

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Givlaari 189 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera givosyran sodowy w ilości odpowiadającej 189 mg givosyranu.

Każda fiolka zawiera 189 mg givosyranu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Klarowny roztwór, bezbarwny do żółtego (pH około 7,0; osmolalność: 275–295 mOsm/kg)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Givlaari jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP, ang. *acute hepatic porphyria*) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem członka fachowego personelu medycznego posiadającego doświadczenie w leczeniu porfirii.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Givlaari wynosi 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę ustala się w oparciu o faktyczną masę ciała.

Dawkę dla pacjenta (w mg) i objętość (w ml) należy obliczyć w następujący sposób:

Masa ciała pacjenta [kg] × dawka (2,5 mg/kg mc.) = łączna ilość produktu leczniczego, jaką należy podać [mg].

Łączna ilość [mg] pod zieloną przez stężenie w fiolce (189 mg/ml) = łączna objętość produktu leczniczego, jaką należy wstrzyknąć [ml].

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produkt leczniczy należy podać jak najszybciej. Po podaniu dawki mającej na celu zastąpienie dawki pominiętej podawanie produktu należy wznowić w odstępach comiesięcznych.

Modyfikacja dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych

U pacjentów z klinicznie istotnym wzrostem aktywności aminotransferaz, którzy przerwali leczenie, po czym doszło u nich do zmniejszenia aktywności aminotransferaz, można rozważyć wznowienie podawania produktu w dawce 1,25 mg/kg mc. raz na miesiąc (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku > 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\leq 1 \times$ górnej granicy normy (GGN) i aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $> 1 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny $> 1 \times$ GGN do $1,5 \times$ GGN). Produkt leczniczy Givlaari nie był badany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) ≥ 15 do < 90 ml/min/1,73 m²]. Produkt leczniczy Givlaari nie był badany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u pacjentów poddawanych dializoterapii (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku od ≥ 12 do < 18 lat (patrz punkt 5.2). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Givlaari u dzieci w wieku < 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania podskórnego.

Produkt leczniczy dostarczany jest w postaci gotowego do użycia roztworu w jednorazowej fiolce.

- Wymaganą objętość produktu leczniczego Givlaari należy obliczyć na podstawie zalecanej dawki w zależności od masy ciała.
- Maksymalna dopuszczalna objętość pojedynczego wstrzyknięcia wynosi 1,5 ml. Jeśli dawka jest większa niż 1 ml, będzie potrzebna więcej niż jedna fiolka.
- Jeśli wymagana objętość dawki jest większa niż 1,5 ml, należy ją podawać w postaci kilku wstrzyknięć (z łączną dawką miesięczną podzieloną po równo pomiędzy strzykawki, przy czym każde wstrzyknięcie powinno zawierać mniej więcej taką samą objętość), aby zminimalizować potencjalny dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia z powodu dużej objętości podania.
- Produkt leczniczy należy wstrzykiwać podskórnym w brzuch; inne możliwe miejsca wstrzyknięcia to udo i ramię.
- W przypadku kolejnych wstrzyknięć lub dawek zaleca się zmianę, w sposób rotacyjny, miejsca wstrzyknięcia.
- Produktu leczniczego nie należy podawać do tkanki bliznowatej ani w obszarach, które są zaczerwienione, zajęte stanem zapalnym lub obrzękiem.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość (np. anafilaksja) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z podtypami AHP innymi niż ostra porfiria przerywana (AIP, ang. *acute intermittent porphyria*)

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z podtypami AHP innymi niż AIP [koproporfiria dziedziczna (HCP, ang. *hereditary coproporphyria*), porfiria mieszana (VP, ang. *variegate porphyria*) oraz porfiria z niedoboru dehydratazy ALA (ADP, ang. *ALA dehydratase-deficient porphyria*)] są ograniczone (patrz punkt 5.1). Należy to wziąć pod uwagę podczas szacowania indywidualnego stosunku korzyści do ryzyka w wymienionych wyżej rzadkich podtypach AHP.

Reakcja anafilaktyczna

W badaniach klinicznych anafilaksja wystąpiła u jednego pacjenta, u którego w wywiadzie stwierdzano astmę alergiczną i atopię (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjenta pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych anafilaksji. W razie wystąpienia anafilaksji podawanie tego produktu leczniczego należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią farmakoterapię.

Wzrost aktywności aminotransferaz

U pacjentów leczonych giwosyranem obserwowano wzrost aktywności aminotransferaz. Wzrost aktywności aminotransferaz występował najczęściej po upływie od 3 do 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym należy oznaczyć parametry czynnościowe wątroby. Oznaczenia te należy powtarzać co miesiąc przez pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie według wskazań klinicznych. Wstrzymanie lub odstawienie leczenia należy rozważyć w przypadku wystąpienia klinicznie istotnego wzrostu aktywności aminotransferaz. W przypadku późniejszego zmniejszenia aktywności aminotransferaz można rozważyć wznowienie leczenia w dawce 1,25 mg/kg mc. po jego wstrzymaniu (patrz punkt 4.2). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania zmniejszonej dawki są ograniczone, zwłaszcza u pacjentów, u których wcześniej wystąpił wzrost aktywności aminotransferaz. Brak jest danych dotyczących stopniowego zwiększania dawki 1,25 mg/kg mc. do dawki 2,5 mg/kg mc. po przerwaniu podawania produktu z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.8).

Wzrost stężenia homocysteiny we krwi

U pacjentów z AHP, niedoborami witamin lub przewlekłą chorobą nerek może występować podwyższone stężenie homocysteiny we krwi. W trakcie leczenia giwosyranem obserwowano przypadki wzrostu stężenia homocysteiny we krwi w porównaniu ze stężeniem przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.8). Znaczenie kliniczne podwyższonego stężenia homocysteiny we krwi w trakcie leczenia giwosyranem nie jest znane. Jednak wzrost stężenia homocysteiny wiązano wcześniej ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Zaleca się wykonanie pomiaru stężenia homocysteiny we krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz jego kontrolę w kierunku zmian w trakcie leczenia giwosyranem. U pacjentów z podwyższonym stężeniem homocysteiny można rozważyć terapię obniżającą stężenie homocysteiny.

Wpływ na czynność nerek

W trakcie leczenia giwosyranem zgłaszano przypadki wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenia eGFR. W badaniu kontrolowanym placebo mediana wzrostu stężenia kreatyniny w 3. miesiącu wynosiła 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl) i wzrost ten ustępował lub ulegał stabilizacji do 6. miesiąca w trakcie dalszego leczenia giwosyranem w dawce 2,5 mg/kg mc.

U niektórych pacjentów z chorobą nerek w wywiadzie obserwowano progresję zaburzeń czynności nerek. W tych przypadkach wymagane jest dokładne kontrolowanie czynności nerek w trakcie leczenia.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji międzylekowych giwosyran powodował słabą lub umiarkowaną redukcję aktywności niektórych enzymów CYP450 w wątrobie, zwiększając ekspozycję na wymienione poniżej substancje w osoczu:

- CYP1A2: 1,3-krotny wzrost C_{max} oraz 3,1-krotny wzrost $\text{AUC}_{0-\infty}$ kofeiny
- CYP2D6: 2,0-krotny wzrost C_{max} i 2,4-krotny wzrost $\text{AUC}_{0-\infty}$ dekstrometofanu
- CYP2C19: 1,1-krotny wzrost C_{max} i 1,6-krotny wzrost $\text{AUC}_{0-\infty}$ omeprazolu
- CYP3A4: 1,2-krotny wzrost C_{max} i 1,5-krotny wzrost $\text{AUC}_{0-\infty}$ midazolamu
- CYP2C9: brak wpływu na ekspozycję na losartan

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktów leczniczych będących substratami CYP1A2 lub CYP2D6 w trakcie leczenia produktem leczniczym Givlaari, ponieważ może on nasilać lub wydłużać ich działanie terapeutyczne bądź zmieniać profil zdarzeń niepożądanych. Należy rozważyć zmniejszenie dawkowania substratów CYP1A2 lub CYP2D6 zgodnie z zatwierdzonymi drukami informacyjnymi tych produktów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania giwosyranu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję wykazały występowanie toksyczności dla matek (patrz punkt 5.3). Stosowanie tego produktu leczniczego w okresie ciąży można rozważać, uwzględniając oczekiwane korzyści dla zdrowia kobiety i potencjalne zagrożenia dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy giwosyran przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie giwosyranu do mleka (patrz punkt 5.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Givlaari, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu giwosyranu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykryto wpływu na płodność u samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Givlaari nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych giwosyranem to reakcje w miejscu wstrzyknięcia (36%), nudności (32,4%) oraz zmęczenie (22,5%). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do odstawienia produktu leczniczego były podwyższona aktywność aminotransferaz (0,9%) i reakcja anafilaktyczna (0,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, posługując się terminami preferowanymi według MedDRA, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane wymieniono w kolejności według malejącej ciężkości. Częstość występowania działań niepożądanych jest wyrażona według następujących kategorii:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Niezbyt często
	Nadwrażliwość	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Zapalenie trzustki	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności aminotransferaz	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^a	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej ^b	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Zmęczenie	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi ^c	Często

^a w tym świąd, egzema, rumień, wysypka, swędząca wysypka, pokrzywka.

^b w tym wzrost stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej, przewlekła choroba nerek (zmniejszenie wartości eGFR), zaburzenia czynności nerek.

^c Obejmuje nieprawidłowe stężenie homocysteiny we krwi, hiperhomocysteinemię, podwyższone stężenie homocysteiny we krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych

Badania kontrolujące czynność wątroby

W badaniu kontrolowanym placebo u 7 (14,6%) pacjentów leczonych giwosyranem i jednego (2,2%) pacjenta otrzymującego placebo wystąpił wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) powyżej 3-krotności GGN. U 5 pacjentów leczonych giwosyranem wzrost aktywności aminotransferaz ustępował w miarę kontynuacji leczenia dawką 2,5 mg/kg mc. Zgodnie z protokołem w przypadku jednego pacjenta (z porfirią mieszaną) z aktywnością AlAT większą niż 8-krotność GGN

przerwano leczenie, a u jednego pacjenta z aktywnością AlAT większą niż 5-krotność GGN leczenie przerwano, a następnie podawanie produktu leczniczego wznowiono w dawce 1,25 mg/kg mc. U obu pacjentów aktywność AlAT uległa normalizacji.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz prowadzonych metodą otwartej próby reakcje w miejscu wstrzyknięcia obserwowano u 36% pacjentów, przy czym reakcje te były zasadniczo łagodne lub umiarkowane, w większości przemijające i ustępowały bez leczenia. Do najczęściej zgłaszanych objawów należały rumień, ból i świąd. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły w przypadku 7,8% iniekcji i nie doprowadziły do przerwania leczenia. U trzech (2,7%) pacjentów po podaniu kolejnej dawki wystąpiły pojedyncze, przemijające reakcje przypominające (ang. *recall reactions*) w postaci rumienia w miejscu podania poprzedniego wstrzyknięcia.

Immunogenność

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo i badaniach prowadzonych metodą otwartej próby u 1 ze 111 (0,9%) pacjentów z AHP w trakcie leczenia givosyranem pojawiły się przeciwciała przeciwekowe (ADA, ang. *anti-drug antibody*). Miana przeciwciał ADA były niskie i przejściowe, przy czym nie zaobserwowano dowodów na ich wpływ na skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo stosowania oraz farmakokinetyczny i farmakodynamiczny profil produktu leczniczego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, kod ATC: A16AX16

Mechanizm działania

Givosyran jest dwuniciowym małym interferującym kwasem rybonukleinowym (siRNA, ang. *small interfering ribonucleic acid*), który w mechanizmie interferencji RNA powoduje w hepatocytach rozpad matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) syntazy kwasu aminolewulinowego typu 1 (*ALAS1*, ang. *aminolevulinic acid synthase 1*), co prowadzi do zmniejszenia ilości indukowanego wątrobowego mRNA *ALAS1* w kierunku prawidłowego poziomu. Skutkiem tego jest zmniejszenie stężenia we krwi neurotoksycznych produktów pośrednich, mianowicie kwasu aminolewulinowego (ALA, ang. *aminolevulinic acid*) i porfobilinogenu (ang. *porphobilinogen*) — kluczowych czynników przyczynowych napadów i innych objawów chorobowych AHP.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym z udziałem pacjentów z AHP otrzymujących givosyran w dawce 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc (badanie ENVISION), 14 dni po podaniu pierwszej

dawki zaobserwowano spadek stężenia ALA i PBG w moczu względem wizyty początkowej, przy czym mediana spadku stężenia tych związków chemicznych wynosiła odpowiednio 83,7% i 75,1%. Maksymalne obniżenie stężenia ALA i PBG zostało osiągnięte w okolicy 3. miesiąca, przy czym mediana spadku stężenia względem wizyty początkowej wynosiła 93,8% w przypadku ALA oraz 94,5% w przypadku PBG i utrzymywała się po podaniu wielokrotnym raz na miesiąc.

Zaobserwowane dane i modelowanie wykazały, że podawanie giwosyranu w dawce 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc zapewniało większy spadek stężenia ALA i mniejsze jego wahania w porównaniu z dawkami mniejszymi niż 2,5 mg/kg mc. lub podawaniem raz na 3 miesiące.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność giwosyranu oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie ENVISION).

Badanie ENVISION

94 pacjentów z AHP (89 pacjentów z ostrą porfirią przerywaną (AIP), 2 pacjentów z porfirią mieszaną (VP), 1 pacjenta z koproporfią dziedziczną (HCP) oraz 2 pacjentów bez zidentyfikowanej mutacji w genie związanym z porfirią) zrandomizowano w stosunku 1 : 1 do grup otrzymujących raz na miesiąc podskórne wstrzyknięcia giwosyranu w dawce 2,5 mg/kg mc. lub placebo w trakcie 6-miesięcznego okresu leczenia prowadzonego metodą ślepej próby. Wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej giwosyran znajdowało się 46 pacjentów z AIP, 1 pacjent z VP oraz 1 pacjent z HCP. W tym badaniu wśród kryteriów włączenia wyszczególniono co najmniej 2 napady porfirii wymagające hospitalizacji, pilną wizytę w ośrodku ochrony zdrowia lub dożylne podanie heminy w domu w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem udziału w badaniu. Stosowanie heminy podczas badania było dozwolone w leczeniu ostrych napadów porfirii. Mediana wieku pacjentów uczestniczących w badaniu ENVISION wynosiła 37,5 roku (zakres: od 19 do 65 lat); 89,4% pacjentów stanowiły kobiety, a 77,7% uczestników było rasy białej. Grupy leczenia były zrównoważone pod względem archiwalnego rocznego wskaźnika napadów porfirii (ogólna mediana częstości występowania na wizycie początkowej wynosiła 8 na rok) przed zastosowaniem profilaktyki heminą, zastosowania produktów leczniczych zawierających opioidy oraz ocenianych przez pacjenta parametrów długotrwałych objawów pomiędzy napadami.

Głównym parametrem oceny skuteczności był roczny wskaźnik napadów (AAR, ang. *annualised attack rate*) dla złożonego punktu końcowego w postaci napadów porfirii w ciągu 6-miesięcznego okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, który składał się z trzech elementów: napadów wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty w ośrodku ochrony zdrowia lub dożylnego podania heminy w domu. Ten złożony parametr oceny skuteczności był klasyfikowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy u pacjentów z AIP oraz jako drugorzędowy punkt końcowy w ogólnej populacji pacjentów z AHP. Leczenie tym produktem leczniczym prowadziło do istotnego zmniejszenia (w porównaniu z placebo) AAR dla złożonego punktu końcowego w postaci napadów porfirii, na poziomie 74% u pacjentów z AIP (Tabela 2). Porównywalne wyniki zaobserwowano u pacjentów z AHP, przy czym w tym przypadku zaobserwowano obniżenie ARR o 73%. Zgodne wyniki zaobserwowano w przypadku każdego z 3 elementów złożonego punktu końcowego w postaci napadów porfirii.

Wyniki zaobserwowane w ciągu 6 miesięcy utrzymywały się do 12. miesiąca, w tym mediana AAR (Q1; Q3) wynosząca 0,0 (0,0; 3,5) obserwowana u pacjentów przyjmujących nadal produkt leczniczy w fazie przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby.

Giwosyran zmniejszał częstość napadów porfirii w porównaniu z placebo u pacjentów z AHP we wszystkich wyróżnionych w protokole badania podgrupach, w tym w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, płeć, rasę, region, wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) na wizycie początkowej, wcześniejszą profilaktykę heminą, archiwalny wskaźnik napadów, wcześniejsze długotrwałe stosowanie opioidów przy braku napadów oraz obecność wcześniejszych długotrwałych objawów przy braku napadów.

Tabela 2 zawiera podsumowanie dodatkowych punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej, które badano u pacjentów z AIP.

Tabela 2: Wyniki oceny skuteczności klinicznej u pacjentów z AIP w trakcie 6-miesięcznego okresu badania ENVISION prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby

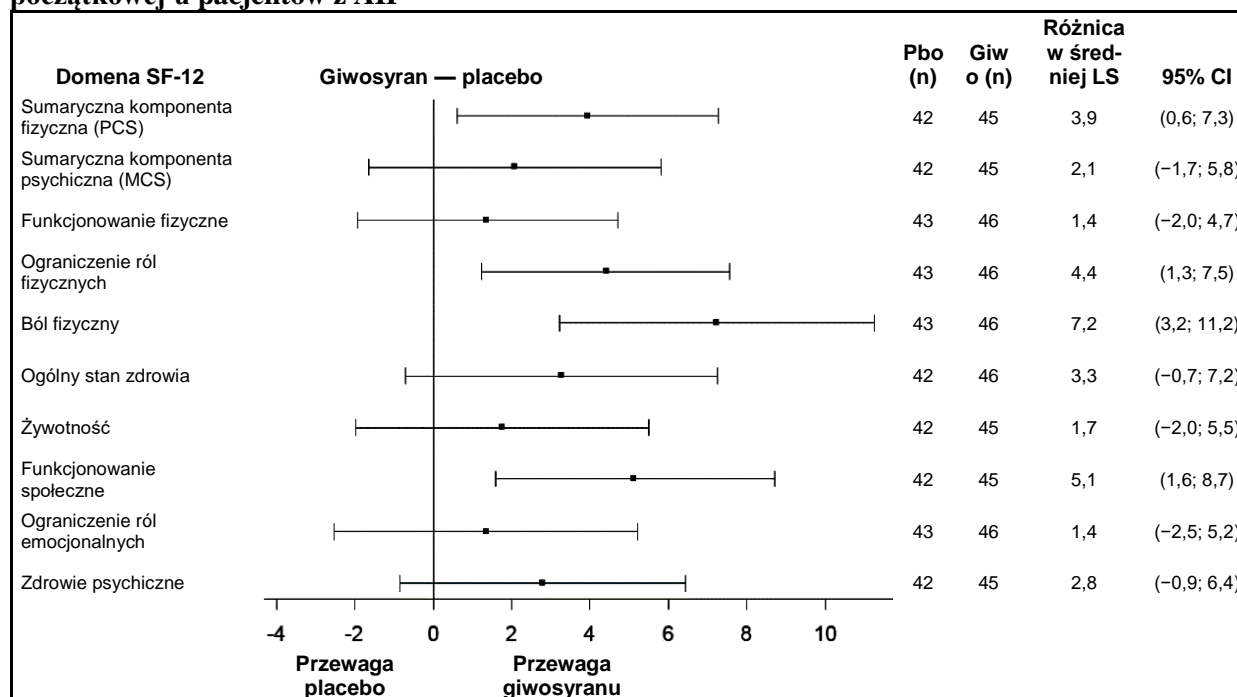
Punkt końcowy	Placebo (N = 43)	Giwosyran (N = 46)
Roczny wskaźnik napadów dotyczący złożonego punktu końcowego w postaci napadów porfirii^a		
Średni AAR (95% CI) ^b	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
Współczynnik częstości (95% CI) ^b (giwosyran/placebo)	0,26 (0,16; 0,41)	
Wartość p ^b	< 0,001	
Mediana AAR (Q1; Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Liczba pacjentów bez napadów (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Liczba dni stosowania heminy rocznie		
Średnia (95% CI) ^b	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Współczynnik (95% CI) ^b (giwosyran/placebo)	0,23 (0,11; 0,45)	
Wartość p ^b	< 0,001	
Najgorszy dobowy wynik w skali bólu^c		
Wizyta początkowa, mediana (Q1; Q3)	3,3 (1,9; 5,6)	2,2 (1,2; 4,5)
Mediana różnic w zakresie leczenia (95%) (giwosyran-placebo)	-10,1 (-22,8; 0,9)	
Wartość p	< 0,05	
PCS w SF-12^d		
Wizyta początkowa, średnia (SD)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Zmiana w 6. miesiącu względem wizyty początkowej, średnia LS (95% CI)	1,4 (-1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
Średnia (LS) różnica (95% CI) (giwosyran- placebo)	3,9 (0,6; 7,3)	
Nominalna wartość p	< 0,05	

AAR = roczny wskaźnik napadów (ang. *annualised attack rate*); AIP = ostra porfiria przerywana (ang. *acute intermittent porphyria*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); Q1 = pierwszy kwartyl; Q3 = trzeci kwartyl; LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least square*); PCS = sumaryczna komponenta fizyczna (ang. *Physical Component Summary*); SF-12 = 12-punktowy skrócony kwestionariusz do oceny stanu zdrowia

- ^a Złożone napady porfirii składają się z trzech elementów: napadów wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty w ośrodku ochrony zdrowia lub dożylnego podania heminy w domu.
- ^b W oparciu o model ujemnej regresji dwumianowej. Współczynnik częstości wynoszący <1 oznacza korzystny wynik w przypadku giwosyranu.
- ^c Pacjenci dokonywali codziennej samodzielnej oceny najbardziej nasilonego bólu w oparciu od numeryczną skalę oceny (NRS, ang. *numerical rating scale*) w zakresie od 0 do 10. Niższy wynik oznacza mniej objawów. Medianę różnic w zakresie leczenia oraz CI oszacowano metodą Hodgesa-Lehmana; wartość p była oparta na teście sumy rang Wilcoxa, który przeprowadzono *post hoc* po stwierdzeniu, że dane w znaczący sposób odbiegają od rozkładu normalnego.
- ^d Wyższy wynik wskazuje poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia; analizowaną za pomocą metody pomiarów wielokrotnych w modelu efektów mieszanych (MMRM, ang. *mixed-effect model repeated measures*). Punktu końcowego formalnie nie testowano pod kątem istotności statystycznej; podano nominalną wartość p.

Poza większą poprawą od wizyty początkowej pod względem wyniku PCS w skali SF-12 w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w 6. miesiącu zebrano spójne dane przemawiające na korzyść tego produktu leczniczego w domenach bólu, ról społecznych / zdrowia fizycznego oraz funkcjonowania społecznego, ale nie w domenach ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, ról społecznych / zdrowia emocjonalnego, witalności i zdrowia psychicznego (Rysunek 1).

Rysunek 1: Zmiana wyników w domenach w skali SF-12 w 6. miesiącu względem wizyty początkowej u pacjentów z AIP



AIP = ostra porfiria przerywana (ang. *acute intermittent porphyria*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); Giwo = giwosyran; Pbo = placebo; LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least square*); MCS = sumaryczna komponenta psychiczna (ang. *mental component summary*); PCS = sumaryczna komponenta fizyczna (ang. *physical component summary*); SF-12 = 12-punktowy skrócony kwestionariusz do oceny stanu zdrowia, wersja nr 2.

Ocena wrażenia zmiany ogólnego stanu zdrowia przez pacjentów (PGIC, ang. *patient global impression of change*) wykazała, że większa część pacjentów z AIP leczona giwosyranem (61,1%), w porównaniu z częścią przyjmującą placebo (20%), uznała, że ich ogólny stan zdrowia uległ „bardzo dużej poprawie” lub „dużej poprawie” od rozpoczęcia badania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu AHP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2 i punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym giwosyran jest szybko wchłaniany — czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego (t_{max}) w osoczu wynosi od 0,5 do 2 godzin. Przy dawce 2,5 mg/kg mc. raz w miesiącu maksymalne stężenia giwosyranu w osoczu (C_{max}) w stanie stacjonarnym oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu od momentu podania dawki do upływu 24 godzin od jej podania (AUC_{24}) wyniosły odpowiednio 321 ± 163 ng/ml oraz 4130 ± 1780 ng·h/ml, a te same wartości dotyczące czynnego metabolitu wyniosły odpowiednio $123 \pm 79,0$ ng/ml oraz 1930 ± 1210 ng·h/ml.

Dystrybucja

Giwosyran wiąże się z białkami osocza w ponad 90% w zakresie stężeń obserwowanych u ludzi, przy dawce 2,5 mg/kg mc. raz w miesiącu. Wartość szacunkowa pozornej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_d/F) dla populacji w odniesieniu do giwosyranu i jego czynnego metabolitu wyniosła 10,4 l. Po podaniu podskórnym giwosyranu i jego czynny metabolit ulegają dystrybucji głównie do wątroby.

Metabolizm

Giwosyran jest metabolizowany przez nukleazy do oligonukleotydów o krótszych łańcuchach. Głównym metabolitem w osoczu (o takiej samej sile działania co giwosyran) był czynny metabolit AS(N-1)3' giwosyran charakteryzujący się ekspozycją w osoczu na poziomie 45% (AUC_{0-24}) w stosunku do giwosyranu podawanego w dawce 2,5 mg/kg mc. raz w miesiącu. Badania *in vitro* wskazują, że giwosyran nie jest metabolizowany przez enzymy CYP450.

Eliminacja

Giwosyran i jego czynny metabolit są eliminowane z osocza głównie w wyniku metabolizmu — szacowany okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 5 godzin. Wartość szacunkowa pozornego klirensu osoczkowego dla populacji wyniosła 36,6 l/h w przypadku giwosyranu oraz 23,4 l/h w przypadku AS(N-1)3' giwosyranu. W ciągu 24 godzin od podania podskórnego wykryto w moczu, w postaci niezmienionej, giwosyran i jego czynny metabolit w ilości odpowiednio 14% i 13% podanej dawki leku. Klirens nerkowy wahał się od 1,22 do 9,19 l/h w przypadku giwosyranu oraz od 1,40 do 12,34 l/h w przypadku czynnego metabolitu.

Liniowość lub nielineowość

Giwosyran i jego czynny metabolit wykazywały farmakokinetykę liniową w osoczu w dawkach od 0,35 do 2,5 mg/kg mc. W dawkach powyżej 2,5 mg/kg mc. ekspozycja w osoczu rosła nieco szybciej niż proporcjonalnie do podanej dawki. Podczas długotrwałego stosowania w zalecanej dawce 2,5 mg/kg mc. raz w miesiącu, giwosyran wykazywał farmakokinetykę niezależną od czasu. Po podaniu wielokrotnym raz w miesiącu nie następowała kumulacja giwosyranu ani jego czynnego metabolitu w osoczu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stężenie giwosyranu w osoczu nie odzwierciedla zakresu ani czasu trwania działania farmakodynamicznego. Ponieważ działanie giwosyranu ukierunkowane jest na wątrobę, stężenia w osoczu spadają gwałtownie z uwagi na wychwyt leku przez ten organ. W wątrobie giwosyran wykazuje długi okres półtrwania co prowadzi do przedłużonego działania farmakodynamicznego utrzymującego się przez miesięczny odstęp między dawkami.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań u pacjentów w wieku > 65 lat. Wiek nie stanowił znaczącej współzmiennnej w analizie farmakokinetyki giwosyranu.

Płeć i rasa

W badaniach klinicznych nie odnotowano różnic w farmakokinetyce ani farmakodynamicznie giwosyranu ze względu na płeć czy rasę pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby

U dorosłych pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\leq 1 \times$ GGN oraz aktywność AspAT $> 1 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny $> 1 \times$ GGN do $1,5 \times$ GGN) obserwowano porównywalną ekspozycję w osoczu na giwosyran i jego czynny metabolizm oraz podobną farmakodynamikę (procentowe zmniejszenie stężenia ALA i PBG w moczu) w stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U dorosłych pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od ≥ 30 do

<60 ml/min/1,73 m²) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od ≥ 15 do <30 ml/min/1,73 m²) obserwowano porównywalną ekspozycję w osoczu na giwosyran i jego czynny metabolizm oraz podobną farmakodynamikę (procentowe zmniejszenie stężenia ALA i PBG w moczu) w stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Nie przeprowadzono badań u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u pacjentów poddawanych dializom (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Dostępne dane wskazują, że znaczącą współmienną w analizie farmakokinetyki giwosyranu stanowiła masa ciała, a nie wiek. W przypadku dawki 2,5 mg/kg mc. oczekuje się, że u młodzieży w wieku 12 lat lub powyżej ekspozycja będzie podobna jak u dorosłych o takiej samej masie ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp zaobserwowano, że szczur jest najbardziej wrażliwym gatunkiem na skutki związane z podaniem giwosyranu, natomiast głównym narządem docelowym toksyczności zarówno u szczura, jak i małpy jest wątroba. Żadne działania niepożądane nie wiązały się z długotrwałym, cotygodniowym podawaniem giwosyranu szczurom i małpom w dawkach powodujących narażenie, odpowiednio, 3,5 oraz 26,3-rza większe od narażenia osiąganego u pacjentów otrzymujących maksymalną zalecaną dawkę dla człowieka.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Giwosyran nie wykazywał potencjału genotoksycznego *in vitro* ani *in vivo*.

Badania działania rakotwórczego przeprowadzono u myszy Tg-rasH2 oraz u szczurów Sprague Dawley. Ocena giwosyranu w trakcie trwającego 26-tygodni badania działania rakotwórczego u myszy Tg-rasH2 nie wykazała działania rakotwórczego przy dawkach wynoszących do 1500 mg/kg mc./miesiąc. W trwającym 2 lata badaniu działania rakotwórczego u szczurów wykazano działania nowotworowe ograniczone do zwiększonej częstości występowania gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców przy dawce wynoszącej 100 mg/kg mc./miesiąc (42-krotnie większy poziom ekspozycji w osoczu w porównaniu do osiąganego przy maksymalnej zalecanej dawce dla człowieka (ang. maximum recommended human dose, MRHD), na podstawie AUC). Dodatkowo, proliferacyjne przednowotworowe zmiany w wątrobie obserwowano u samic przy dawkach wynoszących 50 mg/kg mc./miesiąc (15-krotnie większy poziom ekspozycji w osoczu w porównaniu do osiąganego przy MRHD, na podstawie AUC). Nie jest znane znaczenie tych obserwacji dla populacji docelowej.

Toksyczność reprodukcyjna

Przeprowadzono badania nad rozwojem zarodkowym i płodowym u szczurów i królików w trakcie organogenezy. Giwosyran wykazywał znaczącą toksyczność dla matki u królików (w tym średnią utratę masy ciała matki) i zwiększał częstość utraty ciąży po zagnieżdzeniu się zarodka w wyniku wzmożonej wczesnej resorpcji oraz rzadkiego występowania zaburzeń dotyczących układu kostnego. Obserwacje te uznaje się za działanie pośrednie wynikające z toksyczności dla matki. U szczurów, którym podawano dawki toksyczne dla matki około 9-krotnie wyższe od znormalizowanej maksymalnej zalecanej dawki dla człowieka, nie obserwowano niepożądanego wpływu na rozwój.

W badaniach nad rozwojem poporodowym u szczurów nie odnotowano wpływu na wzrost ani rozwój potomstwa.

Nie obserwowano działań niepożądanych w zakresie płodności u samców ani samic szczurów, którym podawano giwosyran.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wodorotlenek sodu (regulator pH)

Kwas fosforowy (regulator pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu fiolki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Fiolkę przechowywać w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana z korkiem z gumy powlekanym fluoropolimerem oraz z aluminiowym kapslem typu flip-off. Każda fiolka zawiera 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1428/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 marca 2020 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Givlaari 189 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
giwosyran

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera giwosyran sodowy w ilości odpowiadającej 189 mg giwosyranu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
Wodorotlenek sodu
Kwas fosforowy
Woda do wstrzykiwań
Więcej informacji — patrz ulotka

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
189 mg/1 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Fiolkę przechowywać w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1428/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Givlaari

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Givlaari 189 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
giwosyran
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

189 mg/1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Givlaari 189 mg/ml roztwór do wstrzykiwań givosyran

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Givlaari i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Givlaari
3. Jak podawać lek Givlaari
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Givlaari
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Givlaari i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Givlaari

Lek Givlaari zawiera substancję czynną o nazwie givosyran.

W jakim celu stosuje się lek Givlaari

Leku Givlaari używa się w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP, ang. *acute hepatic porphyria*) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Czym jest ostra porfiria wątrobowa

Ostra porfiria wątrobowa to rzadka choroba o podłożu genetycznym. Powoduje ją defekt w jednym z białek, które w wątrobie uczestniczą w syntezie cząsteczki o nazwie hem. Ponieważ problem dotyczy jednego z białek potrzebnych do wytworzenia hemu, w nadmiarze gromadzą się niektóre substancje wykorzystywane do wytwarzania hemu, a mianowicie kwas aminolewulinowy (ALA, ang. *aminolevulinic acid*) oraz porfobilinogen (PBG, ang. *porphobilinogen*). Nadmiar ALA oraz PBG w organizmie może uszkadzać nerwy i powodować silne napady bólu, nudności (mdłości), osłabienie mięśniowe oraz powodować zmiany w funkcjonowaniu psychicznym. U niektórych osób chorujących na ostrą porfirię wątrobową mogą występować takie objawy, jak ból i nudności (mdłości) w okresie pomiędzy napadami. Do odległych powikłań obserwowanych u osób z ostrą porfirią wątrobową należą nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek oraz niewydolność wątroby.

Jak działa lek Givlaari

Działanie leku polega na zmniejszaniu aktywności enzymu zwanego ALAS1, który odpowiedzialny jest za to, ile kwasu aminolewulinowego i ile porfobilinogenu jest produkowane przez wątrobę.

Mniejsza aktywność enzymu ALAS1 powoduje, że wątroba wytwarza mniej ALA i PBG. Może to pomóc ograniczyć skutki choroby.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Givlaari

Kiedy nie wolno podawać leku Givlaari:

- jeśli pacjent kiedykolwiek przeżył ciężkie uczulenie na givosyran lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Ciężka reakcja alergiczna

- W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów ciężkiej reakcji alergicznej należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Objawy te są wymienione w podpunkcie „Ciężkie działania niepożądane”, w punkcie 4.
- W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej lekarz lub pielęgniarka niezwłocznie przerwą stosowanie leku. Może wówczas być konieczne przyjmowanie innych leków w celu kontrolowania objawów choroby.

Zaburzenia dotyczące wątroby

Przyjmowanie tego leku może wpływać na wątrobę. Czynność wątroby pacjenta będzie sprawdzana na podstawie badań krwi przed rozpoczęciem leczenia za pomocą leku Givlaari, oraz okresowo podczas leczenia. Jeżeli wyniki badań będą nieprawidłowe, lekarz lub pielęgniarka podejmą decyzję o wstrzymaniu leczenia lub definitywnym zakończeniu leczenia. U niektórych pacjentów leczonych za pomocą tego leku obserwowano nieprawidłowe wyniki badań, głównie w okresie od 3 do 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Zaburzenia dotyczące nerek

Przyjmowanie tego leku może wpływać na nerki, zwłaszcza jeśli u pacjenta wcześniej stwierdzono problemy dotyczące nerek. Lekarz będzie sprawdzał czynność nerek w trakcie stosowania tego leku, szczególnie w przypadku pacjentów, u których stwierdzono problemy dotyczące nerek w wywiadzie.

Badania stężenia homocysteiny

Podczas przyjmowania tego leku w badaniach krwi może być widoczny wzrost stężenia homocysteiny, rodzaju aminokwasu, w porównaniu ze stężeniem przed rozpoczęciem leczenia. Lekarz sprawdzi stężenie homocysteiny we krwi pacjenta przed leczeniem i w trakcie leczenia. W przypadku podwyższonego stężenia homocysteiny lekarz może zastosować terapię obniżającą stężenie homocysteiny.

Dzieci

Leku nie powinny przyjmować dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie badano stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Lek Givlaari a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Lek ten podawany podczas stosowania leków może wydłużać lub nasilać ich działanie albo wpływać na działania niepożądane tych leków.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wskazują, że lek może przenikać do mleka matki. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lekarz następnie pomoże podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie leku Givlaari, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka pacjentki i korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek miał wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Givlaari zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ml, to znaczy lek uznaje się za wolny od sodu.

3. Jak podawać lek Givlaari

W jakiej dawce podawać lek Givlaari

Lekarz ustali dawkę leku podawaną pacjentowi. Będzie ona zależec od masy ciała pacjenta.

- Zalecana dawka to 2,5 miligrama na kilogram masy ciała.
- Lek będzie podawany raz w miesiącu (co 4 tygodnie).
- Jeśli badania krwi wykazą u pacjenta problemy dotyczące wątroby, lekarz może przerwać leczenie lekiem Givlaari lub definitywnie zakończyć leczenie. Lekarz może rozważyć wznowienie leczenia mniejszą dawką.

Jak podawać lek Givlaari

Lek będzie podawany pacjentowi raz w miesiącu przez lekarza lub pielęgniarkę. Lek jest podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych w okolicy brzucha lub, w niektórych przypadkach, ramienia lub uda. Miejsce wstrzyknięcia będzie w sposób rotacyjny zmieniane. Jeżeli dawka jest większa niż 1 ml, potrzebna będzie więcej niż jedna fiolka oraz konieczne może być wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia podskórnego.

Podanie większej niż zalecana dawki leku Givlaari

W mało prawdopodobnym przypadku podania przez lekarza lub pielęgniarkę zbyt dużej dawki (przedawkowania) przeprowadzą oni badanie pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

Pominięcie podania leku Givlaari

W przypadku pominięcia wizyty, na której miał zostać podany lek, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie reakcje alergiczne (niezbyt częste: mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

Jeśli wystąpią którekolwiek z poniższych objawów ciężkiej reakcji alergicznej (reakcji anafilaktycznej), należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce — konieczne będzie zaprzestanie podawania leku oraz może zaistnieć potrzeba przyjęcia innych leków w celu zwalczania reakcji:

- obrzęk— głównie warg, języka lub gardła — który utrudnia przelknięcie lub oddychanie;
- problemy z oddychaniem lub świszczący oddech;
- zawroty głowy lub omdlenia;
- wysypka, pokrzywka;
- swędzenie.

Inne działania niepożądane

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wystąpieniu któregoś z następujących działań niepożądanych:

Bardzo częste: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- Nudności (mdłości)
- Zaczerwienienie, ból, swędzenie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (reakcja w miejscu wstrzyknięcia)
- Wysypki na skórze, w tym zaczerwienienie, swędzenie i suchość skóry, egzema lub pokrzywka
- Uczucie zmęczenia
- Wyniki badań krwi wskazujące na zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych zwanych aminotransferazami (objaw możliwego zapalenia wątroby)
- Wyniki badań krwi wskazujące na zwiększone stężenie we krwi kreatyniny, która jest substancją usuwaną przez nerki, lub zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej (objaw możliwych problemów dotyczących nerek)

Częste: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób

- Rodzaj reakcji alergicznej (nadwrażliwości) odznaczającej się takimi objawami, jak pokrzywka, wysypka, obrzęk wokół oczu, ust lub twarzy, trudności w oddychaniu, swędzenie
- Zapalenie trzustki
- Badania krwi wykazujące wzrost stężenia homocysteiny (rodzaju aminokwasu)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Givlaari

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek ten jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Produkt należy zużyć niezwłocznie po otwarciu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Fiolkę przechowywać w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Leki, których się już nie używa, zostaną usunięte przez lekarza lub pielęgniarkę. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Givlaari

- Substancją czynną leku jest giwosyran.
- Jeden ml zawiera giwosyran sodowy w ilości odpowiadającej 189 mg giwosyranu.
- Pozostałe składniki to: wodorotlenek sodu, kwas fosforowy, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Givlaari i co zawiera opakowanie

Lek ten jest przezroczystym roztworem do wstrzykiwań o kolorze od bezbarwnego do żółtego.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę z 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Malta

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Alnylam France SAS
Tél: 0805542656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Österreich

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Alnylam UK Ltd.
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)
medinfo@alnylam.com

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarorszá, Polska, Slovenská republika

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia

Wyłącznie do stosowania podskórnego.

- Przygotować materiały niedołączone do opakowania, które są potrzebne do podania leku, tj. sterylną strzykawkę (o pojemności 1 ml lub 3 ml), igłę o rozmiarze 21 G, 25 G lub 27 G, a także pojemnik na ostre odpady medyczne.
- Obliczyć wymaganą objętość leku Givlaari na podstawie zalecanej dawki zależnej od masy ciała. Jeżeli dawka jest większa niż 1 ml, potrzebna będzie więcej niż jedna fiolka oraz konieczne może być wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia podskórnego. Maksymalna objętość pojedynczego wstrzyknięcia wynosi 1,5 ml.
- Aby pobrać lek Givlaari, trzymać fiolkę pionowo lub lekko przechyloną, a igłę ustawić tak, aby jej płaska krawędź była skierowana w dół.
- Pobrać odpowiednią objętość roztworu do wstrzykiwań za pomocą igły o rozmiarze 21 G lub większej.
- Jeśli wymagana objętość dawki jest większa niż 1,5 ml, dawkę należy rozdzielić równo na kilka strzykawk tak, aby każde wstrzyknięcie miało mniej więcej taką samą objętość.
- Trzymając igłę i strzykawkę skierowane pionowo w górę, ostukać strzykawkę w celu przemieszczenia wszelkich pęcherzyków powietrza do góry. Gdy pęcherzyki powietrza są u góry, delikatnie popchnąć tłok, aby usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki. Upewnić się, że w strzykawce nadal znajduje się prawidłowa ilość leku.
- Po przygotowaniu dawki wymienić igłę o rozmiarze 21 G lub większą na igłę o rozmiarze 25 G lub 27 G w strzykawce przeznaczonej do podawania leku.
- Uwaga: Nie właczać leku do nowej igły o rozmiarze 25 G lub 27 G.
- Wstrzyknięcie można podać w brzuch albo, w razie konieczności, w tylną lub boczną część ramienia lub w udo. Należy rozważyć rotację miejsc wstrzykiwania. Nie podawać leku do tkanki bliznowatej ani w obszarach, które są zaczerwienione, zajęte stanem zapalnym lub obrzękiem.
- Uwaga: W trakcie wykonywania wstrzyknięć podskórnych w brzuch należy unikać obszaru wokół pępka o średnicy 5,0 cm.
- Oczyszczyć obszar wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem i poczekać do całkowitego wyschnięcia.
- Zastosować prawidłową technikę wykonywania wstrzyknięcia. Nie wprowadzać igły do żyły ani mięśnia.
- Chwycić i unieść fałd skóry w wybranym miejscu wstrzyknięcia. Wprowadzić igłę pod kątem prostym (90 stopni), aby podać lek tuż pod skórę. U pacjentów z niedużą ilością tkanki podskórnej lub w przypadku igły dłuższej niż 2,5 cm igłę należy wprowadzać pod kątem 45 stopni.
- Nie naciskać tłoka w trakcie nakłuwania skóry. Po wprowadzeniu igły w skórę puścić fałd skóry, a następnie powoli podać dawkę ze stałą szybkością. Po podaniu leku poczekać co najmniej 5 sekund przed wysunięciem igły ze skóry. W razie konieczności przycisnąć lekko gazę lub wacik w miejscu wstrzyknięcia. Nie nakładać ponownie nasadki igły.
- Uwaga: Po wprowadzeniu igły nie aspirować, aby nie spowodować uszkodzenia tkanki, wystąpienia krwiaka czy zasinienia.
- Jeżeli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego wstrzyknięcia w celu podania pojedynczej dawki leku Givlaari, kolejne miejsca wstrzykiwania powinny być oddalone od siebie o co najmniej 2 cm.
- Fiolki można użyć tylko raz. Po podaniu dawki pozostałości leku we fiolce należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
- Strzykawk, igieł transferowych oraz igieł iniekcyjnych można używać tylko raz. Wszelkie zużyte strzykawki i igły należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymogami.