

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Givlaari 189 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml injekcinio tirpalo yra givosirano natrio druskos, atitinkančios 189 mg givosirano.

Kiekviename flakone yra 189 mg givosirano.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis iki geltonos spalvos tirpalas (pH maždaug 7,0; osmolališkumas 275–295 mOsm/kg).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Givlaari skirtas suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių ūminės kepenų porfirijos (ŪKP) gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą vaistiniu preparatu galima pradėti tik prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam porfirijos gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Givlaari dozė yra 2,5 mg/kg kartą per mėnesį, leidžiama po oda. Dozė priklauso nuo kūno masės.

Dozę (mg) ir tūrį (ml) pacientui reikia apskaičiuoti taip, kaip nurodyta toliau.

Paciento kūno masė (kg) × dozė (2,5 mg/kg) = bendras skiriamo vaistinio preparato kiekis (mg).

Bendras kiekis (mg) / flakono koncentracija (189 mg/ml) = bendras vaistinio preparato tūris (ml), kuris turi būti suleistas.

Praleista dozė

Praleidus dozę, vaistinį preparatą reikia suleisti kaip įmanoma greičiau. Suleidus praleistą dozę, reikia atnaujinti dozavimą ir vaistinį preparatą leisti kas mėnesį.

Dozės keitimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Pacientams, kuriems kliniškai reikšmingai padidėja transaminazių aktyvumas ir kuriems dozės vartojimas buvo nutrauktas, bet transaminazių aktyvumo lygis vėliau pagerėja, galima apsvarstyti 1,25 mg/kg dozės atnaujinimo galimybę kartą per mėnesį (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Dozės koreguoti nereikia pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino $\leq 1 \times$ viršutinė normos riba (VNR) ir aspartataminotransferazės (AST) $>1 \times$ VNR, arba bilirubino nuo $>1 \times$ VNR iki $1,5 \times$ VNR). Givlaari netirtas su pacientais, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Dozės koreguoti nereikia pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [*eGFR*] nuo ≥ 15 iki <90 ml/min/1,73 m²). Givlaari netirtas su pacientais, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga ar kuriems atliekama dializė (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

12–18 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Givlaari saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vaistinis preparatas skirtas tik leisti po oda.

Šis vaistinis preparatas tiekiamas kaip paruoštas vartoti tirpalas vienkartiniam flakone.

- Reikiamas Givlaari tūris apskaičiuojamas pagal rekomenduojamą dozę pagal kūno masę.
- Maksimalus galimas vienos injekcijos tūris yra 1,5 ml. Jeigu dozė didesnė nei 1 ml, reikės daugiau nei vieno flakono.
- Jei reikia suleisti didesnę nei 1,5 ml dozę, ją reikia suleisti per kelis kartus (bendrą mėnesinę dozę padalinus vienodai keliems švirkštams, kiekvieną kartą suleidžiant maždaug tą patį tūrį), siekiant sumažinti galimą diskomfortą injekcijos vietoje dėl didelio injekcijos tūrio.
- Šį vaistinį preparatą reikia leisti į pilvą, alternatyvios injekcijos vietos gali būti šlaunis arba žastas.
- Leidžiant tolesnes injekcijas arba dozes, rekomenduojama keisti injekcijos vietą.
- Šio vaistinio preparato neturi būti leidžiama į randinį audinį arba paraudusias, uždegimo paveiktas arba patinusias vietas.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas (pvz., anafilaksija) veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai su ŪKP potipiais, išskyrus ūminę intermituojančią porfiriją (ŪIP)

Veiksmingumo ir saugumo duomenų apie pacientus, kuriems nustatyta ŪKP potipių, išskyrus ūminę intermituojančią porfiriją (ŪIP) (paveldėtąją kopropofiriją (PKP), įvairiąją porfiriją (*porphyria variegata*, PV) ir su ALA dehidratazės trūkumu susijusią porfiriją (ADP), nepakanka (žr. 5.1 skyrių). Į tai reikia atsižvelgti vertinant naudą ir riziką asmenims, kuriems nustatyta šių retų ŪKP potipių.

Anafilaksinė reakcija

Klinikinių tyrimų metu anafilaksija pasireiškė vienam pacientui, sirgusiam alergine astma ir atopija (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti ar nepasireiškia anafilaksijos požymių ir simptomų. Pasireiškus anafilaksijai, šio vaistinio preparato vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą.

Transaminazių aktyvumo padidėjimas

Givosiranu gydomiems pacientams pastebėta transaminazių aktyvumo padidėjimo atveju. Transaminazių aktyvumas dažniausiai padidėdavo tarp 3 ir 5 mėnesio nuo gydymo pradžios (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Šiuos tyrimus reikia kartoti kas mėnesį per pirmuosius 6 gydymo mėnesius, taip pat vėliau, jei yra klinikinis poreikis. Jei yra kliniškai reikšmingas transaminazių aktyvumo padidėjimas kraujyje, reikia apsvarstyti galimybę stabdyti ar nutraukti gydymą. Vėliau padidėjus transaminazių aktyvumui, galima apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą taikant 1,25 mg/kg dozę (žr. 4.2 skyrių). Duomenų apie mažesnės dozės veiksmingumą ir saugumą, ypač pacientams, kurie anksčiau patyrė transaminazių aktyvumo padidėjimą, nepakanka. Nėra duomenų apie nuoseklų 1,25 mg/kg dozės didinimą iki 2,5 mg/kg dozės, kai dozės vartojimas buvo nutrauktas dėl transaminazių aktyvumo padidėjimo (žr. 4.8 skyrių).

Padidėjęs homocisteino kiekis kraujyje

Pacientams, kurie serga ŪKP, turi vitaminų trūkumą ar serga lėtine inkstų liga, gali padidėti homocisteino kiekis kraujyje. Gydymo givosiranu metu buvo stebimas homocisteino kiekio padidėjimas kraujyje, palyginti su kiekiu prieš pradėdant gydymą (žr. 4.8 skyrių). Gydymo givosiranu metu padidėjusio homocisteino kiekio kraujyje klinikinė reikšmė nežinoma. Vis dėlto homocisteino kiekio padidėjimas anksčiau buvo siejamas su padidėjusia tromboembolinių reiškinių rizika.

Rekomenduojama ištirti homocisteino kiekį kraujyje prieš pradėdant gydymą ir stebėti pokyčius gydymo givosiranu metu. Pacientams, kuriems homocisteino kiekis padidėjęs, galima taikyti homocisteino kiekį mažinantį gydymą.

Poveikis inkstų funkcijai

Gydant givosiranu, pranešta apie padidėjusį kreatinino kiekį serume ir *eGFR* sumažėjimą. Placebu kontroliuojamo tyrimo metu kreatinino koncentracijos padidėjimo mediana 3-ią mėnesį buvo 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl) ir toks padidėjimas išnyko arba stabilizavosi iki 6-o mėnesio, tęsiant gydymą ir kas mėnesį skiriant 2,5 mg/kg givosirano.

Kai kuriems pacientams, jau sirgusiems inkstų liga, buvo pastebėtas inkstų funkcijos sutrikimo progresavimas. Tokiais atvejais gydymo metu reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinio vaistų sąveikos tyrimo metu givosiranas silpnai ar vidutiniškai sumažino tam tikrų CYP450 fermentų aktyvumą kepenyse, todėl padidėjo ekspozicija plazmoje:

- CYP1A2: kofeino C_{max} padidėjo 1,3 karto, o $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 3,1 karto;
- CYP2D6: dekstrometorfano C_{max} padidėjo 2,0 kartus, o $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 2,4 karto;
- CYP2C19: omeprazolo C_{max} padidėjo 1,1 karto, o $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 1,6 karto;
- CYP3A4: midazolamo C_{max} padidėjo 1,2 karto, o $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 1,5 karto;
- CYP2C9: jokio poveikio losartano ekspozicijai.

Gydant Givlaari, rekomenduojama atsargiai vartoti vaistinius preparatus, kurie yra CYP1A2 arba CYP2D6 substratai, nes šis vaistinis preparatas gali sustiprinti ar prailginti jų terapinį poveikį arba pakeisti jų sukeltų nepageidaujamų reiškinių pobūdį. Atsižvelgdami į patvirtintą vaistinio preparato ženklinimą, apsvarstykite galimybę sumažinti CYP1A2 arba CYP2D6 substrato dozes.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie givosirano vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai dėl toksinio poveikio nėščiosioms (žr. 5.3 skyrių). Šio vaistinio preparato vartojimą nėštumo metu galima apsvarstyti atsižvelgiant į laukiamą naudą moters sveikatai ir galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar givosiranas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad givosiranas išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Givlaari.

Vaisingumas

Duomenų apie givosirano poveikį žmonių vaisingumui nėra. Atliekant tyrimus su gyvūnais, poveikio patinų arba patelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Givlaari gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Givosiranu gydomiems pacientams dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos yra reakcijos injekcijos vietoje (RIV) (36 %), pykinimas (32,4 %) ir nuovargis (22,5 %). Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti gydymą, buvo padidėjęs transaminazių aktyvumas (0,9 %) ir anafilaksinė reakcija (0,9 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos kaip MedDRA pageidaujamos sąvokos pagal MedDRA organų sistemų klasę (OSK) pagal dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų dažnis taip:

- Labai dažni ($\geq 1/10$)
- Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
- Nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)

1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksinė reakcija	Nedažni
	Padidėjusio jautrumo reakcijos	Dažni
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Labai dažni
	Pankreatitas	Dažni
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Transaminazių aktyvumo padidėjimas	Labai dažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ^a	Labai dažni
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis ^b	Labai dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcijos injekcijos vietoje	Labai dažni
	Nuovargis	Labai dažni
Tyrimai	Padidėjęs homocisteino kiekis kraujyje ^c	Dažni

^a Apima niežėjimą, egzemą, eritemą, išbėrimą, niežtintį išbėrimą, dilgėlinę.

^b Apima padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje, sumažėjusį glomerulų filtracijos greitį, lėtinę inkstų ligą (sumažėjusį *eGFR*), inkstų funkcijos sutrikimą.

^c Apima neįprastą homocisteino kiekį kraujyje, hiperhomocisteinemiją, padidėjusį homocisteino kiekį kraujyje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kepenų funkcijos tyrimai

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu 7 (14,6 %) pacientams, gydytiems givosiranu, ir vienam (2,2 %) pacientui, gydytam placebu, alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas daugiau nei 3 kartus viršijo VNR. 5 pacientams, gydytiems givosiranu, transaminazių aktyvumo padidėjimas išnyko toliau vartojant tas pačias 2,5 mg/kg dozes. Pagal protokolą vienam pacientui (kuriam nustatyta *porphyria variegata*), kurio ALT daugiau kaip 8 kartus viršijo VNR, nutraukė gydymą, o vienas pacientas, kurio ALT daugiau kaip 5 kartus viršijo VNR, sustabdė gydymą ir vėliau pradėjo vartoti 1,25 mg/kg dozę. ALT aktyvumo padidėjimas abiem pacientams išnyko.

Reakcijos injekcijos vietoje

Placebu kontroliuojamų ir atvirųjų klinikinių tyrimų metu pranešta apie 36 % pacientų reakcijas injekcijos vietoje, kurios paprastai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo, dažniausiai laikinos ir išnyko negydant. Dažniausi pasireiškę simptomai buvo eritema, skausmas ir niežėjimas. Reakcijos injekcijos vietoje pasireišė 7,8 % injekcijų, bet gydymas nebuvo nutrauktas. Trims pacientams (2,7 %) ankstesnėje injekcijos vietoje pasireišė vienkartinės, trumpalaikės, vėlesnės eritemos reakcijos, vėliau vartojant kitą dozę.

Imunogeniškumas

Placebu kontroliuojamų ir atvirųjų klinikinių tyrimų metu 1 iš 111 (0,9 %) pacientų, sergančių ŪKP, gydymo givosiranu metu atsirado antikūnų prieš vaistus (APV). APV titrai buvo žemi ir trumpalaikiai, duomenų apie poveikį vaistinio preparato klinikiniam veiksmingumui, saugumui, farmakokinetinėms ar farmakodinaminėms savybėms negauta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą nebuvo. Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar neatsiras nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir tokiu atveju pradėti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo sistemą ir metabolizmą veikiantys vaistai, ATC kodas – A16AX16

Veikimo mechanizmas

Givosiranas yra dvigrandė mažos interferencijos ribonukleino rūgštis (angl. *a double-stranded small interfering ribonucleic acid, siRNA*), sukianti aminolevulino rūgšties 1 sintazės (angl. *aminolevulinic acid synthase 1, ALAS1*) matricinės ribonukleino rūgšties (angl. *messenger ribonucleic acid, mRNA*) irimą hepatocituose dėl RNR interferencijos, todėl padidėjusi kepenų *ALAS1 mRNA* sumažėja iki normos. Dėl to sumažėja cirkuliuojančių neurotoksinių tarpininkų – aminolevulino rūgšties (ALR) ir porfobilinogeno (PBG), kurie yra pagrindiniai veiksniai, sukiantys ŪKP priepuolius ir kitus ligos pasireiškimus.

Farmakodinaminis poveikis

Placebu kontroliuojamo tyrimo (ENVISION) metu ŪKP sergantiems pacientams, kuriems buvo skiriama 2,5 mg/kg givosirano kartą per mėnesį, šlapimo ALR ir PBG sumažėjimo mediana buvo atitinkamai 83,7 % ir 75,1 % nuo pradinio lygio, praėjus 14 dienų po pirmosios dozės vartojimo. Maksimalus ALR ir PBG kiekio sumažėjimas buvo pasiektas maždaug 3 mėnesį, kai ALR sumažėjimo nuo pradinio lygio mediana buvo 93,8 %, o PBG – 94,5 %, ir toks sumažėjimas buvo palaikomas kartojant dozę kartą per mėnesį.

Remiantis stebėjimo duomenimis ir modeliavimu, kartą per mėnesį vartojant 2,5 mg/kg givosirano dozę, ALR kiekis labiau sumažėjo ir mažiau svyravo, palyginti su mažesnėmis nei 2,5 mg/kg dozėmis ar dozėmis kas 3 mėnesius.

Klinikinis veiksmingumas

Givosirano veiksmingumas buvo vertinamas atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo tarptautinio tyrimo (ENVISION) metu.

ENVISION

Iš viso 94 pacientai, sergantys ŪKP (89 pacientai, sergantys ūmine intermituojančia porfirija (ŪIP), 2 pacientai, sergantys *porphyria variegata (PV)*, 1 pacientas, sergantis paveldėtąja koproporfirija (PKP), ir 2 pacientai, kuriems su porfirija susijusio geno mutacija nenustatyta), buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti santykiu 1:1 ir jiems kartą per mėnesį 6 mėnesių dvigubai koduoto tyrimo laikotarpiu po oda buvo leidžiama 2,5 mg/kg givosirano arba placebo. Tarp pacientų, atsitiktinai atrinktų į givosirano grupę, buvo 46 pacientai, sergantys ŪIP, 1 pacientas, sergantis *PV*, ir 1 pacientas – PKP. Įtraukimo į šį tyrimą kriterijai buvo tokie: 6 mėnesių laikotarpiu iki įtraukimo į tyrimą pasireiškė bent 2 porfirijos priepuoliai, dėl kurių reikėjo hospitalizuoti, skubaus apsilankymo sveikatos priežiūros įstaigose arba hemino vartojimo į veną (i.v.) namuose. Tyrimo metu buvo leista vartoti heminą ūminiams porfirijos priepuoliams gydyti. ENVISION tyrime pacientų amžiaus mediana buvo 37,5 metų (nuo 19 iki 65 metų); 89,4 % pacientų buvo moterys, 77,7 % – baltaodžiai. Gydymo grupės buvo subalansuotos atsižvelgiant į praeityje patirtų porfirijos priepuolių metinį dažnumą (bendras pradinis vidutinis priepuolių dažnumas (mediana) – 8 priepuoliai per metus), prieš tai taikytą hemino profilaktiką, opioidinių vaistinių preparatų vartojimą ir paciento pateiktą informaciją apie lėtinių simptomų intensyvumą tarp priepuolių.

Pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo sudėtinių porfirijos priepuolių metinis priepuolių dažnis (MPD) per 6 mėnesių dvigubai koduoto tyrimo laikotarpį. Rodiklį sudarė trys komponentai: priepuoliai, dėl kurių būtina hospitalizuoti, skubus apsilankymas sveikatos priežiūros įstaigose arba i.v. hemino vartojimas namuose. Šis sudėtinis veiksmingumo rodiklis ŪIP sergantiems pacientams buvo pagrindinė (pirminė) vertinamoji baigtis, o visai ŪKP sergančių pacientų populiacijai – antrinė vertinamoji baigtis. Gydant šiuo vaistiniu preparatu, ŪIP sergantiems pacientams, palyginti su placebo grupe, reikšmingai 74 %, sumažėjo sudėtinių porfirijos priepuolių MPD (2 lentelė). Pacientų, sergančių ŪKP, rezultatai buvo panašūs ir sumažėjimas siekė 73 %. Vertinant kiekvieną iš 3 komponentų, sudarančių sudėtinių porfirijos priepuolių mažinimo vertinamąją baigtį, buvo stebimi nuoseklūs rezultatai.

Per 6 mėnesius stebėti rezultatai išliko iki 12 mėnesio ir pacientų, kurie ir toliau vartojo vaistinio preparato dozes per atvirojo tyrimo pratęsimo laikotarpį, MPD mediana (Q1, Q3) buvo 0,0 (0,0; 3,5).

Givosiranas, palyginti su placebo, sumažino pacientų, sergančių ŪKP, porfirijos priepuolių skaičių visuose iš anksto nustatytuose pogrupiuose, įskaitant amžių, lytį, rasę, regioną, pradinį kūno masės indeksą (KMI), ankstesnį profilaktinį hemino vartojimą, anksčiau buvusių priepuolių dažnumą, prieš tai buvusį ilgalaikį opioidų vartojimą nesant priepuolių ir prieš tai buvusius lėtinius simptomus nesant priepuolių.

Buvo tiriamos papildomos pacientų, sergančių ŪIP, klinikinio veiksmingumo vertinamosios baigtys, apibendrintos 2 lentelėje.

2 lentelė. Pacientų, sergančių ŪIP, klinikinio veiksmingumo rezultatai per 6 mėnesių dvigubai koduoto ENVISION tyrimo laikotarpį

Vertinamoji baigtis	Placebas (N=43)	Givosiranas (N=46)
Sudėtinių porfirijos priepuolių metinis priepuolių dažnis ^a		
Vidutinis MPD (95 % PI) ^b	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
Dažnio rodiklis (95 % PI) ^b (givosiranas/placebas)	0,26 (0,16; 0,41)	
P reikšmė ^b	<0,001	
MPD mediana (Q1, Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Pacientų su 0 priepuolių skaičius (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Hemino vartojimo dienos per metus		
Vidurkis (95 % PI) ^b	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Santykis (95 % PI) ^b (givosiranas/placebas)	0,23 (0,11; 0,45)	
P reikšmė ^b	<0,001	
Paros didžiausio skausmo rodiklis ^c		
Pradinis, mediana (Q1, Q3)	3,3 (1,9; 5,6)	2,2 (1,2; 4,5)
Skirtumo dėl gydymo mediana (95 %) (givosiranas–placebas)	–10,1 (–22,8; 0,9)	
P reikšmė	<0,05	
SF-12 FSB^d		
Pradinis, vidurkis (SN)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Pasikeitimas nuo pradinio 6-ą mėnesį, MK vidurkis (95 % PI)	1,4 (–1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
MK vidurkių skirtumas (95 % PI) (givosiranas- placebas)	3,9 (0,6; 7,3)	
Nominali P reikšmė	<0,05	

MPD – metinis priepuolių dažnis; ŪIP – ūminė intermituojanti porfirija; PI – pasikliautinis intervalas; Q1 – 1-asis kvartilis; Q3 – 3-iasis kvartilis; MK – mažiausiasis kvadratas; FSB – fizinės sveikatos balai; SF-12 – 12 sričių bendros fizinės ir psichinės sveikatos vertinimo klausimynas

^a Sudėtiniai porfirijos priepuoliai apima tris komponentus: priepuoliai, dėl kurių būtina hospitalizuoti, skubų apsilankymą sveikatos priežiūros įstaigose arba i.v. hemino vartojimą namuose.

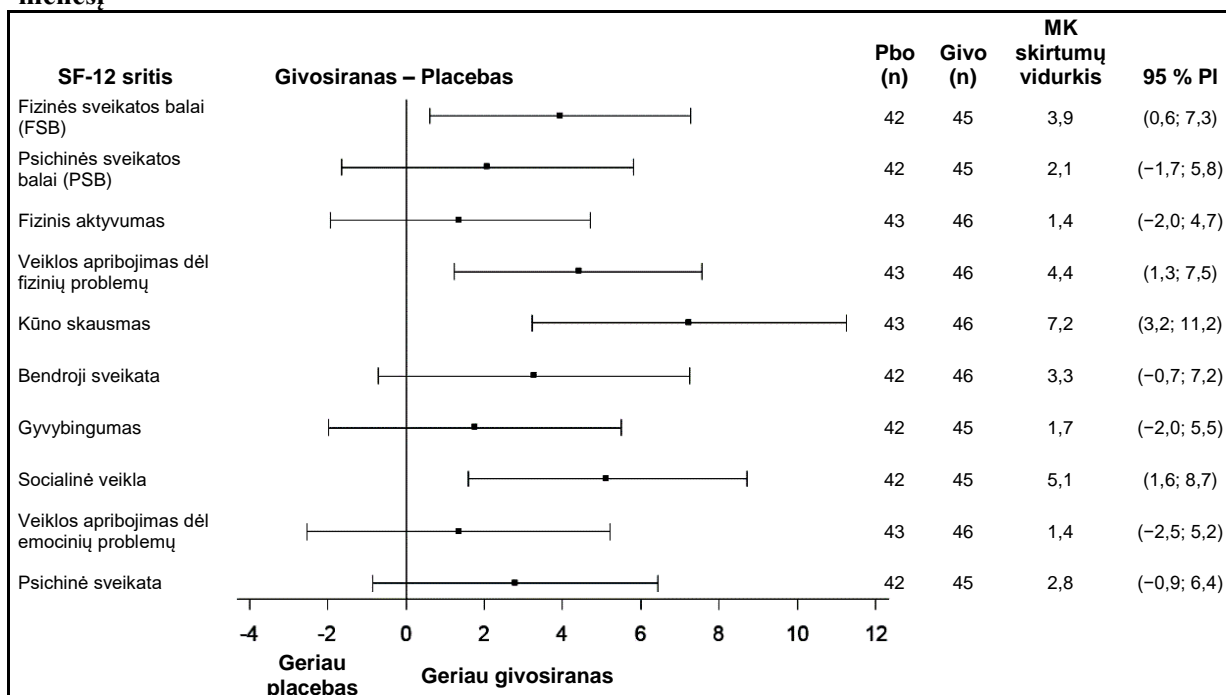
^b Paremtas neigiamos binominės regresijos modeliu. Dažnio rodiklis <1 rodo palankų givosirano vartojimo rezultatą.

^c Pacientai pateikė informaciją, kaip jie kasdien vertino savo stipriausią skausmą pagal 0–10 skaitinę vertinimo skalę (SVS). Mažesnis balas reiškia mažiau simptomų. Skirtumo dėl gydymo mediana ir PI buvo įvertinti *Hodges-Lehmann* metodu; *p* reikšmė buvo pagrįsta *Wilcoxon* rangų sumos testu, kuris buvo atliktas po to, kai duomenys parodė didelį nukrypimą nuo įprastinio pasiskirstymo.

^d Aukštesnis balas rodo pagerėjusią su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, kuri analizuota naudojant mišriųjų modelių pakartotinių matavimų (MMPM) metodą. Vertinamosios baigties statistinis reikšmingumas nebuvo oficialiai išbandytas, buvo nurodyta nominali *p* reikšmė.

Be didesnio SF-12 FSB rodiklio pagerėjimo nuo pradinio lygio 6-ą mėnesį, palyginti su pacientais, kurie buvo gydomi placebo, buvo sistemingų poveikio įrodymų, kad šis vaistinis preparatas geriau veikė kūno skausmo, aktyvumo apribojimo dėl fizinių problemų ir socialinio aktyvumo srityse, bet ne bendrosios sveikatos, fizinio aktyvumo, apribojimų dėl emocinių problemų, gyvybingumo ir psichinės sveikatos srityse (1 pav.).

1 pav. Pacientų, sergančių ŪIP, SF-12 sričių balų pasikeitimas nuo pradinio lygio 6-ą gydymo mėnesį



ŪIP – ūminė intermituojanti porfirija; PI – pasikliautinis intervalas; Givo – givosiranas; Pbo – placebo; MK – mažiausias kvadratas; PSB – psichinės sveikatos balai; FSB – fizinės sveikatos balai; SF-12 – 12 sričių bendros fizinės ir psichinės sveikatos vertinimo klausimynas, 2 versija.

Atlikus bendrą pacientų vertinimą (Bendrojo pacientų išpūdžio apie pokyčius klausimyną (angl. *Patient Global Impression of Change, PGIC*), didesnė dalis ŪIP sergančių pacientų, gydytų givosiranu (61,1 %), nei vartojusių placebo (20 %), įvertino savo bendrą būklę kaip „smarkiai pagerėjusią“ arba „daug pagerėjusią“ nuo tyrimo pradžios.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti vaistinio preparato tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais gydant ŪKP duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 ir 5.2 skyriuose).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po oda leidžiamas givosiranas greitai absorbuojamas, didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje laikas (t_{max}) pasiekiamas praėjus nuo 0,5 iki 2 valandų. Kartą per mėnesį vartojant 2,5 mg/kg dozę, didžiausia givosirano koncentracija plazmoje (C_{max}) nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai ir plotas po kreive nuo dozės pavartojimo iki 24 valandų po dozės pavartojimo (AUC_{24}) atitinkamai buvo 321 ± 163 ng/ml ir 4130 ± 1780 ng·h/ml, o atitinkamos aktyviojo metabolito reikšmės buvo $123 \pm 79,0$ ng/ml ir 1930 ± 1210 ng·h/ml.

Pasiskirstymas

Kai koncentracija plazmoje yra tokia kaip žmonių, vartojančių 2,5 mg/kg dozę kartą per mėnesį, daugiau kaip 90 % givosirano prisijungia prie plazmos baltymų. Givosirano ir aktyviojo metabolito tariamojo pasiskirstymo tūrio (V_d/F), nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai, įvertinimas populiacijoje buvo 10,4 l. Givosiranas ir jo aktyvusis metabolitas, po oda suleidus dozę, daugiausia pasiskirsto kepenyse.

Biotransformacija

Nukleazės metabolizuoja givosiraną į trumpesnio ilgio oligonukleotidus. Aktyvusis metabolitas AS(N-1)3' givosiranas (tokio pat stiprumo kaip givosiranas) buvo pagrindinis metabolitas plazmoje, jo ekspozicija buvo 45 % (AUC₀₋₂₄), vartojant po 2,5 mg/kg givosirano dozę kartą per mėnesį. *In vitro* tyrimai rodo, kad CYP450 fermentai givosirano nemetabolizuoja.

Eliminacija

Givosiranas ir jo aktyvusis metabolitas iš plazmos šalinami daugiausia metabolizmo būdu, apytikris pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 5 valandos. Tariamasis plazmos klirensas populiacijoje buvo 36,6 l/h givosirano atveju ir 23,4 l/h AS(N-1)3' givosirano atveju. Po oda suleidus givosirano, per 24 valandas su šlapimu išsiskyrė givosirano jo aktyviojo metabolito pavidalu atitinkamai iki 14 % ir 13 % suvartotos givosirano dozės. Givosirano inkstų klirensas svyravo nuo 1,22 iki 9,19 l/h, o aktyviojo metabolito – nuo 1,40 iki 12,34 l/h.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Givosirano ir jo aktyviojo metabolito farmakokinetika plazmoje buvo tiesinė, vartojant nuo 0,35 iki 2,5 mg/kg dozes. Vartojant didesnes kaip 2,5 mg/kg dozes, ekspozicija plazmoje padidėjo šiek tiek daugiau nei proporcinga dozei. Ilgą laiką vartojant rekomenduojamą 2,5 mg/kg dozę kartą per mėnesį, givosirano farmakokinetika nebuvo priklausoma nuo laiko. Kartojant dozę kartą per mėnesį, givosiranas ir jo aktyvusis metabolitas plazmoje nesikaupė.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Givosirano koncentracija plazmoje neatspindi farmakodinaminio aktyvumo laipsnio ar trukmės. Kadangi givosiranas yra skirtas kepenims gydyti, koncentracija kraujo plazmoje greitai mažėja dėl to, kad jis absorbuojamas kepenyse. Givosirano pusinės eliminacijos laikas kepenyse yra ilgas, todėl ilgėja farmakodinaminio poveikio trukmė, palaikoma dozė kartojant kartą per mėnesį.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresni nei 65 metų pacientai tirti nebuvo. Amžius nebuvo reikšminga givosirano farmakokinetikos kovariatė.

Lytis ir rasė

Klinikinių tyrimų metu givosirano farmakokinetika ir farmakodinamika dėl lyties ar rasės nesiskyrė.

Sutrikusi kepenų funkcija

Suaugusių pacientų, sergančių lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (bilirubino $\leq 1 \times \text{VNR}$ ir AST $> 1 \times \text{VNR}$ arba bilirubino nuo $> 1 \times \text{VNR}$ iki $1,5 \times \text{VNR}$), givosirano ir jo aktyviojo metabolito ekspozicija plazmoje ir farmakodinamika (ALR ir PBG sumažėjimas šlapime procentais) buvo panaši kaip ir pacientų, kurių kepenų funkcija normali. Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, tirti nebuvo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Suaugusių pacientų, sergančių lengvu inkstų funkcijos sutrikimu (*eGFR* nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min/1,73 m²), vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu (*eGFR* nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min/1,73 m²) arba sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (*eGFR* nuo ≥ 15 iki < 30 ml/min/1,73 m²), givosirano ir jo aktyviojo metabolito ekspozicija plazmoje ir farmakodinamika (ALR ir PBG sumažėjimas šlapime procentais) buvo panaši kaip ir pacientų, kurių inkstų funkcija normali (*eGFR* ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Pacientai, sergantys galutinės stadijos inkstų liga ar kuriems atliekama dializė, tirti nebuvo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Turimi duomenys rodo, kad ne amžius, o kūno masė buvo reikšminga givosirano farmakokinetikos kovariatė. Vartojant 2,5 mg/kg dozę, 12 metų ir vyresniems paaugliams pasireiškia panaši ekspozicija, kaip ir suaugusiesiems, kurių kūno svoris yra toks pats.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų, atliktų su žiurkėmis ir beždžionėmis, metu buvo nustatyta, kad žiurkės yra su givosiranu susijusiam poveikiui jautriausia rūšis ir kepenys yra labiausiai toksiškai paveiktas tiek žiurkių, tiek beždžionių organas. Nenustatyta jokių neigiamų išvadų, susijusių su nuolat, kas savaitę vartojama givosirano doze žiurkėms ir beždžionėms, kurių ekspozicija pasiekė atitinkamai 3,5 ir 26,3 kartų daugiau, palyginti su ekspozicija, pasiekta pacientams, vartojantiems maksimalią žmonėms rekomenduojamą dozę.

Genotoksiškumas / kancerogeniškumas

Dėl givosirano nepasireiškė joks galimas genotoksinis poveikis nei *in vitro*, nei *in vivo*.

Kancerogeniškumo tyrimai atlikti su Tg-rasH2 pelėmis ir *Sprague Dawley* žiurkėmis. Įvertinus givosirano poveikį 26 savaičių trukmės kancerogeniškumo tyrime su Tg-rasH2 pelėmis, nebuvo nustatyta kancerogeniškumo požymių, kai dozės neviršijo 1 500 mg/kg/mėn. Atlikus 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimą su žiurkėmis, pasireiškė poveikis navikų susidarymui, kuris apsiribojo padidėjusiu hepatoceliulines adenomas dažniu patinams, duodant 100 mg/kg/mėn. dozę (42 kartus viršijant ekspoziciją plazmoje, pasiektą skiriant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui [DRDŽ], remiantis AUC). Be to, patelėms duodant 50 mg/kg/mėn. dozę (15 kartų viršijant ekspoziciją plazmoje, pasiektą skiriant DRDŽ, remiantis AUC), buvo pastebėta proliferacinių preneoplastinių kepenų pakitimų. Šių duomenų reikšmė numatyta tikslinei populiacijai nežinoma.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis ir triušiais organogenezės metu. Givosiranas pasireiškė dideliu toksiškumu nėščioms triušių patelėms (įskaitant vidutinį nėščių patelių kūno masės sumažėjimą) ir dėl to prarasta daugiau embrionų po implantacijos dėl padidėjusios ankstyvos rezorbcijos bei retai pasitaikančių skeleto pokyčių. Tokie nustatyti faktai laikomi netiesioginiu poveikiu, atsiradusiu dėl toksiškumo nėščioms patelėms. Žiurkėms, kurių patelėms suleista toksiška dozė buvo maždaug 9 kartus didesnė už normalizuotą maksimalią žmonėms rekomenduojamą dozę, nepageidaujamo poveikio vaisiaus vystymuisi nepastebėta.

Tiriant gimusių žiurkių vystymąsi, poveikio jaunikių augimui ir vystymuisi nenustatyta.

Suleidus givosirano, nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Fosfato rūgštis (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Atidarius flakoną, vaistinis preparatas turi būti suvartotas iš karto.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Stiklinis flakonas su fluoropolimeru dengtu chlorbutilo gumos kamščiu ir nulupama aliuminio apsauga. Kiekviename flakone yra 1 ml injekcinio tirpalo.

Pakuotėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šis vaistinis preparatas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdamas
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/20/1428/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. kovo 2 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdamas
Nyderlandai

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Givlaari 189 mg/ml injekcinis tirpalas
givosiranas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone (1 ml injekcinio tirpalo) yra givosirano natrio druskos, atitinkančios 189 mg givosirano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:
Natrio hidroksidas
Fosfato rūgštis
Injekcinis vanduo
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
189 mg/1 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdamas
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1428/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Givlaari

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Givlaari 189 mg/ml injekcinis tirpalas
givosiranas
Leisti po oda.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

189 mg/1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Givlaari 189 mg/ml injekcinis tirpalas givosiranas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Givlaari ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Givlaari
3. Kaip vartoti Givlaari
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Givlaari
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Givlaari ir kam jis vartojamas

Kas yra Givlaari

Givlaari sudėtyje yra veikliosios medžiaga givosirano.

Kam Givlaari vartojamas

Givlaari yra vartojamas suaugusiųjų ir vyresnių nei 12 metų paauglių ūminės kepenų porfirijos gydymui.

Kas yra ūminė kepenų porfirija

Ūminė kepenų porfirija yra reta paveldima liga. Ją sukelia vieno iš baltymų, kurie kepenyse gamina molekule, vadinamą hemu, defektas. Kadangi viename iš baltymų, reikalingų hemui gaminti, yra sutrikimų, kaupiasi tam tikros medžiagos, kurios naudojamos hemui gaminti, t. y. aminolevulino rūgštis (ALR) ir porfobilinogenas (PBG). Per didelę ALR ir PBG koncentracija gali pažeisti nervus ir sukelti stiprių skausmo, pykinimo, raumenų silpnumo ir psichikos funkcijų pokyčių priepuolių. Kai kuriems pacientams, sergantiems ūmine kepenų porfirija, tarp priepuolių taip pat gali pasireikšti tokie simptomai kaip skausmas ir pykinimas. Pacientų, sergančių ūmine kepenų porfirija, ilgesnės trukmės komplikacijos yra padidėjęs kraujospūdis, lėtinė inkstų liga ir kepenų liga.

Kaip Givlaari veikia

Šis vaistas veikia mažindamas fermento pavadinimu *ALAS1*, kuris kontroliuoja, kiek ALR ir PBG išskiria kepenys, kiekį. Sumažėjus *ALAS1*, kepenys gamina mažiau ALR ir PBG. Tai gali padėti mažinti ligos daromą poveikį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Givlaari

Givlaari vartoti draudžiama

- jei Jums kada nors pasireiškė sunki alerginė reakcija į givosiraną ar bet kurią kitą pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Sunki alerginė reakcija

- Iš karto praneškite gydytojui arba slaugytojui, jei Jums pasireiškia kokie nors sunkios alerginės reakcijos požymiai. Požymiai išvardyti 4 skyriaus poskyryje „Sunkus šalutinis poveikis“.
- Jei Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija, gydytojas arba slaugytojas iš karto daugiau nebeskirs ir nebeleis Jums šio vaisto ir simptomams kontroliuoti Jums gali tekti vartoti kitų vaistų.

Kepenų sutrikimai

Šio vaisto vartojimas gali paveikti kepenis. Prieš pradėdant gydymą Givlaari ir periodiškai gydymo metu Jums bus atlikti kraujo tyrimai kepenų funkcijai patikrinti. Jeigu šie tyrimai rodo neįprastus rezultatus, gydytojas arba slaugytoja nuspręs, ar pertraukti gydymą, ar nutraukti jį visam laikui. Kai kurių pacientų, gydytų šiuo vaistu, rezultatai buvo neįprasti, daugiausia tai buvo stebima praėjus nuo 3 iki 5 mėnesių nuo gydymo pradžios.

Inkstų sutrikimai

Šio vaisto vartojimas gali paveikti inkstus, ypač jeigu Jums jau buvo diagnozuota inkstų liga. Jūsų gydytojas tikrins, kaip veikia Jūsų inkstai, kai vartojate šį vaistą, ypač jei jau turite problemų dėl inkstų.

Homocisteino kiekio tyrimai

Vartojant šį vaistą, kraujo tyrimai gali rodyti padidėjusį homocisteino, vienos iš aminorūgščių rūšies, kiekį, palyginti su homocisteino kiekiu prieš pradėdant gydymą. Gydymo pradžioje ir jo metu gydytojas tirs homocisteino kiekį kraujyje. Jeigu homocisteino kiekis yra padidėjęs, gydytojas gali taikyti homocisteino kiekį mažinantį gydymą.

Vaikams

Šio vaisto turi nevartoti jaunesni nei 12 metų vaikai, kadangi nėra jokios patirties, susijusios su šio vaisto vartojimu šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Givlaari

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Vartojant tam tikrų vaistų, šio vaisto poveikis gali pailgėti ar sustiprėti arba pasikeisti šalutinis poveikis.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Žindymas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad šis vaistas gali išsiskirti į motinos pieną. Jeigu žindote kūdikį, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą Jums, gydytojas padės Jums nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti gydymą Givlaari.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nepanašu, kad šis vaistas turi poveikį gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Givlaari sudėtyje yra natrio

Šio vaisto ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Givlaari

Koks Givlaari kiekis skiriamas

Gydytojas spęs, kiek vaisto suleisti. Skiriamas kiekis priklausys nuo Jūsų kūno masės.

- Rekomenduojama dozė yra 2,5 miligramo kiekvienam kūno masės kilogramui.
- Vaistas bus leidžiamas kartą per mėnesį (kas 4 savaites).
- Jeigu kraujo tyrimai rodo kepenų sutrikimus, gydytojas gali nutraukti gydymą arba sustabdyti gydymą Givlaari visam laikui. Gydytojas gali nuspręsti vėl skirti vartoti mažesnę dozę.

Kaip vartoti Givlaari

Šį vaistą kartą per mėnesį Jums suleis gydytojas arba slaugytojas. Jis suleidžiamas po oda (subkutaniniu būdu) į pilvo sritį arba kai kuriais atvejais – į žastą ar šlaunį. Injekcijos vieta bus keičiama. Jei dozę sudaro daugiau nei 1 ml, gali prireikti daugiau nei vieno flakono ir gali tekti leisti daugiau nei vieną injekciją po oda.

Ką daryti pavartojus per didelę Givlaari dozę?

Neįtikėtiniu atveju, jei gydytojas ar slaugytoja skirtų per didelę dozę (perdozuotų), jie tikrins, ar nėra šalutinio poveikio.

Pamiršus pavartoti Givlaari

Jei praleidote vizitą, kurio metu turėjo būti suleista injekcija, kuo greičiau pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Sunkios alerginės reakcijos (nedažnos: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei Jums pasireiškė kuris nors iš šių sunkios alerginės reakcijos (anafilaksinės reakcijos) požymių – injekcijas reikės nutraukti, o reakcijai valdyti gali tekti vartoti kitų vaistų:

- patinimas – daugiausia lūpų, liežuvio ar ryklės (gerklės), dėl kurio sunku ryti ar kvėpuoti;

- kvėpavimo sutrikimai ar švokštimas;
- svaigulys ar apalpinimas;
- išbėrimas, dilgėlinė;
- niežėjimas.

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei pastebite kurį nors iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių.

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- pykinimas;
- paraudimas, skausmas, niežėjimas ar patinimas injekcijos vietoje (reakcija injekcijos vietoje);
- odos išbėrimas, įskaitant paraudusią, niežtinčią ar sausą odą, egzemą arba dilgėlinę;
- nuovargis;
- kraujo tyrimai, rodantys transaminazių, kurios yra kepenų fermentai, aktyvumo padidėjimą (galimas kepenų uždegimo požymis);
- kraujo tyrimai, rodantys kreatinino, medžiagos, kurią iš organizmo pašalina inkstai; koncentracijos padidėjimą arba sumažėjusį glomerulų filtracijos greitį (galimų inkstų sutrikimų požymiai).

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- tam tikro tipo alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas) – su tokiais simptomais kaip dilgėlinė, išbėrimas, akių, burnos ar veido patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, niežėjimas;
- kasos uždegimas (pankreatitas);
- kraujo tyrimas rodo padidėjusį homocisteino (vienos iš aminorūgščių rūšies) kiekį.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Givlaari

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po žodžių „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šis vaistas skirtas vienkartiniam vartojimui. Atidarius vaisto flakoną, vaistą reikia iš karto suvartoti.

Laikykite ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Jūsų gydytojas arba slaugytojas utilizuos visus daugiau nebevertotinus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Givlaari sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra givosiranas.
- Kiekviename injekcinio tirpalo ml yra givosirano natrio druskos, atitinkančios 189 mg givosirano.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio hidroksidas, fosfato rūgštis ir injekcinis vanduo.

Givlaari išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas yra skaidrus, bespalvis iki geltonos spalvos injekcinis tirpalas.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas, kuriame yra 1 ml injekcinio tirpalo.

Registruotojas ir gamintojas

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdamos
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Malta

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

Česká republika

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

Nederland

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

Danmark

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

Norge

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

Deutschland

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Portugal

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

España

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vartojimo instrukcija

Preparatas vartojamas tik leidžiant po oda.

- Pasiimkite reikmenis, kurių nėra pakuotėje ir kurie reikalingi leidžiant vaistą, įskaitant sterilų švirkštą (1 ml arba 3 ml), 21 dydžio (G) arba didesnę adatą, 25 G arba 27 G adatą ir aštrių daiktų talpyklą.
- Apskaičiuokite reikiamą Givlaari tūrį pagal rekomenduojamą dozę pagal kūno masę. Jei dozė sudaro daugiau nei 1 ml, gali prireikti daugiau nei vieno flakono ir gali tekti leisti daugiau nei vieną injekciją po oda. Maksimalus leidžiamas vienos injekcijos tūris yra 1,5 ml.
- Norėdami išsiurbti Givlaari, laikykite flakoną vertikaliai arba pakreipkite nedideliu kampu ir įsitikinkite, kad plokščias adatos kraštas yra nukreiptas žemyn.
- Išsiurbkite nurodytą injekcijos tūrį su 21 G dydžio arba didesne adata.

- Dozes, kurioms reikia didesnio nei 1,5 ml tūrio, lygiai padalinkite į kelis švirkštus taip, kad kiekvienos injekcijos tūris būtų maždaug vienodas.
- Nukreipkite adatą ir švirkštą tiesiai aukštyn ir pabaksnokite švirkštą, kad oro burbuliukai pakiltų viršų. Kai burbuliukai bus viršuje, švelniai paspauskite stūmoklį, kad oras išeitų iš švirkšto. Patikrinkite, ar švirkšte vis dar yra tinkamas vaisto kiekis.
- Paruošę dozę ir ruošdamiesi panaudoti švirkštą, 21 G ar didesnę adatą pakeiskite 25 G arba 27 G adata.
- Pastaba. Nespauskite šio vaisto į 25 G arba 27 G adatą.
- Injekcija gali būti leidžiama pilvo srityje, arba, jei reikia, žasto užpakalinėje arba šoninėje dalyje arba šlaunyse. Stenkitės keisti injekcijų leidimo vietą. Neleiskite vaisto į randinį audinį arba paraudusias, uždegimo paveiktas arba patinusias vietas.
- Pastaba. Leisdami injekciją po oda į pilvą, venkite 5,0 cm skersmens apskritimo aplink bambą.
- Nuvalykite vietą, kur ketinate leisti vaistą, spiritu suvilgyta vata ir palaukite, kol vieta visiškai išdžius.
- Naudokite tinkamą injekcijos leidimo būdą. Neleiskite į veną ar raumenis.
- Sugnybkite ir pakelkite odą injekcijai pasirinktoje vietoje. Įdurkite adatą stačiu kampu (90 laipsnių), kad injekcija vyktų tiesiai po oda. Pacientams, kurių poodinio audinio nedaug, arba jei adatos dydis yra ilgesnis nei 2,5 cm, adatą reikia durti 45 laipsnių kampu.
- Kol duriate per odą, stūmoklio nespauskite. Kai adata perduria odą, paleiskite sugnybtą odą ir lėtai ir vienodai leiskite dozę. Suleidę vaistą, palaukite bent 5 sekundes ir tada ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, lengvai prispauskite marlę arba vatos gabalėlį injekcijos vietoje. Neuždėkite adatos dangtelio atgal.
- Pastaba. Įdūrę adatą, netraukite stūmoklio atgal, kad išvengtumėte audinių pažeidimo, hematomos ir kraujosruvų.
- Jei vienai Givlaari dozei suleisti reikia daugiau nei vienos injekcijos, injekcijos vietos turi būti bent 2 cm atstumu nuo ankstesnių injekcijų vietų.
- Flakoną naudokite tik vienam kartui. Suleidę dozę, nepanaudotą vaisto likutį flakone utilizuokite pagal vietinius reikalavimus.
- Naudokite švirkštus, adatas vaistui iš flakono išsiurbti ir injekcines adatas tik vieną kartą. Panaudotus švirkštus ir adatas utilizuokite pagal vietinius reikalavimus.