

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Givlaari 189 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder givosirannatrium tilsvarende 189 mg givosiran.

Hvert hetteglass inneholder 189 mg givosiran.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til gul oppløsning (pH på ca. 7,0, osmolalitet: 275–295 mOsm/kg).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Givlaari er indisert for behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal innledes under tilsyn av helsepersonell som har erfaring i behandling av porfyri.

Dosering

Anbefalt dose av Givlaari er 2,5 mg/kg én gang per måned, administrert ved subkutan injeksjon. Doseringen er basert på faktisk kroppsvekt.

Pasientdose (i mg) og volum (i ml) skal beregnes på følgende måte:

Pasientens kroppsvekt (kg) × dose (2,5 mg/kg) = total mengde (mg) legemiddel som skal administreres.

Total mengde (mg) dividert med konsentrasjonen i hetteglasset (189 mg/ml) = totalt volum legemiddel (ml) som skal injiseres.

Glemt dose

Dersom en dose blir glemt, skal behandling administreres så snart som mulig. Etter administrering av den glemte dosen skal månedlig administrering gjenopptas.

Dosejustering ved bivirkninger

Hos pasienter med klinisk relevant forhøyede transaminaser, der bedret transaminasenivå oppnås etter pause i behandlingen, kan det vurderes å gjenoppta dosering på 1,25 mg/kg én gang per måned (se pkt. 4.4 og 4.8).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter >65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin $\leq 1 \times$ øvre grense for normalverdi (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $>1 \times$ ULN, eller bilirubin $>1 \times$ ULN til $1,5 \times$ ULN). Givlaari er ikke studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] ≥ 15 til <90 ml/min/1,73 m²). Givlaari er ikke studert hos pasienter med terminal nyresykdom eller hos pasienter på dialyse (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 12 til <18 år (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av Givlaari hos barn <12 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk.

Dette legemidlet er tilgjengelig som en bruksklar oppløsning i et hetteglass til engangsbruk.

- Det nødvendige volumet av Givlaari skal beregnes på grunnlag av den anbefalte vektbaserte dosen.
- Maksimalt akseptabelt volum i én injeksjon er 1,5 ml. Hvis dosen er mer enn 1 ml, vil det være nødvendig med mer enn ett hetteglass.
- Doser på over 1,5 ml skal gis som flere injeksjoner (den totale månedlige dosen fordelt på flere sprøyter som inneholder omtrent samme volum) for å minimere muligheten for ubehag på injeksjonsstedet på grunn av injeksjonsvolum.
- Dette legemidlet skal injiseres subkuttant på abdomen; alternative injeksjonssteder er lår eller overarm.
- Ved påfølgende injeksjoner eller doser anbefales rotasjon mellom injeksjonsstedene.
- Dette legemidlet skal ikke injiseres i arrvev eller områder som er røde, betente eller hovne.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaksi) overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med andre AHP-former enn akutt intermitterende porfyri (AIP)

Data for effekt og sikkerhet for pasienter med andre AHP-former enn AIP (hereditær koproporfyri (HCP), porfyria variegata (VP) og ALA-dehydratasemangel porfyri (ALAD-porfyri)) er begrenset (se pkt. 5.1). Dette bør tas i betraktning under vurdering av den individuelle nytte/risiko ved disse sjeldne AHP-formene.

Anafylaktisk reaksjon

I kliniske studier oppstod anafylaksi hos én pasient som hadde allergisk astma og atopi i sykehistorikken (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer på anafylaksi skal overvåkes. Dersom anafylaksi oppstår, skal administreringen av dette legemidlet øyeblikkelig avbrytes, og hensiktsmessig medisinsk behandling skal igangsettes.

Forhøyede transaminaser

Forhøyede transaminaser har vært observert hos pasienter som var behandlet med givosiran. Forhøyede transaminaser forekom hovedsakelig 3 til 5 måneder etter oppstart av behandlingen (se pkt. 4.8).

Leverfunksjonsprøver skal tas før behandling igangsettes. Disse prøvene bør gjentas månedlig de første 6 månedene med behandling og deretter når klinisk indisert. Behandlingspause eller seponering av behandlingen skal vurderes ved klinisk relevant forhøyede transaminaser. Ved senere forbedring av transaminasenivået kan gjenopptak av behandling med en dose på 1,25 mg/kg etter behandlingspause vurderes (se pkt. 4.2). Det er begrensede data på effekt og sikkerhet for den lavere dosen, spesielt hos pasienter som tidligere har hatt forhøyet transaminasenivå. Det foreligger ingen data på sekvensiell økning av dosen på 1,25 mg/kg til dosen på 2,5 mg/kg etter pause i behandlingen for forhøyede transaminaser (se pkt. 4.8).

Økt nivå av homocystein i blod

Homocysteinnivåer i blod kan øke hos pasienter med AHP, vitaminmangel eller kronisk nyresykdom. Under behandling med givosiran er det observert økt nivå av homocystein i blod sammenlignet med nivåer før behandling (se pkt. 4.8). Den kliniske relevansen av økt nivå av homocystein i blod under behandling med givosiran er ukjent. Imidlertid har økt nivå av homocystein tidligere blitt forbundet med en økt risiko for tromboemboliske hendelser.

Måling av homocysteinnivåer i blodet før behandling påbegynnes og overvåking for endringer under behandling med givosiran anbefales. Hos pasienter med forhøyede homocysteinnivåer kan homocysteinsenkende behandling vurderes.

Effekter på nyrefunksjonen

Det er rapportert økt serumnivå av kreatinin og nedsatt eGFR under behandling med givosiran. I den placebokontrollerte studien var median økning i kreatinin ved måned 3 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl), og den var gått tilbake eller stabilisert ved måned 6 etter fortsatt månedlig behandling med 2,5 mg/kg givosiran.

Progresjon av nedsatt nyrefunksjon har blitt observert hos noen pasienter med preeksisterende nyresykdom. I slike tilfeller er det nødvendig med nøye overvåking av nyrefunksjonen under behandling.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som natriumfritt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie førte givosiran til en svak til moderat redusert aktivitet av visse CYP450-enzymene i leveren og dermed til økt plasmaeksposisjon:

- CYP1A2: 1,3 ganger høyere C_{max} og 3,1 ganger høyere $AUC_{0-\infty}$ for koffein
- CYP2D6: 2,0 ganger høyere C_{max} og 2,4 ganger høyere $AUC_{0-\infty}$ for deksametozon
- CYP2C19: 1,1 ganger høyere C_{max} og 1,6 ganger høyere $AUC_{0-\infty}$ for omeprazol

- CYP3A4: 1,2 ganger høyere C_{max} og 1,5 ganger høyere $AUC_{0-\infty}$ for midazolam
- CYP2C9: ingen effekt på eksponeringen for losartan

Under behandling med Givlaari er det anbefalt å utvise forsiktighet ved bruk av legemidler som er substrater for CYP1A2 eller CYP2D6, fordi dette legemidlet kan øke eller forlenge den terapeutiske virkningen eller forandre bivirkningsprofilen til slike legemidler. Vurder å redusere CYP1A2- eller CYP2D6-substratdosering i samsvar med godkjent produktmerking.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av givosiran hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet ved maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Ved graviditet skal man ta i betraktning den forventede nytten for kvinnen og den potensielle risikoen for fosteret før legemidlet tas i bruk.

Amming

Det er ukjent om givosiran blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av givosiran i melk (se pkt. 5.3). Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Givlaari skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effektene av givosiran på menneskers fertilitet. I dyrestudier ble det ikke sett noen påvirkning på hunners eller hanners fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Givlaari har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkningene som er rapportert hos pasienter behandlet med givosiran, er reaksjoner på injeksjonsstedet (36 %), kvalme (32,4 %) og fatigue (22,5 %). Bivirkningene som resulterte i seponering av behandling, var forhøyede transaminaser (0,9 %) og anafylaktisk reaksjon (0,9 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er presentert etter frekvens og er klassifisert i henhold til foretrukne MedDRA-termer fra MedDRA organclassesystem. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensen av bivirkninger er inndelt i følgende kategorier:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Tabell 1: Bivirkninger

| Organklassesystem | Bivirkning | Frekvens |
|---|---|----------------|
| Forstyrrelser i immunsystemet | Anafylaktisk reaksjon | Mindre vanlige |
| | Overfølsomhet | Vanlige |
| Gastrointestinale sykdommer | Kvalme | Svært vanlige |
| | Pankreatitt | Vanlige |
| Sykdommer i lever og galleveier | Forhøyede transaminaser | Svært vanlige |
| Hud- og underhudssykdommer | Utslett ^a | Svært vanlige |
| Sykdommer i nyre og urinveier | Nedsatt glomerulær filtrasjonsrate ^b | Svært vanlige |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Reaksjoner på injeksjonsstedet | Svært vanlige |
| | Fatigue | Svært vanlige |
| Undersøkelser | Økt nivå av homocystein i blod ^c | Vanlige |

^a Omfatter pruritus, eksem, erytem, utslett, pruritisk utslett, urtikaria.

^b Omfatter forhøyet blodkreatinin, nedsatt glomerulær filtrasjonsrate, kronisk nyresykdom (nedsatt eGFR), nedsatt nyrefunksjon.

^c Omfatter unormalt homocysteinnivå i blod, hyperhomocysteinemi, økt nivå av homocystein i blod.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Leverfunksjonsprøver

I den placebokontrollerte studien hadde 7 (14,6 %) pasienter behandlet med givosiran og én (2,2 %) pasient behandlet med placebo forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) på mer enn 3 ganger ULN. Hos 5 pasienter behandlet med givosiran ble forhøyede transaminaser normalisert ved fortsatt administrering på 2,5 mg/kg. Ifølge protokollen var det én pasient (med porfyria variegata) med ALAT på mer enn 8 ganger ULN som seponerte behandlingen og én pasient med ALAT på mer enn 5 ganger ULN som hadde behandlingspause og gjenopptok en dosering på 1,25 mg/kg. Hos begge pasienter ble forhøyet ALAT normalisert.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

I placebokontrollerte og åpne kliniske studier har reaksjoner på injeksjonsstedet vært rapportert hos 36 % av pasientene. De har vanligvis vært lette eller moderate, hovedsakelig forbigående og har gått tilbake uten behandling. De vanligst rapporterte symptomene omfatter erytem, smerte og pruritus. Reaksjoner på injeksjonsstedet forekom ved 7,8 % av injeksjonene og førte ikke til seponering av behandlingen. Tre pasienter (2,7 %) opplevde ett tilfelle av forbigående "recall"-reaksjon av erytem når en dose ble administrert på et tidligere injeksjonssted.

Immunogenitet

I placebokontrollerte og åpne kliniske studier utviklet 1 av 111 pasienter med AHP (0,9 %) antistoffer mot legemiddelet (ADA) under behandling med givosiran. ADA-titre var lave og forbigående, og det var ingen evidens for en effekt på den kliniske effekten, sikkerheten, den farmakokinetiske eller farmakodynamiske profilen til legemidlet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert tilfeller av overdosering. Ved eventuell overdosering bør pasienten overvåkes med tanke på tegn eller symptomer på bivirkninger, og hensiktsmessig symptomatisk behandling skal igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX16

Virkningsmekanisme

Givosiran er et dobbeltrådet siRNA (liten interfererende ribonukleinsyre) som forårsaker nedbrytning av *ALAS1* (aminolevulinsyre-syntase 1) mRNA (messenger-ribonukleinsyre) i hepatocytter gjennom RNA-interferens, noe som resulterer i en reduksjon av induisert hepatisk *ALAS1* mRNA mot normalverdi. Dette fører til reduserte sirkulerende nivåer av nevrotoksiske intermediater av aminolevulinsyre (ALA) og porfobilinogen (PBG), de viktigste årsaksfaktorene til anfall og andre sykdomsmanifestasjoner av AHP.

Farmakodynamiske effekter

I den placebokontrollerte studien med AHP-pasienter som fikk givosiran 2,5 mg/kg én gang per måned (ENVISION), ble det 14 dager etter første dose observert en median reduksjon i ALA og PBG i urinen på henholdsvis 83,7 % og 75,1 % i forhold til baseline. Maksimal reduksjon i ALA- og PBG-nivå ble oppnådd rundt måned 3, med en median reduksjon fra baseline på 93,8 % for ALA og 94,5 % for PBG, og dette ble opprettholdt ved fortsatt dosering én gang per måned.

Observerte data og modellering viste at en dose på 2,5 mg/kg givosiran én gang per måned førte til større reduksjon og mindre fluktuasjon i ALA-nivå sammenlignet med doser lavere enn 2,5 mg/kg eller administrering hver 3. måned.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av givosiran ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multinasjonal studie (ENVISION).

ENVISION

Totalt 94 pasienter med AHP (89 pasienter med akutt intermitterende porfyri (AIP), 2 pasienter med porfyria variegata (VP), 1 pasient med hereditær koproporfyri (HCP) og 2 pasienter uten identifisert mutasjon i et porfyrirelatert gen) ble randomisert 1:1 til månedlig subkutan injeksjon av givosiran 2,5 mg/kg eller placebo under den 6-måneders dobbeltblindede perioden. Pasienter som var randomisert til givosiran, omfattet 46 pasienter med AIP, 1 pasient med VP og 1 pasient med HCP. I denne studien var inklusjonskriteriene minst 2 porfyrianfall som krevde sykehusinnleggelse, akutt medisinsk behandling eller intravenøs (i.v.) hemin-administrering hjemme i løpet av de siste 6 månedene før inkludering i studien. Under studien var bruk av hemin tillatt for behandling av akutte porfyrianfall. Median alder for pasientene i studien ENVISION var 37,5 år (variasjonsbredde: 19 til 65 år); 89,4 % av pasientene var kvinner, og 77,7 % var hvite. Behandlingsarmene var balansert med hensyn til tidligere porfyrianfall per år (total median frekvens ved baseline var 8 per år), tidligere hemin-profylakse, bruk av legemidler som inneholder opioider, og pasientrapportert grad av kroniske symptomer mellom anfallene.

Det primære effektmålet var årlig anfallsrate (AAR) for sammensatte porfyrianfall i løpet av den 6-måneders dobbeltblindede perioden og bestod av tre komponenter: anfall som krevde sykehusinnleggelse, akutt medisinsk behandling eller i.v. hemin-administrering hjemme. Dette sammensatte effektmålet ble evaluert som det primære endepunktet hos pasienter med AIP og som det sekundære endepunktet i totalpopulasjonen av pasienter med AHP. Sammenlignet med placebo førte behandling med dette legemidlet til en signifikant reduksjon av AAR for sammensatte porfyrianfall på 74 % hos pasienter med AIP (Tabell 2). Sammenlignbare resultater ble sett hos pasienter med AHP, med en reduksjon på 73 %. Samsvarende resultater ble observert for hver av de 3 komponentene av endepunktet sammensatte porfyrianfall.

Resultatene som ble observert over 6 måneder, ble opprettholdt til og med måned 12, med en observert median AAR (Q1, Q3) på 0,0 (0,0, 3,5) for pasienter som fortsatte med administrering med legemidlet i den åpne fasen.

Hos pasienter med AHP reduserte givosiran porfyrianfall sammenlignet med placebo i alle forhåndsdefinerte undergrupper, inkludert alder, kjønn, etnisitet, region, kroppsmasseindeks (BMI) ved baseline, tidligere bruk av hemin-profylakse, tidligere anfallsrate, tidligere kronisk bruk av opioider utenom anfall, samt tidligere kroniske symptomer utenom anfall.

Ytterligere kliniske effektendepunkter ble studert hos AIP-pasienter og er oppsummert i [Tabell 2](#).

Tabell 2: Resultater for klinisk effekt hos pasienter med AIP under den 6-måneders dobbeltblindede perioden av studien ENVISION

| Endepunkt | Placebo (N=43) | Givosiran (N=46) |
|--|--------------------|---------------------|
| Årlig anfallsrate for sammensatte porfyrianfall^a | | |
| Gjennomsnittlig AAR (95 % KI) ^b | 12,5 (9,4, 16,8) | 3,2 (2,3, 4,6) |
| Rate ratio (95 % KI) ^b (givosiran/placebo) | 0,26 (0,16, 0,41) | |
| P-verdi ^b | <0,001 | |
| Median AAR, (Q1, Q3) | 10,7 (2,2, 26,1) | 1,0 (0,0, 6,2) |
| Antall pasienter med 0 anfall (%) | 7 (16,3) | 23 (50,0) |
| Antall dager per år da hemin ble brukt | | |
| Gjennomsnitt (95 % KI) ^b | 29,7 (18,4, 47,9) | 6,8 (4,2, 10,9) |
| Ratio (95 % KI) ^b (givosiran/placebo) | 0,23 (0,11, 0,45) | |
| P-verdi ^b | <0,001 | |
| Daglig skår for verste smerte^c | | |
| Baseline, median (Q1, Q3) | 3,3 (1,9, 5,6) | 2,2 (1,2, 4,5) |
| Median for behandlingsforskjell (95 %) (givosiran-placebo) | -10,1 (-22,8, 0,9) | |
| P-verdi | <0,05 | |
| PCS fra SF-12^d | | |
| Baseline, gjennomsnitt (SD) | 38,4 (9,4) | 39,4 (9,6) |
| Endring fra baseline ved måned 6, minste kvadraters gjennomsnitt (95 % KI) | 1,4 (-1,0, 3,9) | 5,4 (3,0, 7,7) |
| Minste kvadraters gjennomsnittsforskjell (95 % KI) (givosiran-placebo) | 3,9 (0,6, 7,3) | |
| Nominell P-verdi | <0,05 | |

AAR, årlig anfallsrate; AIP, akutt intermitterende porfyri; KI, konfidensintervall; Q1, kvartil 1; Q3, kvartil 3; PCS, Physical Component Summary; SF-12, 12-item Short-Form Health Survey

^a Sammensatte porfyrianfall omfatter tre komponenter: anfall som krevde sykehusinnleggelse, akutt medisinsk hjelp eller i.v. hemin-administrering hjemme.

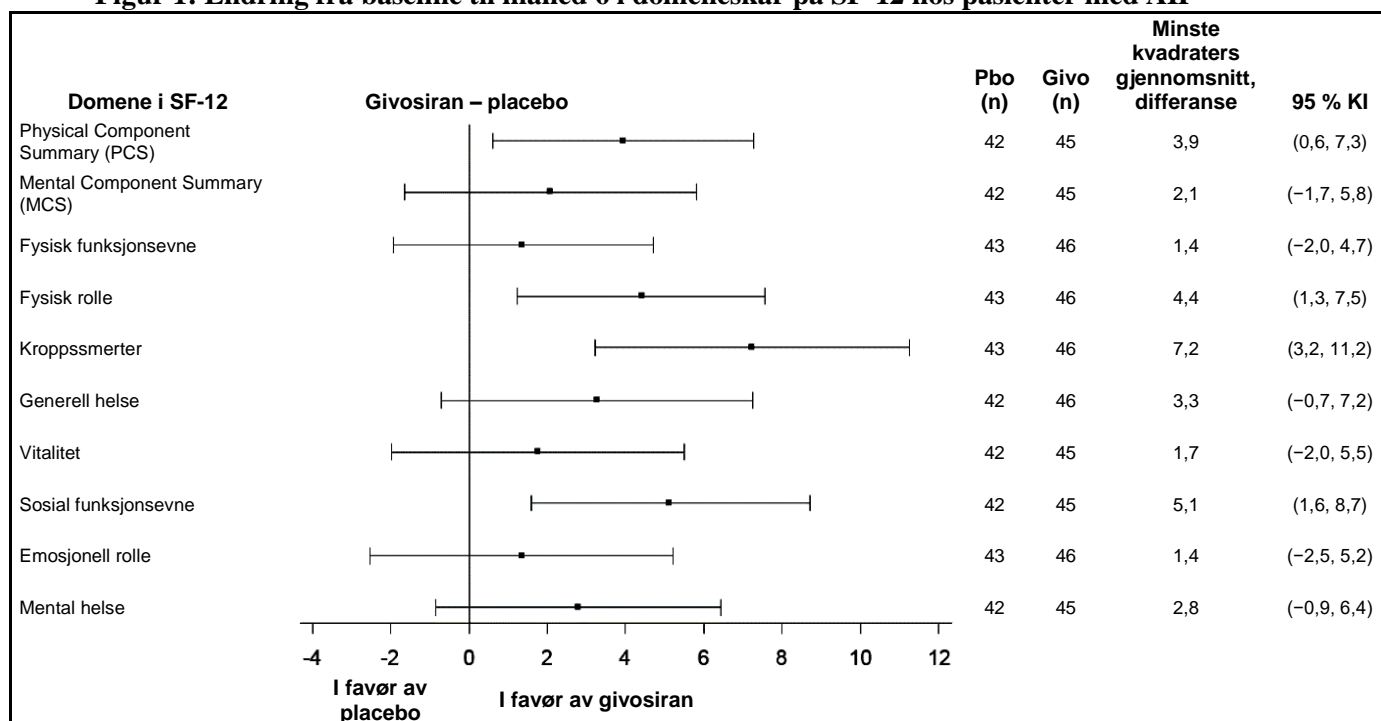
^b Basert på en negativ binomial regresjonsmodell. Et rateforhold <1 representerer et utfall i favør av givosiran.

^c Pasienter vurderte daglig verste smerte på en numerisk skala fra 0 til 10 (NRS). Lav skår indikerer få symptomer. Median for behandlingsforskjell og KI ble estimert ved bruk av Hodges-Lehmanns metode; *p*-verdien ble basert på Wilcoxon Rank-Sum Test, som ble utført post-hoc etter at data viste et signifikant avvik fra normalfordeling.

^d Høy skår indikerer forbedret helse relatert livskvalitet; analysert ved bruk av MMRM-metoden (Mixed-effect Model Repeated Measures). Endepunktet ble ikke formelt testet for statistisk signifikans; en nominell *p*-verdi ble rapportert.

I tillegg til større forbedring fra baseline til måned 6 i SF-12 PCS-skår sammenlignet med pasienter behandlet med placebo, var det konsistent evidens for effekt i favør av dette legemidlet innenfor domeneene kroppssmerter, fysisk rolle og sosial funksjonsevne, men ikke innenfor domeneene generell helse, fysisk funksjonsevne, emosjonell rolle, vitalitet og mental helse ([Figur 1](#)).

Figur 1: Endring fra baseline til måned 6 i domeneskår på SF-12 hos pasienter med AIP



AIP, akutt intermitterende porfyri; KI, konfidensintervall; Givo, givosiran; Pbo, placebo; MCS, Mental Component Summary; PCS, Physical Component Summary; SF-12, 12-item Short-Form Health Survey versjon 2.

I en pasientevaluering «global assessment» (Patient Global Impression of Change – PGIC) oppga en større andel av AIP-pasientene som var behandlet med givosiran (61,1 %), enn behandlet med placebo (20 %), sin totale status som “svært forbedret” eller “ganske mye forbedret” siden starten av studien.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å sende inn resultater fra studier med dette legemidlet i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av AHP (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrering blir givosiran raskt absorbert med en tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) på 0,5 til 2 timer. Ved en dose på 2,5 mg/kg én gang per måned var steady-state maksimal plasmakonsentrasjon av givosiran (C_{max}) og arealet under kurven fra tidspunktet for administrering til opptil 24 timer etter administrering (AUC_{24}) henholdsvis 321 ±163 ng/ml og 4130 ±1780 ng·t/ml, og de tilsvarende verdiene for den aktive metabolitten var henholdsvis 123 ±79,0 ng/ml og 1930 ±1210 ng·t/ml.

Distribusjon

Givosiran har en bindingsgrad til plasmaproteiner på over 90 % over konsentrasjonsområdet som er observert hos mennesker ved en dose på 2,5 mg/kg én gang per måned. Ved steady-state var populasjonsestimatet for tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d/F) for givosiran og for den aktive metabolitten 10,4 liter. Givosiran og den aktive metabolitten distribueres primært til leveren etter subkutan administrering.

Biotransformasjon

Givosiran blir metabolisert av nukleaser til korte oligonukleotider. Den aktive metabolitten AS(N-1)3'-givosiran (med samme potens som givosiran) var hovedmetabolitten i plasma med 45 % eksponering (AUC_{0-24}) i forhold til givosiran ved en dose på 2,5 mg/kg én gang per måned. *In vitro*-studier indikerer at givosiran ikke metaboliseres av CYP450-enzymmer.

Eliminasjon

Givosiran og den aktive metabolitten blir eliminert fra plasma primært ved metabolisering og har en estimert terminal halveringstid på omtrent 5 timer. Populasjonsestimatet for tilsynelatende plasmaclearance var 36,6 l/t for givosiran og 23,4 l/t for AS(N-1)3'-givosiran. I løpet av 24 timer etter subkutan administrering ble opptil 14 % og 13 % av den administrerte givosirandosen gjenfunnet i urin som henholdsvis givosiran og den aktive metabolitten. Renal clearance varierte fra 1,22 til 9,19 l/t for givosiran og fra 1,40 til 12,34 l/t for den aktive metabolitten.

Linearitet/ikke-linearitet

Givosiran og den aktive metabolitten viste lineær farmakokinetikk i plasma over doseringsområdet på 0,35 til 2,5 mg/kg. Ved høyere doser enn 2,5 mg/kg var plasmaeksponeringen litt høyere en doseproporsjonal. Givosiran viste tidsavhengig farmakokinetikk ved kronisk administrering ved det anbefalte doseringsregimet med 2,5 mg/kg én gang per måned. Det var ingen akkumulering av givosiran eller den aktive metabolitten i plasma etter gjentatt dosering én gang per måned.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Plasmakonsentrasjonen av givosiran gjenspeiler ikke graden eller varigheten av den farmakodynamiske virkningen. Givosiran er en målrettet behandling mot leveren, og plasmakonsentrasjonen synker raskt på grunn av leveropptaket. Givosiran har så lang halveringstid i leveren at den farmakodynamiske effekten blir opprettholdt over det månedlige doseringsintervallet.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke utført studier med pasienter i alderen > 65 år. Alder var ikke et signifikant kovariat i farmakokinetikken til givosiran.

Kjønn og etnisitet

I kliniske studier var det ingen forskjell i farmakokinetikken eller farmakodynamikken til givosiran på bakgrunn av kjønn eller etnisitet.

Nedsatt leverfunksjon

Voksne pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin $\leq 1 \times$ ULN og ASAT $> 1 \times$ ULN, eller bilirubin $> 1 \times$ ULN til $1,5 \times$ ULN) hadde sammenlignbar plasmaeksponering for givosiran og den aktive metabolitten samt tilsvarende farmakodynamikk (prosentvis reduksjon i ALA og PBG i urin) som pasienter med normal leverfunksjon. Det er ikke utført studier med pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Voksne pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 60 til < 90 ml/min/1,73 m²), moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 30 til < 60 ml/min/1,73 m²) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 15 til < 30 ml/min/1,73 m²) hadde sammenlignbar plasmaeksponering for givosiran og den aktive metabolitten samt tilsvarende farmakodynamikk (prosentvis reduksjon i ALA og PBG i urin) som pasienter med normal nyrefunksjon (eGFR \geq til 90 ml/min/1,73 m²). Det er ikke utført studier med pasienter med terminal nyresykdom eller pasienter på dialyse (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrik populasjon

Tilgjengelig data tyder på at kroppsvekt var, men alder ikke var, et signifikant kovariat i farmakokinetikken til givosiran. Ved dosen på 2,5 mg/kg forventes en lignende eksponering hos ungdom på 12 år eller eldre som hos voksne med samme kroppsvekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Ved toksisitetsstudier med gjentatt dosering til rotter og aper ble rotte identifisert som den mest sensitive arten med tanke på givosiran-relaterte effekter, og leveren ble identifisert som primært målorgan for toksisitet hos både rotte og ape. Ingen negative funn ble forbundet med kronisk ukentlig administrering av givosiran til rotter og aper i doser som medførte henholdsvis 3,5 og 26,3 ganger høyere eksponering enn hos pasienter som fikk anbefalt maksimaldose til mennesker.

Gentoksisitet/karsinogenitet

Givosiran viste ikke gentoksisk potensial *in vitro* eller *in vivo*.

Karsinogenitetsstudier ble utført hos Tg-rasH2-mus og Sprague Dawley-rotter. Evaluering av givosiran i en 26-ukers karsinogenitetsstudie av Tg-rasH2-mus fremviste ingen tegn på karsinogenitet ved dosenivåer inntil 1500 mg/kg/måned. Den 2-årige karsinogenitetsstudien hos rotter førte til neoplastiske effekter begrenset til en økt insidens av hepatocellulære adenomer hos hanner ved en dose på 100 mg/kg/måned (42 ganger plasmaeksponeringsnivåene oppnådd ved maksimal anbefalt human dose (MRHD), basert på AUC). I tillegg ble proliferative preneoplastiske lesjoner i leveren observert hos kvinner ved doser på 50 mg/kg/måned (15 ganger plasmaeksponeringsnivåene oppnådd ved MRHD, basert på AUC). Relevansen av dette funnet for den tilsiktede målpopulasjonen er ukjent.

Reproduksjonstoksisitet

Det er utført studier av embryo-/fosterutvikling hos rotter og kaniner under organogenezen. Hos kaniner viste givosiran uttalt toksisitet hos mordyrene (inkludert gjennomsnittlig vekttap hos mordyrene) og førte til økt postimplantasjonstap som et resultat av en økning i tidlig resorpsjon, samt lav insidens av skjelettvariasjoner. Disse funnene blir betraktet som en indirekte effekt, sekundært til toksisitet hos mordyret. Det ble ikke observert negative effekter på utviklingen til rotter som fikk administrert en dose som var toksisk for mordyrene og som tilsvarte 9 ganger den normaliserte anbefalte maksimaldosen til mennesker.

I en studie av postnatal utvikling hos rotter var det ingen effekt på vekst og utvikling hos avkommet.

Det ble ikke observert negative effekter på fertilitet hos hann- og hunnrotter som fikk administrert givosiran.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Natriumhydroksid (pH-justering)
Fosforsyre (pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Legemidlet skal brukes straks hetteglasset er åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av glass med fluorpolymer-belagt kork av gummi og aluminiumsforsegling som kan vippes av. Hvert hetteglass inneholder 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/20/1428/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. mars 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Givlaari 189 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
givosiran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder givosirannatrium tilsvarende 189 mg givosiran i 1 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
Natriumhydroksid
Fosforsyre
Vann til injeksjonsvæsker
Se pakningsvedlegget for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
189 mg/1 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1428/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Givlaari

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Givlaari 189 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
givosiran
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

189 mg/1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Givlaari 189 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning givosiran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Givlaari er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Givlaari
3. Hvordan Givlaari blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Givlaari
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Givlaari er og hva det brukes mot

Hva Givlaari er

Givlaari inneholder virkestoffet givosiran.

Hva Givlaari brukes mot

Givlaari brukes til behandling av akutt hepatisk porfyri hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

Hva akutt hepatisk porfyri er

Akutt hepatisk porfyri er en sjelden arvelig sykdom som skyldes en feil i et av proteinene som lager et molekyl som kalles hem, i leveren. Fordi det er et problem i et av proteinene som trengs for å lage hem, blir det en opphopning av noen av stoffene som brukes til å produsere hem, det vil si aminolevulinsyre (ALA) og porfobilinogen (PBG). For mye ALA og PBG kan skade nerver og forårsake alvorlige anfall av smerter, kvalme, muskelsvakheter og endringer i mental funksjon. Noen mennesker med akutt hepatisk porfyri kan også ha symptomer som smerter og kvalme mellom anfall. Langsiktige komplikasjoner som kan observeres hos personer med akutt hepatisk porfyri, inkluderer høyt blodtrykk, kronisk nyresykdom og leversykdom.

Hvordan Givlaari virker

Dette legemidlet virker ved å redusere mengden av et enzym som kalles ALAS1, og som kontrollerer hvor mye ALA og PBG som produseres av leveren. Når ALAS1 blir redusert, produserer leveren mindre ALA og PBG. Dette kan bidra til å redusere effektene av denne sykdommen.

2. Hva du må vite før du blir gitt Givlaari

Du skal ikke bli gitt Givlaari

- dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon på givosiran eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du blir gitt dette legemidlet.

Alvorlig allergisk reaksjon

- Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får tegn på en alvorlig allergisk reaksjon. Tegnene er oppgitt under “Alvorlige bivirkninger” i avsnitt 4.
- Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon, vil legen eller sykepleieren stoppe behandlingen med dette legemidlet umiddelbart. Det kan hende du må ta andre legemidler for å kontrollere symptomene.

Leverproblemer

Bruk av dette legemidlet kan påvirke leveren din. Det vil bli tatt blodprøver for å kontrollere leverfunksjonen før du begynner behandling med Givlaari og med jevne mellomrom under behandlingen. Dersom det er unormale resultater på disse prøvene, vil legen eller sykepleieren avgjøre om det er nødvendig å avbryte behandlingen eller stanse behandlingen permanent. Unormale resultater er sett hos noen pasienter behandlet med dette legemidlet, hovedsakelig mellom 3 til 5 måneder etter at behandlingen startet.

Nyreproblemer

Bruk av dette legemidlet kan påvirke nyrene dine, spesielt hvis du allerede har blitt diagnostisert med nyreproblemer. Legen din vil kontrollere nyrefunksjonen mens du bruker dette legemidlet, spesielt hvis du allerede har nyreproblemer.

Prøver for homocysteinnivåer

Mens du mottar dette legemidlet, kan blodprøver vise en økning i homocystein, en type aminosyre, sammenlignet med homocysteinnivåene dine før du startet behandlingen. Legen din vil kontrollere nivåene av homocystein i blodet før og under behandlingen. Hvis homocysteinnivået ditt er forhøyet, kan legen din gi deg homocysteinsenkende behandling.

Barn

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn yngre enn 12 år fordi det ikke er noen erfaring med bruk av legemidlet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Givlaari

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ved bruk av visse legemidler kan dette legemidlet forlenge eller øke effekten av dem eller forandre bivirkningene av dem.

Graviditet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amming

Dyrestudier tyder på at dette legemidlet kan bli skilt ut i morsmelk. Dersom du ammer, bør du rådføre deg med legen før du bruker dette legemidlet. Legen din vil hjelpe deg med å avgjøre om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Givlaari skal avstås fra, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet ditt og fordelene av behandling for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet påvirker sannsynligvis ikke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

Givlaari inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som natriumfritt.

3. Hvordan Givlaari blir gitt

Hvor mye Givlaari som blir gitt

Legen din vil beregne hvor mye legemiddel som skal gis til deg. Mengden avhenger av kroppsvekten din.

- Den anbefalte dose er 2,5 milligram per kilo kroppsvekt.
- Legemidlet vil bli gitt til deg én gang per måned (hver 4. uke).
- Hvis blodprøver viser problemer med leveren din, kan legen avbryte behandlingen med Givlaari eller stoppe behandlingen permanent. Legen kan vurdere å starte på nytt med en lavere dose.

Hvordan Givlaari blir gitt

Dette legemidlet vil bli gitt til deg én gang per måned av en lege eller sykepleier. Det gis som en injeksjon under huden (subkutan) i mageområdet (abdomen), eller i noen tilfeller i overarmen eller låret. Injeksjonsstedet vil ikke være det samme hver gang. Dersom dosen er mer enn 1 ml, vil det være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass, og det kan være nødvendig å utføre mer enn én subkutan injeksjon.

Dersom du blir gitt for mye Givlaari

Dersom legen eller sykepleieren gir deg for mye (en overdose), noe som er usannsynlig, vil de undersøke deg med tanke på bivirkninger.

Dersom du har glemt en dose av Givlaari

Dersom du har glemt å møte opp til en injeksjon, må du snakke med lege eller sykepleier så snart som mulig.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Alvorlige allergiske reaksjoner (mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Informér lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av de følgende tegnene på en alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon) – injiseringen vil bli stanset, og du må kanskje ta andre legemidler for å behandle reaksjonen:

- opphovning – hovedsakelig av lepper, tunge eller svelg, som gjør det vanskelig å svelge eller puste
- pusteproblemer eller pipende pust
- svimmelhet eller besvimelse
- utslett, elveblest
- kløe

Andre bivirkninger

Informér lege eller sykepleier dersom du merker noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- Kvalme
- Rødhet, smerte, kløe eller opphovning på injeksjonsstedet (reaksjon på injeksjonsstedet)
- Utslett, inkludert rød, kløende eller tørr hud, eksem eller elveblest
- Tretthet
- Blodprøver som viser en økt mengde transaminaser, som er leverenzymmer (et tegn på mulig leverbetennelse)
- Blodprøver som viser en økt mengde kreatinin, et stoff som fjernes fra kroppen via nyrene, eller nedsatt glomerulær filtrasjonsrate (tegn på mulige nyreproblemer)

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- En type allergisk reaksjon (overfølsomhet) – med symptomer som elveblest, utslett, opphovning av øyne, munn eller ansikt, pustevansker, kløe.
- Bukspyttkjertelbetennelse (pankreatitt).
- Blodprøver som viser en økt mengde homocystein (en type aminosyre).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Givlaari

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er til den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Legemidlet skal brukes straks hetteglasset er åpnet.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar hetteglasset i ytteresken for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Legen eller sykepleieren vil kaste legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Givlaari

- Virkestoffet er givosiran.
- Hver ml inneholder givosirannatrium tilsvarende 189 mg givosiran.
- Andre hjelpestoffer er natriumhydroksid, fosforsyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Givlaari ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet er en klar, fargeløs til gul oppløsning til injeksjon (injeksjonsvæske, oppløsning).

Hver pakning inneholder ett hetteglass med 1 ml injeksjonsvæske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Bruksanvisning

Kun til subkutan bruk.

- Finn frem materiell som er nødvendig for administrering og som ikke medfølger i pakningen, dvs. en steril sprøyte (1 ml eller 3 ml), 21-gauge (G) nål eller større, en 25 G eller 27 G nål og en beholder for skarpe gjenstander.
- Beregn det nødvendige volumet av Givlaari på grunnlag av den anbefalte vektbaserte dosen. Dersom dosen er mer enn 1 ml, vil det være nødvendig å bruke mer enn ett hetteglass, og det kan være nødvendig å utføre mer enn én subkutan injeksjon. Maksimalt volum som kan injiseres i én injeksjon, er 1,5 ml.
- Når Givlaari skal trekkes opp, holdes hetteglasset loddrett eller svakt på skrå. Den flate kanten på nålen skal peke nedover.
- Trekk opp det nødvendige injeksjonsvolumet med nålen som er 21 G eller større.
- Et beregnet volum på over 1,5 ml må fordeles på flere sprøyter, slik at det blir injisert omtrent samme volum ved hver injeksjon.
- Pek nålen og sprøyten rett oppover, og dunk lett på sprøyten for at eventuelle bobler skal stige opp til toppen. Når boblene har steget til toppen, skyves stempelet forsiktig inn for å presse boblene ut av sprøyten. Sjekk at det fremdeles er riktig mengde legemiddel i sprøyten.
- Når dosen er klargjort i administrasjonssprøyten, byttes 21 G-nålen ut med en større nål på 25 G eller 27 G.
- Obs! Ikke press dette legemidlet inn i 25 G- eller 27 G-nålen.
- Injeksjonen kan settes på magen (abdomen), eller ved behov på siden eller baksiden av overarmene eller på lårene. Pass på å rotere mellom injeksjonsstedene. Legemidlet skal ikke injiseres i arrvev eller områder som er røde, betente eller hovne.
- Obs! Ved subkutan injeksjon på magen skal man unngå området rundt navlen; en sirkel med diameter 5,0 cm.
- Rengjør det valgte injeksjonsområdet med et sprittørk, og vent til området er helt tørt.
- Sørg for å bruke riktig injeksjonsteknikk. Ikke injiser i en vene (blodåre) eller muskel.
- Klyp tak i og løft huden på det valgte injeksjonsstedet. Før nålen inn i en rett vinkel (90 grader) for å injisere rett under huden. Hos pasienter med lite subkutan vev, eller dersom nålen er lengre enn 2,5 cm, skal nålen føres inn i en vinkel på 45 grader.
- Stempelet skal ikke skyves ned mens nålen føres gjennom huden. Straks nålen er ført gjennom huden, slippes taket i huden og dosen administreres jevnt og langsamt. Når legemidlet er administrert, skal man vente minst 5 sekunder før nålen trekkes ut av huden. Press en gastupfer eller en bomullspad lett mot injeksjonsstedet ved behov. Nålehetten skal ikke settes på igjen.
- Obs! Etter at nålen er ført inn, må ikke stempelet trekkes opp. Dette er for å unngå skade, hematom og blåmerke.
- Dersom mer enn én injeksjon er nødvendig for én dose Givlaari, skal injeksjonsstedene være minst 2 cm fra de forrige injeksjonsstedene.
- Hetteglasset skal brukes bare én gang. Etter at dosen er injisert, skal eventuelt ubrukt legemiddel kastes i overensstemmelse med lokale krav.
- Sprøyter, overføringsnåler og injeksjonsnåler skal brukes bare én gang. Eventuelle brukte sprøyter og nåler skal kastes i overensstemmelse med lokale krav.