I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Givlaari 189 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma satur nātrija givosirānu, kas atbilst 189 mg givosirāna (*givosiran*).

Katrā flakonā ir 189 mg givosirāna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums (pH aptuveni 7,0; osmolalitāte: 275–295 mOsm/kg).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Givlaari ir indicēts akūtas aknu porfīrijas (AAP) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk porfīrijas ārstēšanā pieredzējuša veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

<u>Devas</u>

Ieteicamā Givlaari deva ir 2,5 mg/kg vienu reizi mēnesī, ievadot zemādas injekcijas veidā. Deva tiek noteikta, pamatojoties uz faktisko ķermeņa svaru.

Pacientam nepieciešamā deva (mg) un tilpums (ml) jāaprēķina šādi:

Pacienta ķermeņa masa (kg) × deva (2,5 mg/kg) = kopējais ievadāmais zāļu daudzums (mg).

Kopējais daudzums (mg), dalīts ar flakona koncentrāciju (189 mg/ml) = kopējais injicējamais zāļu tilpums (ml).

Izlaista deva
Ja deva tiek izlaista, zāles jāievada pēc iespējas ātrāk. Pēc aizmirstās devas ievadīšanas jāturpina zāļu ievadīšana ik pēc mēneša.

Devas pielāgošana blakusparādību gadījumā
Pacientiem ar klīniski nozīmīgu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, kuriem pārtraukta devas lietošana ar sekojošu transamināžu līmeņa uzlabošanos, var apsvērt terapijas atsākšanu ar devu 1,25 mg/kg vienu reizi mēnesī (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

<u>Īpašas pacientu grupas</u>

Gados vecāki pacienti
Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis ≤ 1 x normas augšējā robeža (NAR) un aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis > 1 x NAR, vai bilirubīna līmenis no > 1 līdz 1,5 x NAR) deva nav jāpielāgo. Givlaari nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums [eGFR] no ≥ 15 līdz < 90 ml/min/1,73 m²) deva nav jāpielāgo. Givlaari nav pētīts pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Givlaari drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 12 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tikai subkutānai lietošanai.

Šīs zāles tiek piegādātas kā lietošanai gatavs šķīdums vienreizējas lietošanas flakonā.

- Nepieciešamais Givlaari tilpums jāaprēķina, pamatojoties uz ieteicamo devu, kas noteikta pēc ķermeņa masas.
- Maksimālais pieļaujamais vienas injekcijas tilpums ir 1,5 ml. Ja deva ir lielāka par 1 ml, būs nepieciešams vairāk nekā viens flakons.
- Devas, kurām atbilstošais tilpums pārsniedz 1,5 ml, jāievada vairāku injekciju veidā (kopējā mēneša deva vienādi jāsadala starp šļircēm tā, lai visas injekcijas būtu ar aptuveni vienādu tilpumu), lai mazinātu iespējamo diskomfortu injekcijas vietā injekcijas apjoma dēļ.
- Šīs zāles jāinjicē vēdera zemādā; alternatīvas injekcijas vietas ir augšstilbs un augšdelms.
- Nākamajām injekcijām vai devām ieteicams mainīt injekcijas vietu.
- Šīs zāles nedrīkst ievadīt rētaudos vai vietās, kas ir apsārtušas, iekaisušas vai pietūkušas.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas norādījumos, kas pievienoti lietošanas instrukcijai un paredzēti tikai veselības aprūpes speciālistiem.

4.3. Kontrindikācijas

Smaga paaugstināta jutība (piemēram, anafilakse) pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar AAP apakštipiem, kas nav akūta intermitējoša porfīrija (AIP)

Efektivitātes un drošuma dati pacientiem ar AHP apakštipiem, kas nav AIP (iedzimtu koproporfīriju (IKP), raibo porfīriju (*variegate porphyria*, VP) un porfīriju ar ALA dehidratāzes deficītu (*ALA dehydratase-deficient porphyria*, ADP)), ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tas jāņem vērā, novērtējot individuālos ieguvumus un risku šo reto AAP apakštipu gadījumos.

Anafilaktiska reakcija

Klīniskajos pētījumos anafilakse attīstījās vienam pacientam ar alerģisku astmu un atopiju anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē, vai pacientam neattīstās anafilakses pazīmes un simptomi. Ja

rodas anafilakse, šo zāļu ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša medicīniska ārstēšana.

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās

Pacientiem, kuri ārstēti ar givosirānu, novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās galvenokārt notika no 3 līdz 5 mēnešiem pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi. Šie testi jāatkārto katru mēnesi pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos un pēc tam, ja klīniski indicēts. Ja novēro klīniski nozīmīgu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, jāapsver terapijas pārtraukšana vai atcelšana. Sekojošas transamināžu līmeņa uzlabošanās gadījumā var apsvērt ārstēšanas atsākšanu pēc pārtraukuma ar devu 1,25 mg/kg (skatīt 4.2. apakšpunktu). Mazākās devas efektivitātes un drošuma dati ir ierobežoti, īpaši pacientiem, kuriem iepriekš novēroja transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Nav datu par secīgu 1,25 mg/kg devas paaugstināšanu līdz 2,5 mg/kg devai, pēc devas pārtraukšanas transamināžu līmeņa paaugstināšanās gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Homocisteīna līmeņa paaugstināšanās asinīs

Pacientiem ar AHP, vitamīnu trūkumu vai hronisku nieru slimību var paaugstināties homocisteīna līmenis asinīs. Givosirāna terapijas laikā ir novērota homocisteīna līmeņa paaugstināšanās asinīs salīdzinājumā ar līmeni pirms terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Homocisteīna līmeņa paaugstināšanās asinīs klīniskais nozīmīgums givosirāna terapijas laikā nav zināms. Tomēr homocisteīna līmeņa paaugstināšanās iepriekš tika saistīta ar paaugstinātu trombembolijas notikumu rašanās risku.

Pirms terapijas uzsākšanas ieteicams noteikt homocisteīna līmeni asinīs, kā arī novērot homocisteīna līmeņa izmaiņas givosirāna terapijas laikā. Pacientiem ar paaugstinātu homocisteīna līmeni var apsvērt homocisteīna līmeņa samazināšanas terapiju.

Ietekme uz nieru darbību

Givosirāna terapijas laikā ziņots par kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā un eGFR samazināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Placebo kontrolētā pētījumā kreatinīna līmeņa paaugstināšanās mediāna 3. mēnesī bija 6,5 µmol/l (0,07 mg/dl) un izzuda vai stabilizējās 6. mēnesī, turpinot ikmēneša ārstēšanu ar givosirānu 2,5 mg/kg devā.

Dažiem pacientiem ar jau esošu nieru slimību novērota nieru darbības traucējumu progresēšana. Šādos gadījumos ārstēšanas laikā ir rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā mililitrā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskajā zāļu mijiedarbības pētījumā givosirāns izraisīja vāju vai vidēju noteiktu CYP450 enzīmu aktivitātes samazināšanos aknās, tādējādi paaugstinot iedarbību plazmā:

- CYP1A2: kofeīna C_{max} palielinājās 1,3 reizes, $AUC_{0-\infty}$ — 3,1 reizi;
- CYP2D6: dekstrometorfāna C_{max} palielinājās 2,0 reizes, $AUC_{0-\infty}$ — 2,4 reizes;
- CYP2C19: omeprazola C_{max} palielinājās 1,1 reizi, $AUC_{0-\infty}$ — 1,6 reizes;
- CYP3A4: midazolāma C_{max} palielinājās 1,2 reizes, $AUC_{0-\infty}$ — 1,5 reizes;
- CYP2C9: neietekmē losartāna iedarbību.

Ārstēšanas laikā ar Givlaari ieteicams ievērot piesardzību, lietojot zāles, kas ir CYP1A2 vai CYP2D6 substrāti, jo šīs zāles var pastiprināt vai pagarināt to terapeitisko iedarbību vai mainīt to

blakusparādību profilu. Apsveriet iespēju samazināt CYP1A2 vai CYP2D6 substrātu devu atbilstoši apstiprinātajai zāļu informācijai.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par givosirāna lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, ja ir toksicitāte mātītēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā var apsvērt, ņemot vērā paredzamo ieguvumu mātes veselībai un iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai givosirāns/metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par givosirāna/metabolītu izdalīšanos mātes pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Givlaari jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par givosirāna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti netika konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Givlaari neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar givosirānu, ir reakcijas injekcijas vietā (RIV) (36%), slikta dūša (32,4%) un nogurums (22,5%). Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika pārtraukta ārstēšana, bija paaugstināts transamināžu līmenis (0,9%) un anafilaktiska reakcija (0,9%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc biežuma atbilstoši MedDRA ieteicamajiem terminiem un orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamo blakusparādību biežums izteikts šādās kategorijās:

- ļoti bieži (≥ 1/10);
- bieži (no ≥ 1/100 līdz < 1/10);
- retāk (no ≥ 1/1000 līdz < 1/100).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Bieži
	Anafilaktiska reakcija	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Pankreatīts	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	Ļoti bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi[a]	Ļoti bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ)[b]	Ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā	Ļoti bieži
	Nogurums	Ļoti bieži
Izmeklējumi	Homocisteīna līmeņa paaugstināšanās asinīs[c]	Bieži

[a] Ietver niezi, ekzēmu, eritēmu, izsitumus, niezošus izsitumus, nātreni.
[b] Ietver paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs, samazinātu GFĀ, hronisku nieru slimību (samazinātu aprēķināto GFĀ (aGFĀ)), nieru darbības traucējumus.
[c] Ietver patoloģisku homocisteīna līmeni asinīs, hiperhomocisteinēmiju, paaugstinātu homocisteīna līmeni asinīs.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Aknu funkcionālie testi
Placebo kontrolētā pētījumā 7 (14,6%) pacientiem, kuri ārstēti ar givosirānu, un vienam (2,2%) pacientam, kas ārstēts ar placebo, alanīna aminotransferāzes (ALAT) koncentrācija bija vairāk nekā 3 reizes augstāka par NAR. Pieciem (5) pacientiem, kuri tika ārstēti ar givosirānu, transamināžu līmeņa paaugstināšanās izzuda, turpinot ārstēšanu ar devu 2,5 mg/kg. Saskaņā ar protokolu viens pacients (ar raibo porfīriju), kuram ALAT līmenis vairāk nekā 8 reizes pārsniedza NAR, pilnībā pārtrauca ārstēšanu un viens pacients, kuram ALAT līmenis vairāk nekā 5 reizes pārsniedza NAR, pārtrauca ārstēšanu un atsāka terapiju ar devu 1,25 mg/kg. Abiem pacientiem paaugstinātais ALAT līmenis normalizējās.

Reakcijas injekcijas vietā
Placebo kontrolētos un atklātos klīniskajos pētījumos par reakcijām injekcijas vietā ziņots 36% pacientu, un tās parasti bija vieglas vai vidēji smagas, lielākoties pārejošas un izzuda bez ārstēšanas. Visbiežāk ziņotie simptomi bija eritēma, sāpes un nieze. Reakcijas injekcijas vietā novēroja 7,8% injekciju, un to dēļ nevajadzēja pārtraukt ārstēšanu. Trim pacientiem (2,7%) ievadot turpmāko devu, iepriekšējā injekcijas vietā novēroja vienreizēju, pārejošu eritēmas atgriešanās reakciju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams kontrolēt, vai pacientam neparādās jebkādas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi, un sākt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dažādi gremošanas trakta un vielmaiņas produkti, ATĶ kods: A16AX16

Darbības mehānisms

Givosirāns ir dubultķēdes mazā interferences ribonukleīnskābe (small inferfering RNA, siRNA), kas izraisa aminolevulīnskābes sintāzes 1 (aminolevulinate acid synthase 1, *ALAS1*) matrices ribonukleīnskābes (messenger ribonucleic acid, mRNA) degradāciju hepatocītos, izmantojot RNS traucējumus, kā rezultātā inducētās aknu *ALAS1* mRNA var samazināties līdz normālam līmenim. Tas izraisa samazinātu cirkulējošo neirotoksisko starpproduktu aminolevulīnskābes (ALA) un porfobilinogēna (PBG) līmeni, kas ir galvenie AAP lēkmju un citu slimības izpausmju izraisošie faktori.

Farmakodinamiskā iedarbība

Placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar AAP, kuri saņēma givosirānu 2,5 mg/kg vienu reizi mēnesī (ENVISION), 14 dienas pēc pirmās devas novēroja ALA un PBG līmeņa urīnā mediānas samazināšanos, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, attiecīgi 83,7% un 75,1%. ALA un PBG līmeņa maksimālā samazināšanās tika sasniegta aptuveni 3. mēnesī — ALA un PBG samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, mediāna bija attiecīgi 93,8% un 94,5%, un tā saglabājās, turpinot atkārtotu devu ievadi vienu reizi mēnesī.

Novērotie dati un modelēšana pierādīja, ka, ievadot givosirāna devu 2,5 mg/kg vienu reizi mēnesī, iespējams panākt lielāku ALA līmeņa pazeminināšanos un mazākas ALA līmeņa svārstības, salīdzinot ar devām, kas mazākas par 2,5 mg/kg, vai devas ievadīšanu ik pēc 3 mēnešiem.

Imūngenitāte

Placebo kontrolētos un atklātos klīniskajos pētījumos 1 no 111 pacientiem ar AAP (0,9%) givosirāna terapijas laikā attīstījās antivielas pret šīm zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA). ADA titri bija zemi un īslaicīgi, un nebija pierādījumu par ietekmi uz zāļu klīnisko efektivitāti, drošumu, farmakokinētisko vai farmakodinamisko profilu.

Klīniskā efektivitāte

Givosirāna efektivitāte tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, daudznacionālā pētījumā (ENVISION).

ENVISION
Kopumā 94 pacienti ar AAP (89 pacienti ar akūtu intermitējošu porfīriju (AIP), 2 pacienti ar raibo porfīriju (variegate porphyria, VP), 1 pacients ar iedzimtu koproporfīriju (IKP) un 2 pacienti bez identificētām mutācijām ar porfīriju saistītā gēnā) tika randomizēti 1:1, lai vienu reizi mēnesī saņemtu givosirāna 2,5 mg/kg vai placebo zemādas injekcijas 6 mēnešus ilgā dubultmaskētā periodā. Givosirāna grupā tika randomizēti 46 pacienti ar AIP, 1 pacients ar VP un 1 pacients ar IKP. Šī pētījuma iekļaušanas kritērijs bija vismaz 2 porfīrijas lēkmes, kuru dēļ bija nepieciešama hospitalizācija, steidzama vizīte pie veselības aprūpes speciālista vai intravenoza hemīna ievadīšana mājās 6 mēnešus pirms dalības uzsākšanas pētījumā. Hemīna lietošana pētījuma laikā bija atļauta akūtu porfīrijas lēkmju ārstēšanai. Pacientu vecuma mediāna ENVISION pētījumā bija 37,5 gadi (diapazonā no 19 līdz 65 gadiem); 89,4% pacientu bija sievietes, un 77,7% bija baltās rases pārstāvji. Ārstēšanas grupas bija salīdzināmas attiecībā uz ikgadējo (anualizēto) porfīrijas lēkmju rādītāju anamnēzē (kopējā sākotnējā lēkmju rādītāja mediāna bija 8 gadā), iepriekšēju hemīna profilaksi, opioīdu grupas zāļu lietošanu un pacientu ziņotajiem hronisko simptomu mērījumiem lēkmju starpperiodā.

Galvenais efektivitātes rādītājs bija ikgadējais lēkmju rādītājs (annualised attack rate, AAR), kas noteikts pēc kopējo porfīrijas lēkmju skaita 6 mēnešu ilgā dubultmaskētā periodā, un sastāvēja no trim komponentēm: lēkmes, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija, steidzama vizīte pie veselības aprūpes speciālista vai intravenoza hemīna ievadīšana mājas apstākļos. Šis kombinētais efektivitātes rādītājs tika novērtēts kā primārais mērķa kritērijs pacientiem ar AIP un kā sekundārais mērķa kritērijs kopējā AAP pacientu populācijā. Ārstēšana ar šīm zālēm AIP pacientiem ievērojami samazināja kopējo porfīrijas lēkmju AAR par 74%, salīdzinot ar placebo grupu (2 tabula). Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem ar AAP, panākot samazināšanos par 73%. Konsekventi rezultāti tika novēroti katrai no 3 kombinētā porfīrijas lēkmju mērķa kritērija komponentēm.

Rezultāti, kas novēroti 6 mēnešu periodā, saglabājās arī 12. mēnesī — pacientiem, kuri turpināja terapiju ar zālēm atklātā pagarinājuma periodā, AAR mediāna (Q1, Q3) bija 0,0 (0,0, 3,5).

Salīdzinot ar placebo, givosirāns samazināja porfīrijas lēkmju biežumu AAP pacientiem visās iepriekš noteiktajās apakšgrupās, tajā skaitā analizējot pēc vecuma, dzimuma, rases, reģiona, sākotnējā ķermeņa masas indeksa (ĶMI), iepriekšējas hemīna profilakses, lēkmju rādītāja anamnēzē, iepriekšējas hroniskas opioīdu lietošanas, kad nebija lēkmju, un iepriekšējiem hroniskiem simptomiem lēkmju starpperiodā.

Papildu klīniskās efektivitātes mērķa kritēriji, kas tika pētīti AIP pacientiem, apkopoti 2 tabulā.

2. tabula. Klīniskās efektivitātes rezultāti pacientiem ar AIP pētījuma ENVISION 6 mēnešu ilgā dubultmaskētā periodā

Mērķa kritērijs	**Placebo (N=43)**	**Givosirāns (N=46)**
Kombinēto porfīrijas lēkmju ikgadējais rādītājs[a]		
Vidējais AAR (95% TI)[b]	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
Rādītāja attiecība (95% TI)[b] (givosirāns/placebo)	0,26 (0,16; 0,41)	
P-vērtība[b]	< 0,001	
AAR mediāna, (Q1, Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Pacientu skaits ar 0 lēkmēm (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Ikgadējais hemīna lietošanas dienu skaits		
Vidējais (95% TI)[b]	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Attiecība (95% TI)[b] (givosirāns/placebo)	0,23 (0,11, 0,45)	
P-vērtība[b]	< 0,001	
Dienas stiprāko sāpju novērtējuma punktu skaits[c]		
Sākuma stāvoklis, mediāna (Q1, Q3)	3,3 (1,9, 5,6)	2,2 (1,2, 4,5)
Terapijas atšķirības mediāna (95%) (givosirāns–placebo)	−10,1 (−22,8, 0,9)	
P-vērtība	< 0,05	
SF-12[d] fizikālās komponentes kopsavilkums (PCS)		
Sākuma stāvoklis, vidējais (SN)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Izmaiņas no sākuma stāvokļa 6. mēnesī, mazāko kvadrātu (LS) vidējais (95% TI)	1,4 (−1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
LS vidējā starpība (95% TI) (givosirāns–placebo)	3,9 (0,6; 7,3)	
Nominālā P-vērtība	< 0,05	

AAR — ikgadējais lēkmju rādītājs; AIP — akūta intermitējoša porfīrija; TI — ticamības intervāls; Q1 — 1. kvartile; Q3 — 3. kvartile; LS — mazākais kvadrāts (least square); PCS — fizikālās komponentes kopsavilkums (Physical Component Summary); SF-12 — Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes 12 vienību anketa.

[a] Kombinētās porfīrijas lēkmes ietver trīs komponentes: lēkmes, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija, steidzama veselības aprūpes speciālista vizīte vai intravenoza hemīna ievadīšana mājas apstākļos.

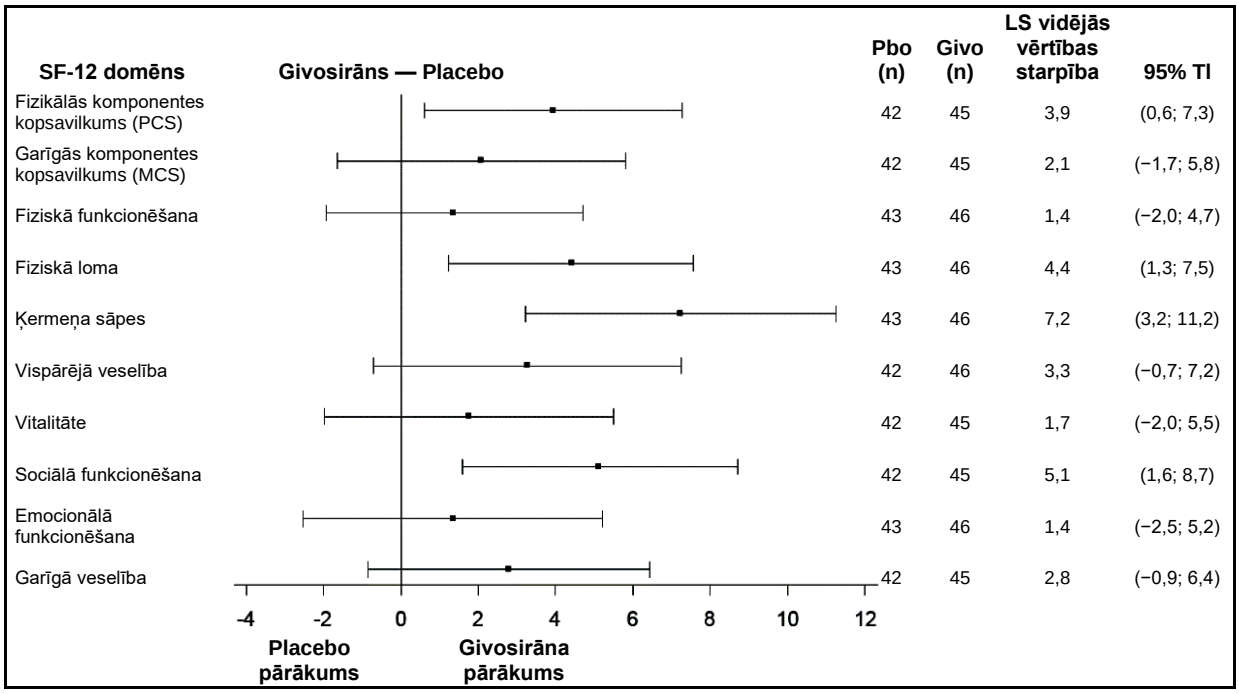
[b] Pamatojas uz negatīvo binomiālās regresijas modeli. Rādītāju attiecība < 1 norāda uz givosirānam labvēlīgu iznākumu.

[c] Pacienti katru dienu sniedza visstiprāko sāpju pašnovērtējumu, pamatojoties uz skaitlisko sāpju novērtējuma skalu (NRS) no 0 līdz 10. Zemāks novērtējums norāda uz mazāk simptomiem. Ārstēšanas starpības mediāna un TI tika noteikts, izmantojot Hodža-Lēmaņa metodi; *p*-vērtība pamatojās uz Vilkoksona rangu summas testu, kas tika veikts *post hoc* pēc tam, kad dati liecināja par būtisku novirzi no normālsadalījuma.

[d] Augstāks vērtējums norāda ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos; analizēts, izmantojot atkārtotu mērījumu jauktā modeļa (MMRM) metodi. Mērķa kritērija statistiskā ticamība netika formāli testēta; tika ziņota nominālā p-vērtība.

Papildus lielākam SF-12 PCS rādītāja uzlabojumam 6. mēnesī no sākuma stāvokļa, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, tika iegūti arī konsekventi pierādījumi par šo zāļu labvēlīgāku ietekmi uz ķermeņa sāpju, fiziskās lomas un sociālās funkcionēšanas domēniem, taču ne uz vispārējās veselības, fiziskās funkcionēšanas, emocionālās funkcionēšanas, vitalitātes un garīgās veselības domēniem (1. attēls).

1. attēls. Izmaiņas SF-12 domēnu novērtējumā no sākotnējā stāvokļa 6. mēnesī pacientiem ar AIP



AIP — akūta intermitējoša porfīrija; TI — ticamības intervāls; Givo — givosirāns; Pbo — placebo; LS — mazākais kvadrāts (least square); MCS — mentālās komponentes kopsavilkums (Mental Component Summary); PCS — fizikālās komponentes kopsavilkums (Physical Component Summary); SF-12 — Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes 12 vienību anketas 2. versija.

Pacientu vispārējā novērtējumā (Patient Global Impression of Change – PGIC) lielāks AIP pacientu īpatsvars, kuri ārstēti ar givosirānu (61,1%), novērtēja savu vispārējo stāvokli kā "ļoti ievērojami uzlabojušos" vai "ievērojami uzlabojušos" kopš pētījuma sākuma nekā placebo grupā (20%).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par šīm zālēm visās pediatriskās populācijas apakšgrupās AAP ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas givosirāns ātri uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā (t_{max}) tiek sasniegta no 0,5 līdz 2 stundām. Lietojot 2,5 mg/kg devu vienu reizi mēnesī, givosirāna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) līdzsvara stāvoklī un laukums zem līknes no dozēšanas brīža līdz 24 stundām pēc dozēšanas (AUC_{24}) bija attiecīgi 321 ± 163 ng/ml un 4130 ± 1780 ng·h/ml, un atbilstošās aktīvā metabolīta vērtības bija attiecīgi 123 ± 79,0 ng/ml un 1930 ± 1210 ng·h/ml.

Izkliede

Givosirāns vairāk nekā 90% apmērā saistās ar plazmas olbaltumvielām koncentrācijas diapazonā, ko novēro cilvēkiem, lietojot 2,5 mg/kg devu vienu reizi mēnesī. Givosirāna un aktīvā metabolīta šķietamā izkliedes tilpuma (V_d/F) līdzsvara stāvoklī populācijas novērtējums bija 10,4 l. Givosirāns un tā aktīvais metabolīts pēc subkutānas ievadīšanas izkliedējas galvenokārt aknās.

Biotransformācija

Nukleāzes metabolizē givosirānu īsākos oligonukleotīdos. Aktīvais metabolīts AS(N-1)3' givosirāns (ar tādu pašu iedarbību kā givosirānam) bija galvenais metabolīts plazmā ar 45% iedarbību ($AUC_{0–24}$),

salīdzinot ar givosirānu, kas lietots 2,5 mg/kg devā vienu reizi mēnesī. *In vitro* pētījumi liecina, ka givosirāns netiek metabolizēts ar CYP450 enzīmu palīdzību.

Eliminācija

Givosirāns un tā aktīvais metabolīts no plazmas tiek izvadīts galvenokārt metabolisma ceļā, ar paredzamo terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 5 stundas. Givosirāna un AS(N-1)3' givosirāna šķietamā plazmas klīrensa populācijas novērtējums bija attiecīgi 36,6 l/h un 23,4 l/h. Pēc subkutānas ievadīšanas 24 stundu laikā līdz 14% un 13% no ievadītās givosirāna devas tika atklāti urīnā attiecīgi kā givosirāns un tā aktīvais metabolīts. Nieru klīrenss svārstījās no 1,22 līdz 9,19 l/h givosirānam un no 1,40 līdz 12,34 l/h aktīvajam metabolītam.

Linearitāte/nelinearitāte

Givosirāns un tā aktīvais metabolīts uzrādīja lineāru farmakokinētiku plazmā devas diapazonā no 0,35 līdz 2,5 mg/kg. Devās, kas lielākas par 2,5 mg/kg, iedarbība plazmā palielinājās nedaudz vairāk nekā proporcionāli devai. Lietojot ilgstoši ieteicamajā devā 2,5 mg/kg vienu reizi mēnesī, givosirāns uzrādīja no laika neatkarīgu farmakokinētiku. Pēc atkārtotas ievadīšanas vienu reizi mēnesī nenovēroja givosirāna vai aktīvā metabolīta uzkrāšanos plazmā.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Givosirāna koncentrācija plazmā neatspoguļo farmakodinamiskās aktivitātes apmēru vai ilgumu. Tā kā givosirāna terapijas mērķa orgāns ir aknas, tā koncentrācija plazmā strauji samazinās, jo tas nokļūst aknās. Aknās givosirāns uzrāda garu eliminācijas pusperiodu, kā rezultātā tiek panākta ilgstoša farmakodinamiskā iedarbība, kas saglabājas visā ikmēneša dozēšanas intervālā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti
Pētījumi pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav veikti. Vecums nebija nozīmīga givosirāna farmakokinētikas kovariāte.

Dzimums un rase
Klīniskajos pētījumos givosirāna farmakokinētika vai farmakodinamika neatšķīrās atkarībā no dzimuma vai rases.

Aknu darbības traucējumi
Pieaugušajiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns ≤ 1 × NAR un ASAT > 1 × NAR vai bilirubīns no > 1 × NAR līdz 1,5 x NAR) bija salīdzināma givosirāna un tā aktīvā metabolīta iedarbība plazmā un līdzīga farmakodinamika (ALA un PBG procentuālā samazināšanās urīnā) kā pacientiem ar normālu aknu darbību. Pētījumi pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav veikti (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pieaugušiem pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (eGFR no ≥ 60 līdz < 90 ml/min/1,73 m²), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR no ≥ 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m²) vai ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR no ≥ 15 līdz < 30 ml/min/1,73 m²) bija salīdzināma givosirāna un tā aktīvā metabolīta iedarbība plazmā un līdzīga farmakodinamika (ALA un PBG procentuālā samazināšanās urīnā) kā pacientiem ar normālu nieru darbību (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Pētījumi pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav veikti (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pieejamie dati liecina, ka ķermeņa masa, taču ne vecums, bija nozīmīga kovariāta givosirāna farmakokinētikā. Lietojot devu 2,5 mg/kg, pusaudžiem no 12 gadu vecuma sagaidāma līdzīga iedarbība kā pieaugušajiem ar tādu pašu ķermeņa masu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas veikti ar žurkām un pērtiķiem, žurka tika identificēta kā visjutīgākā suga pret givosirāna izraisīto iedarbību, un aknas tika identificētas kā galvenais toksicitātes mērķa orgāns gan žurkām, gan pērtiķiem. Ar hronisku, iknedēļas givosirāna ievadīšanu žurkām un pērtiķiem devās, ar kurām panāca iedarbības palielināšanos 3,5 un 26,3 reizes, nebija saistīta nekāda nevēlama atrade, salīdzinot ar iedarbību, ko panāca pacientiem, kuri saņēma maksimālo cilvēkam ieteicamo devu.

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Givosirāns neuzrādīja genotoksisku potenciālu *in vitro* un *in vivo*.

Kancerogenitātes pētījumi tika veikti ar *Tg-rasH2* pelēm un *Sprague Dawley* žurkām. Givosirāna novērtējums 26 nedēļas ilgajā kancerogenitātes pētījumā ar *Tg-rasH2* pelēm neliecināja par kancerogenitāti, lietojot devu līdz 1500 mg/kg/mēnesī. Divus gadus ilgajā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika konstatēta neoplastiska iedarbība, kas aprobežojās ar palielinātu hepatocelulāro adenomu sastopamību tēviņiem, lietojot devu 100 mg/kg/mēnesī (42 reizes pārsniedzot iedarbības līmeni plazmā, kas sasniegts, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose,* MRHD), pamatojoties uz AUC). Turklāt mātītēm tika novēroti proliferatīvi preneoplastiski aknu bojājumi, lietojot devas 50 mg/kg/mēnesī (15 reizes pārsniedzot iedarbības līmeni plazmā, kas sasniegts ar MRHD, pamatojoties uz AUC). Šīs atrades nozīme paredzētajai mērķa populācijai nav zināma.

Reproduktīvā toksicitāte

Embrija-augļa attīstības pētījumi ar žurkām un trušiem veikti organoģenēzes laikā. Givosirāns uzrādīja ievērojamu toksicitāti trušu mātītēm (ieskaitot vidējo mātes ķermeņa masas samazināšanos), un tas izraisīja palielinātu pēcimplantācijas augļa zaudējumu paaugstinātas agrīnas rezorbcijas un zemas skeleta variāciju sastopamības dēļ. Šīs atrades tiek uzskatītas par netiešu iedarbību, kas ir sekundāra toksicitātei mātītēm. Žurkām, kurām toksiskā deva mātītēm bija aptuveni 9 reizes lielāka par standartizēto maksimālo ieteicamo devu cilvēkam, netika novērota nevēlama ietekme uz attīstību.

Postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām netika konstatēta ietekme uz pēcnācēju augšanu un attīstību.

Lietojot givosirānu, netika novērota negatīva ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu auglību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroksīds (pH regulēšanai)
Fosforskābe (pH regulēšanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc flakona atvēršanas zāles jāizlieto nekavējoties.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Flakonu uzglabāt ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Stikla flakons ar gumijas aizbāzni ar fluorpolimēra pārklājumu un ar noņemamu alumīnija vāciņu.
Katrā flakonā ir 1 ml šķīduma injekcijām.

Viena flakona iepakojums.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/20/1428/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 2. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 14. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Givlaari 189 mg/ml šķīdums injekcijām
givosiran

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 1 ml šķīduma ar nātrija givosirānu, kas atbilst 189 mg givosirāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:
Nātrija hidroksīds
Fosforskābe
Ūdens injekcijām
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
189 mg/1 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1428/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Givlaari

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Givlaari 189 mg/ml šķīdums injekcijām
givosiran
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

189 mg/1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Givlaari 189 mg/ml šķīdums injekcijām
givosiran

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk vajadzēs to pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Givlaari un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Givlaari lietošanas
3. Kā lietot Givlaari
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Givlaari
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Givlaari un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Givlaari
Givlaari satur aktīvo vielu givosirānu.

Kādam nolūkam Givlaari lieto
Givlaari lieto akūtas aknu porfīrijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Kas ir akūta aknu porfīrija
Akūta aknu porfīrija ir reta iedzimta slimība. To izraisa bojājums vienā no olbaltumvielām, kuras aknās veido molekulu, ko sauc par hēmu. Tā kā vienā no hēma veidošanai vajadzīgajām olbaltumvielām ir problēma, uzkrājas dažas no vielām, kas tiek izmantotas hēma veidošanai, proti, aminolevulīnskābe (ALA) un porfobilinogēns (PBG). Pārāk liels ALA un PBG daudzums var bojāt nervus un izraisīt nopietnas sāpju, sliktas dūšas, muskuļu vājuma un garīgās funkcionēšanas izmaiņu lēkmes. Dažiem cilvēkiem ar akūtu aknu porfīriju arī starp lēkmēm var būt simptomi, piemēram, sāpes un slikta dūša. Ilgtermiņa komplikācijas, ko var novērot cilvēkiem ar akūtu aknu porfīriju, ietver paaugstinātu asinsspiedienu, hronisku nieru slimību un aknu slimību.

Kā darbojas Givlaari
Šīs zāles darbojas, samazinot enzīma, ko sauc par ALAS1 un kas kontrolē to, cik daudz aknas saražo ALA un PBG, daudzumu. Pazeminot ALAS1 līmeni, aknas ražo mazāk ALA un PBG. Tas var palīdzēt mazināt šīs slimības izpausmes.

2. Kas Jums jāzina pirms Givlaari lietošanas

Jums nedrīkst dot Givlaari šādos gadījumos:
- ja Jums jebkad ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret givosirānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Givlaari lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

<u>Smaga alerģiska reakcija</u>

- Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas jebkādas smagas alerģiskas reakcijas pazīmes. Šīs pazīmes ir uzskaitītas 4. punkta sadaļā “Nopietnas blakusparādības”.

- Ja Jums ir smaga alerģiska reakcija, ārsts vai medmāsa nekavējoties pārtrauks zāļu lietošanu, un simptomu kontrolei Jums var būt nepieciešams lietot citas zāles.

Aknu darbības traucējumi

Šo zāļu lietošana var ietekmēt Jūsu aknas. Pirms ārstēšanas ar Givlaari uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā Jums tiks veiktas asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību. Ja šie testi uzrādīs patoloģiskus rezultātus, ārsts vai medmāsa izlems, vai ārstēšanu pārtraukt vai pilnīgi apturēt. Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar šīm zālēm, novēroja patoloģiskus rezultātus — galvenokārt 3–5 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Nieru darbības traucējumi

Šo zāļu lietošana var ietekmēt Jūsu nieres, īpaši ja Jums jau ir diagnosticēti nieru darbības traucējumi. Ārsts pārbaudīs, kā darbojas Jūsu nieres laikā, kad lietojat šīs zāles, īpaši ja Jums jau ir nieru darbības traucējumi.

Homocisteīna līmeņa pārbaudes

Šo zāļu saņemšanas laikā asins analīzes var liecināt par homocisteīna — aminoskābes veida — līmeņa paaugstināšanos, salīdzinot ar Jūsu homocisteīna līmeni pirms terapijas uzsākšanas. Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts pārbaudīs homocisteīna līmeni Jūsu asinīs. Ja homocisteīna līmenis būs paaugstināts, ārsts var nozīmēt terapiju homocisteīna līmeņa samazināšanai.

Bērni
Šīs zāles nedrīkst lietot bērni līdz 12 gadu vecumam, jo pieredzes par zāļu lietošanu šajā vecuma grupā nav.

Citas zāles un Givlaari
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Lietojot noteiktas zāles, šīs zāles var pagarināt vai pastiprināt to iedarbību vai mainīt to blakusparādības.

Grūtniecība
Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Barošana ar krūti
Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka šīs zāles var izdalīties mātes pienā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Pēc tam ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt ārstēšanu ar Givlaari, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu Jūsu bērnam un terapijas ieguvumu Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Maz ticams, ka šīs zāles ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Givlaari satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā mililitrā — būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Givlaari

Cik daudz Givlaari tiek ievadīts
Ārsts noteiks to, cik daudz zāļu Jums dot. Daudzums būs atkarīgs no Jūsu ķermeņa masas.
- Ieteicamā deva ir 2,5 miligrami uz katru Jūsu ķermeņa masas kilogramu.

- Zāles Jums ievadīs vienu reizi mēnesī (ik pēc 4 nedēļām).
- Ja asins analīzes uzrādīs Jūsu aknu darbības traucējumus, ārsts var uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Givlaari vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu. Ārsts var apsvērt iespēju atsākt ārstēšanu ar mazāku devu.

Kā lietot Givlaari
Šīs zāles Jums vienu reizi mēnesī ievadīs ārsts vai medmāsa. Tās injicē zem ādas (subkutāni) vēderā vai dažos gadījumos augšdelmā vai augšstilbā. Injekcijas vieta tiks mainīta. Ja deva ir lielāka par 1 ml, būs nepieciešams lietot vairāk nekā vienu flakonu un var būt nepieciešama vairāk nekā viena subkutāna injekcija.

Ja Jums tiek ievadīts Givlaari vairāk nekā noteikts
Maz ticamā gadījumā, ja ārsts vai medmāsa Jums ievadīs pārāk daudz (pārdozēšana), viņš/viņa pārbaudīs, vai Jums nav blakusparādību.

Ja esat izlaidis Givlaari devu
Ja esat nokavējis savas injekcijas vizīti, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.
Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Smagas alerģiskas reakcijas (retāk: var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja rodas kāda no šīm smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas) pazīmēm — injekcija būs jāpārtrauc un var būt nepieciešams lietot citas zāles, lai ārstētu reakciju:
- pietūkums — galvenokārt lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu;
- elpošanas traucējumi vai sēkšana;
- reibonis vai ģībonis;
- izsitumi, nātrene;
- nieze.

Citas blakusparādības
Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām.

Ļoti bieži: var novērot vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem
- Slikta dūša.
- Asins analīzes, kas uzrāda transamināžu (aknu enzīmu) līmeņa paaugstināšanos (iespējama aknu iekaisuma pazīme).
- Ādas izsitumi, ieskaitot sarkanu, niezošu vai sausu ādu, ekzēmu vai nātreni.
- Asins analīzes, kas uzrāda kreatinīna līmeņa paaugstināšanos (tā ir viela, ko nieres izvada no organisma) vai glomerulu filtrācijas ātruma samazināšanos (iespējamos nieru darbības traucējumu pazīmes).
- Apsārtums, sāpes, nieze vai pietūkums injekcijas vietā (reakcija injekcijas vietā).
- Nogurums.

Bieži: var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem
- Alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība) veids ar tādiem simptomiem kā nātrene, izsitumi, acu, mutes vai sejas pietūkums, apgrūtināta elpošana, nieze.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).
- Asins analīzes, kas liecina par homocisteīna (aminoskābes veida) līmeņa paaugstināšanos asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Givlaari

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Kad produkts ir atvērts, nekavējoties lietojiet to.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Ārsts vai medmāsa izmetīs zāles, kuras vairs netiek nelietotas. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Givlaari satur
- Aktīvā viela ir givosirāns.
- Katrs ml satur nātrija givosirānu, kas atbilst 189 mg givosirāna.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hidroksīds, fosforskābe un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu "Givlaari satur nātriju".

Givlaari ārējais izskats un iepakojums
Šīs zāles ir dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums injekcijām.

Katrā iepakojumā ir viens flakons ar 1 ml šķīduma injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska
Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011
medinfo@genesispharmagroup.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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

<----------
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Lietošanas instrukcija

Tikai subkutānai lietošanai.

- Apkopojiet materiālus, kas nav iekļauti iepakojumā un ir nepieciešami ievadīšanai, ieskaitot sterilu šļirci (1 ml vai 3 ml), 21. izmēra (G) vai lielāku adatu, 25 G vai 27 G adatu un aso instrumentu tvertni.
- Aprēķiniet vajadzīgo Givlaari tilpumu, pamatojoties uz konkrētai ķermeņa masai ieteicamo devu. Ja deva ir lielāka par 1 ml, būs nepieciešams lietot vairāk nekā vienu flakonu un var būt jāveic vairāk nekā viena subkutāna injekcija. Maksimālais pieļaujamais vienas injekcijas ievadāmais tilpums ir 1,5 ml.
- Lai izvilktu Givlaari, turiet flakonu vertikāli vai sasveriet nelielā leņķī un pārliecinieties, ka adatas plakanā mala ir vērsta uz leju.
- Ar 21 G vai lielāku adatu izvelciet norādīto injekcijas tilpumu.
- Devas, kuru tilpums ir lielāks par 1,5 ml, vienādās daļās dala vairākās šļircēs, katrai injekcijai saturot apmēram vienādu tilpumu.
- Pavērsiet adatu un šļirci taisni uz augšu un piesitiet šļircei, lai pārvietotu visus burbuļus uz augšu. Kad burbuļi ir augšpusē, viegli piespiediet virzuli, lai burbuļus izspiestu no šļirces. Pārbaudiet, vai šļircē joprojām ir pareizs zāļu daudzums.
- Kad deva ir sagatavota un atrodas ievadīšanas šļircē, nomainiet 21 G vai lielāku adatu ar 25 G vai 27 G adatu.
- Piezīme. Nespiediet šīs zāles 25 G vai 27 G adatā.
- Injekciju var veikt vēderā vai, ja vajadzīgs, augšdelmu aizmugurē vai sānos vai augšstilbos. Apsveriet injekcijas vietu maiņu. Neievadiet zāles rētaudos vai vietās, kas ir apsārtušas, iekaisušas vai pietūkušas.
- Piezīme. Ievadot zemādas injekcijas vēderā, jāizvairās ievadīt 5,0 cm diametra lokā ap nabu.
- Ar spirta tamponu notīriet vietu, kurā plānojat veikt injekciju, un pagaidiet, līdz zona pilnībā nožūst.
- Nodrošiniet pareizu injekcijas tehniku. Neinjicējiet vēnā vai muskuļos.
- Saspiediet un paceliet ādu izvēlētajā injekcijas vietā. Ievietojiet adatu taisnā leņķī (90 grādi), lai injekcija notiktu tieši zem ādas. Pacientiem ar plāniem zemādas audiem vai gadījumā, ja adatas izmērs ir lielāks par 2,5 cm, adata jāievieto 45 grādu leņķī.
- Iedurot ādā, nespiediet virzuli uz leju. Kad adata ir ievadīta ādā, atlaidiet satverto ādu un lēni un vienmērīgi ievadiet devu. Kad zāles ir ievadītas, pagaidiet vismaz 5 sekundes pirms adatas

izņemšanas no ādas. Pēc nepieciešamības viegli piespiediet marli vai vates tamponu injekcijas vietai. Nelieciet adatas vāciņu atpakaļ.

- Piezīme. Pēc adatas ievadīšanas neveiciet aspirāciju, lai nerastos audu bojājumi, hematomas un sasitumi.
- Ja vienai Givlaari devai ir vajadzīgas vairākas injekcijas, injekcijas vietām jāatrodas vismaz 2 cm attālumā no iepriekšējām injekcijas vietām.
- Lietojiet flakonu tikai vienu reizi. Pēc devas ievadīšanas iznīciniet neizlietotās zāles flakonā saskaņā ar vietējiem noteikumiem.
- Izmantojiet šļirces, pārvietojiet adatas un injekciju adatas tikai vienu reizi. Izmetiet izlietotās šļirces un adatas atbilstoši vietējām prasībām.