú hefur misst af lyfjagjöf skaltu tala við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn við fyrsta tækifæri. Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Alvarlegar aukaverkanir**

Alvarleg ofnæmisviðbrögð (sjaldgæf: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna um alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmisviðbrögð) – stöðva þarf inndælinguna og hugsanlega þarf þú að taka önnur lyf til að meðhöndla viðbrögðin:

- bólga – aðallega í vörum, tungu eða hálsi, sem veldur kyngingar- eða öndunarerfiðleikum
- erfiðleikar eða öngljóð við öndun
- svimatilfinning eða yfirlið
- útbrot, ofsakláði



- kláði

### Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

**Mjög algengar:** geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Ógleði
- Transamínasahækkun sem kemur fram í blóðrannsóknnum, transamínasar eru lifrarensím (merki um mögulega lifrabólgu)
- Húðútbrot, þ.m.t. roði, kláði eða þurrkur í húð, exem eða ofsakláði
- Kreatínínhækkun sem kemur fram í blóðrannsóknnum, kreatínín er efni sem nýrun losa úr líkamanum, eða minnkaður gauksúunarhraði (merki um mögulega nýrnasjúkdóma)
- Roði, verkur, kláði eða bólga á stungustað (viðbrögð á stungustað)
- Þreytutilfinning

**Algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Ákveðin tegund ofnæmisviðbragða (ofnæmi) – með einkennum á borð við ofsakláða, útbrot, bólgu í augum, munni eða andliti, erfiðleika við öndun, kláða
- Bólga í brisi (briskirtilsbólga)
- Blóðprufur sem sýna hækkun hómósysteins (tegund amínósýra).

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Givlaari

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þetta lyf er eingöngu einnota. Nota skal lyfið strax eftir opnun.

Geymið við lægri hita en 25 °C.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn fargar þeim lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Givlaari inniheldur

- Virka innihaldsefnið er gívósíran.
- Hver ml inniheldur gívósírannatríum sem jafngildir 189 mg af gívósírani.
- Önnur innihaldsefni eru natríumhýdroxíð, fosfórsýra og vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „Givlaari inniheldur natríum“.

## Lýsing á útliti Givlaari og pakkningastærðir

Lyfið er tært, litlaust til gulleitt stungulyf, lausn.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas með 1 ml af stungulyfi, lausn.

## Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### België/Belgique/Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

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

### Lietuva

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

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

### Deutschland

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

### Nederland

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

### Eesti

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

### Norge

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

### Ελλάδα

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

### Österreich

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

### España

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

### Polska

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

**Notkunarleiðbeiningar**

Aðeins til notkunar undir húð.

- Safnið saman þeim hlutum sem ekki fylgja með í pakkningunni en nota þarf við lyfjagjöfina, þar má nefna dauðhreinsaða sprautu (1 ml eða 3 ml), 21-G nál eða stærri, 25 G eða 27 G nál, og ílát fyrir oddhvassa hluti.

- Reiknið út nauðsynlegt magn Givlaari með hliðsjón af ráðlögðum skammti miðað við líkamsþyngd. Ef skammturinn er stærri en 1 ml þarf að nota fleiri en eitt hettuglas og gefa fleiri en eina inndælingu undir húð. Hámarks magn sem gefa má í stakri inndælingu er 1,5 ml.
- Þegar Givlaari er dregið upp skal halda hettuglasinu uppréttu eða halla því örlítið og ganga úr skugga um að flati endi nálarinnar snúi niður á við.
- Dragið tiltekið inndælingarmagn upp með 21 G nál eða stærri nál.
- Skiptið skömmtum sem eru yfir 1,5 ml jafnt í fleiri sprautur, þannig að hver sprauta innihaldi nokkurn veginn sama magn.
- Látið nálinu og sprautuna vísa beint upp og sláið létt á sprautuna til að loftbólur safnist fyrir efst í henni. Þegar allar loftbólurnar eru komnar efst í sprautuna skal ýta varlega á sprautustimpilinn til að ná loftbólunum út úr sprautunni. Gangið úr skugga um að enn sé rétt magn af lyfinu eftir í sprautunni.
- Þegar skammturinn hefur verið undirbúinn í sprautunni skal skipta grófu nálinni (21 G eða stærri) út fyrir annaðhvort 25 G nál eða 27 g nál.
- Athugið: Ekki má fylla 25 G eða 27 G nálinu með lyfinu.
- Hægt er að dæla lyfinu inn á kviðsvæði, eða eftir þörfum, aftan á / utanvert á upphandlegg eða læri. Íhugið að skipta reglulega um stungustað. Ekki skal gefa lyfið í örvef eða á svæði sem eru rauð, bólgin eða upphleypt.
- Athugið: Þegar inndælingin undir húð er gefin í kvið skal forðast að dæla í svæði sem er 5 cm að þvermáli umhverfis naflann.
- Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku og látið þorna vel.
- Notið viðeigandi inndælingaraðferð. Ekki má dæla í bláæð eða vöðva.
- Klípið í húðina á stungustaðnum og lyftið henni aðeins upp. Stingið nálinni inn þannig að hún myndi rétt horn (90 gráður) við húðina, þannig berst lyfið í húðbeðinn. Ef sjúklingurinn er mjög grannur eða ef nálin er lengri en 2,5 cm skal stinga nálinni inn með 45-gráðu horni.
- Ekki má ýta á stimpilinn meðan stungið er í húðina. Þegar nálinni hefur verið stungið gegnum húðina skal sleppa svæðinu sem klípið var um og gefa skammtinn hægt með jöfnum hraða. Þegar lyfið hefur verið gefið skal bíða í að minnsta kosti 5 sekúndur áður en nálin er dregin úr húðinni. Þrýstið létt á stungustaðinn með grisju eða bómullarhnoðra eins og þörf krefur. Ekki setja nálarhettuna aftur á.
- Athugið: Til að forðast vefjaskemmdir, blæðingu undir húð og marbletti skal ekki draga stimpilinn til baka þegar nálinni hefur verið stungið í húðina.
- Ef þörf er á fleiri en einni inndælingu til að ná stökum skammti af Givlaari skulu að minnsta kosti 2 cm vera á milli stungustaða.
- Aðeins má nota hettuglasið einu sinni. Fargið lyfjaleifum í hettuglasinu í samræmi við gildandi reglur eftir að skammtinum hefur verið dælt inn.
- Aðeins má nota sprautur, yfirfærslunálar og inndælingarnálar einu sinni. Fargið öllum notuðum sprautum og nálum í samræmi við gildandi reglur.