

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Givlaari 189 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje givosiran sodný zodpovedajúci 189 mg givosiranu.

Každá injekčná liekovka obsahuje 189 mg givosiranu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný až žltý roztok (pH približne 7,0; osmolalita: 275 – 295 mOsm/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Givlaari je indikovaný na liečbu akútnej hepatickej porfýrie (AHP) dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou porfýrie.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Givlaari je 2,5 mg/kg jedenkrát mesačne podávaná vo forme subkutánnej injekcie. Dávkovanie vychádza z aktuálnej telesnej hmotnosti.

Dávka (v mg) a objem (v ml) pre pacienta sa majú vypočítať nasledovne:

Telesná hmotnosť pacienta (kg) × dávka (2,5 mg/kg) = celkové množstvo (mg) lieku, ktoré sa má podať.

Celkové množstvo (mg) vydelené koncentráciou v injekčnej liekovke (189 mg/ml) = celkový objem (ml) lieku, ktorý sa má podať injekčne.

Vynechanie dávky

V prípade vynechania dávky sa má liek podať čo najskôr. Dávkovanie má pokračovať v mesačných intervaloch po podaní vynechanej dávky.

Úprava dávky z dôvodu nežiaducich reakcií

U pacientov s klinicky významným zvýšením hladín transaminázy, u ktorých dôjde k prerušeniu liečby a následnej normalizácii hladín transaminázy, sa môže zvážiť obnovenie liečby s dávkou 1,25 mg/kg jedenkrát mesačne (pozri časti 4.4 a 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku > 65 rokov sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky sa nevyžaduje u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (bilirubín $\leq 1 \times$ horná hranica normálnych hodnôt (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $> 1 \times$ ULN alebo bilirubín $> 1 \times$ ULN až $1,5 \times$ ULN). Givlaari sa neskúmal u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky sa nevyžaduje u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR, estimated glomerular filtration rate] ≥ 15 až < 90 ml/min/1,73 m²). Givlaari sa neskúmal u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu ani u pacientov podstupujúcich dialýzu (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

U pacientov vo veku ≥ 12 až < 18 rokov sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a účinnosť Givlaari u detí vo veku < 12 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len na subkutánne použitie.

Tento liek sa dodáva ako roztok pripravený na použitie v jednorazovej injekčnej liekovke.

- Požadovaný objem Givlaari sa má vypočítať na základe odporúčanej dávky stanovenej podľa telesnej hmotnosti.
- Maximálny prijateľný objem jednorazovej injekcie je 1,5 ml. Ak je dávka väčšia ako 1 ml, bude potrebná viac ako jedna injekčná liekovka.
- Ak sú potrebné dávky väčšie ako 1,5 ml, majú sa podávať vo forme viacerých injekcií (celková mesačná dávka rovnomerne rozdelená na jednotlivé striekačky, pričom každá injekcia obsahuje približne rovnaký objem), aby sa minimalizoval nepríjemný pocit v mieste podania vyvolaný objemom podanej injekcie.
- Tento liek sa má podávať subkutánne do brucha; alternatívnym miestom podania injekcie môže byť stehno alebo rameno.
- V prípade nasledujúcich injekcií alebo dávok sa odporúča striedanie miest podania.
- Tento liek sa nemá podávať do zjazveného tkaniva ani do oblastí, ktoré sú začervenané, zapálené alebo opuchnuté.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivosť (napr. anafylaxia) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s podtypmi AHP inými ako je akútna intermitentná porfýria (AIP)

Údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientov s podtypmi AHP inými ako je AIP (hereditárna koproporfýria (HCP, hereditary coproporphryria), porfýria variegata (PV) a porfýria z deficitu ALA

dehydratázy (ADP)) sú obmedzené (pozri časť 5.1). To je potrebné vziať do úvahy pri individuálnom posudzovaní pomeru prínosu a rizika pri týchto zriedkavých podtypoch AHP.

Anafylaktická reakcia

V rámci klinických štúdií sa anafylaxia vyskytla u jedného pacienta s alergickou astmou a atopiou v anamnéze (pozri časť 4.8). Prejavy a príznaky anafylaxie sa majú sledovať. Ak sa vyskytne anafylaxia, podávanie tohto lieku sa má ihneď prerušiť a má sa začať s vhodnou liečbou.

Zvýšenie hladín transaminázy

U pacientov liečených givosiranom bolo zaznamenané zvýšenie hladín transaminázy. K zvýšeniu hladín transaminázy dochádzalo najmä od 3 do 5 mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby sa majú vykonať funkčné vyšetrenia pečene. Tieto vyšetrenia sa majú opakovať každý mesiac počas prvých 6 mesiacov liečby a následne, ak je to klinicky indikované. V prípade klinicky významných zvýšení hladín transaminázy sa má zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby. V prípade následnej normalizácie hladín transaminázy sa po prerušení liečby môže zvážiť obnovenie liečby s dávkou 1,25 mg/kg (pozri časť 4.2). Existujú len obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti pri podávaní nižšej dávky, predovšetkým u pacientov s predchádzajúcimi zvýšenými hladinami transaminázy. Nie sú k dispozícii údaje o postupnom zvyšovaní dávky z 1,25 mg/kg na 2,5 mg/kg po prerušení podávania lieku z dôvodu zvýšenia hladín transaminázy (pozri časť 4.8).

Zvýšenie hladiny homocysteínu v krvi

Hladina homocysteínu v krvi môže byť zvýšená u pacientov s AHP, deficitmi vitamínov alebo chronickým ochorením obličiek. Počas liečby givosiranom boli pozorované zvýšenia hladiny homocysteínu v krvi v porovnaní s hladinou pred liečbou (pozri časť 4.8). Klinický význam zvýšenia hladiny homocysteínu v krvi počas liečby givosiranom nie je známy. Zvýšenie homocysteínu sa však v minulosti spájalo so zvýšeným rizikom tromboembolických príhod.

Odporúča sa odmerať hladinu homocysteínu v krvi pred začatím liečby a sledovať jej zmeny počas liečby givosiranom. U pacientov so zvýšenou hladinou homocysteínu možno zvážiť liečbu na zníženie hladiny homocysteínu.

Účinky na funkciu obličiek

Počas liečby givosiranom bolo hlásené zvýšenie hladín sérového kreatinínu a zníženie hodnôt eGFR. V placebom kontrolovanej štúdií bolo stredné zvýšenie kreatinínu v 3. mesiaci 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl) a hladiny sa upravili alebo sa stabilizovali do 6. mesiaca pri pokračujúcej liečbe givosiranom s mesačnou dávkou 2,5 mg/kg.

U niektorých pacientov s existujúcim ochorením obličiek sa pozorovala progresia poruchy funkcie obličiek. V takých prípadoch je počas liečby potrebné starostlivo sledovať funkciu obličiek.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinickej štúdií liekových interakcií viedlo podávanie givosiranu k malému až strednému zníženiu aktivity určitých enzýmov CYP450 v pečeni, čo viedlo k zvýšeniu ich expozície v plazme:

- CYP1A2: 1,3-násobné zvýšenie C_{max} a 3,1-násobné zvýšenie $\text{AUC}_{0-\infty}$ kofeínu,
- CYP2D6: 2,0-násobné zvýšenie C_{max} a 2,4-násobné zvýšenie $\text{AUC}_{0-\infty}$ dextrometorfánu,
- CYP2C19: 1,1-násobné zvýšenie C_{max} a 1,6-násobné zvýšenie $\text{AUC}_{0-\infty}$ omeprazolu,

- CYP3A4: 1,2-násobné zvýšenie C_{max} a 1,5-násobné zvýšenie $AUC_{0-\infty}$ midazolamu,
- CYP2C9: žiadny účinok na expozíciu losartanu.

Počas liečby Givlaari sa odporúča opatrnosť pri používaní liekov, ktoré sú substrátom CYP1A2 alebo CYP2D6, pretože Givlaari môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok alebo meniť ich profily nežiaducich udalostí. Zvážte zníženie dávky liekov, ktoré sú substrátom CYP1A2 alebo CYP2D6 v súlade so schválenými informáciami o týchto liekoch.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití givosiranu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu v prípade výskytu toxicity u matky (pozri časť 5.3). Použitie tohto lieku počas gravidity sa môže zväziť s prihliadnutím na očakávaný zdravotný prínos pre ženu a prípadné riziká pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa givosiran vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov alebo dojčiat sa nedá vylúčiť. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie givosiranu do mlieka (pozri časť 5.3). Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Givlaari, sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve givosiranu na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Givlaari nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených givosiranom sú reakcie v mieste podania injekcie (ISR, injection site reactions) (36 %), nevoľnosť (32,4 %) a únava (22,5 %). Nežiaduce reakcie, ktoré vedli k prerušeniu liečby, boli zvýšené hladiny transaminázy (0,9 %) a anafylaktická reakcia (0,9 %).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené ako preferované termíny databázy MedDRA a zoradené do tried orgánových systémov (SOC, system organ class) podľa frekvencie ich výskytu. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia nežiaducich reakcií je vyjadrená podľa nasledovných kategórií:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Menej časté
	Precitlivenosť	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť	Veľmi časté
	Pankreatitída	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie hladín transaminázy	Veľmi časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ^a	Veľmi časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Znížená rýchlosť glomerulárnej filtrácie ^b	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania injekcie	Veľmi časté
	Únava	Veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina homocysteínu v krvi ^c	Časté

^a Zahŕňa pruritus, ekzém, erytém, vyrážku, svrbivú vyrážku, žihľavku.

^b Zahŕňa zvýšenie kreatinínu v krvi, zníženie rýchlosti glomerulárnej filtrácie, chronické ochorenie obličiek (znížená hodnota eGFR), poruchu funkcie obličiek.

^c Zahŕňa abnormálnu hladinu homocysteínu v krvi, hyperhomocysteinémiu, zvýšenú hladinu homocysteínu v krvi.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Funkčné vyšetrenia pečene

V placebom kontrolovanej štúdií malo sedem (14,6 %) pacientov liečených givosiranom a jeden (2,2 %) pacient dostávajúci placebo zvýšené hladiny alanín-aminotransferázy (ALT) na viac ako 3-násobok ULN. U piatich pacientov liečených givosiranom sa zvýšené hladiny transaminázy upravili s pokračujúcim podávaním dávky 2,5 mg/kg. Podľa protokolu bola u jedného pacienta (s porfýriou variegata) s hladinou ALT vyššou ako 8-násobok ULN ukončená liečba a u jedného pacienta s hladinou ALT vyššou ako 5-násobok ULN sa liečba prerušila a obnovilo sa podávanie dávky 1,25 mg/kg. Zvýšené hladiny ALT sa u oboch pacientov upravili.

Reakcie v mieste podania injekcie

V placebom kontrolovaných a otvorených klinických štúdiách boli reakcie v mieste podania injekcie hlásené u 36 % pacientov a vo všeobecnosti boli mierne alebo stredne závažné, väčšinou prechodné a upravili sa bez liečby. Najčastejšie hlásené príznaky zahŕňali erytém, bolesť a pruritus. Reakcie v mieste podania sa vyskytli pri 7,8 % injekčných podaní a nevedli k prerušeniu liečby. U troch pacientov (2,7 %) sa vyskytli jednorazové, prechodné lokálne alergické reakcie (tzv. recall reactions) v podobe erytému v predchádzajúcom mieste podania pri podaní nasledujúcej dávky.

Imunogenita

V placebom kontrolovaných a otvorených klinických štúdiách sa u jedného zo 111 pacientov s AHP (0,9 %) počas liečby givosiranom vytvorili v súvislosti s liečbou protilátky proti lieku (ADA, anti-drug antibodies). Titre protilátok ADA boli nízke a prechodné bez zaznamenaného vplyvu na klinickú účinnosť, bezpečnosť, farmakokinetický alebo farmakodynamický profil lieku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. V prípade predávkovania sa odporúča sledovanie pacienta z hľadiska akýchkoľvek prejavov a príznakov nežiaducich reakcií a začatie vhodnej symptomatickej liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Rôzne liečivá ovplyvňujúce tráviaci trakt a metabolizmus, ATC kód: A16AX16

Mechanizmus účinku

Givosiran je malá interferujúca ribonukleová kyselina s dvojitém vláknom (siRNA), ktorá spôsobuje degradáciu syntázy delta-aminolevulovej kyseliny (*ALAS1*) mediátorovej ribonukleovej kyseliny (mRNA) v hepatocytoch prostredníctvom interferencie s RNA, čo vedie k zníženiu indukovanej pečenej *ALAS1* mRNA na normálne hodnoty. To vedie k zníženiu hladiny cirkulujúcich neurotoxických medziproduktov kyseliny aminolevulovej (ALA) a porfobilinogénu (PBG), kľúčových faktorov spôsobujúcich záchvaty a iné prejavy ochorenia AHP.

Farmakodynamické účinky

V placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s AHP, ktorým sa podával givosiran v dávke 2,5 mg/kg jedenkrát mesačne (ENVISION), bolo 14 dní po podaní prvej dávky zaznamenané priemerné zníženie hladiny ALA v moči o 83,7 % a PBG v moči o 75,1 % v porovnaní s východiskovou hodnotou. Maximálne zníženia hladín ALA a PBG sa dosiahli približne v 3. mesiaci s priemerným znížením v porovnaní s východiskovou hodnotou o 93,8 % v prípade ALA a o 94,5 % v prípade PBG, a udržali sa pri opakovanom dávkovaní jedenkrát za mesiac.

Zaznamenané údaje a modelovanie ukázali, že podávanie dávky 2,5 mg/kg givosiranu jedenkrát za mesiac viedlo k výraznejšiemu zníženiu a nižším výkyvom hladín ALA v porovnaní s dávkami nižšími ako 2,5 mg/kg alebo pri dávkovaní každé 3 mesiace.

Klinická účinnosť

Účinnosť givosiranu sa hodnotila v rámci randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej medzinárodnej štúdie (ENVISION).

ENVISION

Celkovo 94 pacientov s AHP (89 pacientov s akútnou intermitentnou porfýriou (AIP), 2 pacienti s porfýriou variegata (PV), 1 pacient s hereditárnou koproporfýriou (HCP) a 2 pacienti bez identifikovanej mutácie v géne zodpovednom za porfýriu) bolo randomizovaných v pomere 1:1 tak, aby im boli podávané jedenkrát mesačne subkutánne injekcie givosiranu v dávke 2,5 mg/kg alebo placebo počas 6-mesačného dvojito zaslepeného obdobia. Do skupiny randomizovanej s givosiranom bolo zahrnutých 46 pacientov s AIP, 1 pacient s PV a 1 pacient s HCP. Kritériá pre zaradenie do tejto štúdie boli minimálne 2 záchvaty porfýrie vyžadujúce hospitalizáciu, návštevu na pohotovosti alebo intravenózne (i.v.) podanie hemínu v domácom prostredí 6 mesiacov pred zaradením do štúdie. Použitie hemínu počas štúdie bolo povolené na liečbu akútnych záchvatov porfýrie. Stredný vek pacientov v štúdiu ENVISION bol 37,5 roka (v rozsahu od 19 do 65 rokov); 89,4 % pacientov boli ženy a 77,7 % boli belosi. Liečené skupiny boli vyvážené z hľadiska ročnej miery výskytu záchvatov porfýrie (celková stredná východisková miera 8 za rok), predchádzajúcej profylaxie hemínom, použitia opiátov a miery chronických príznakov v období medzi jednotlivými záchvatmi hlásených pacientmi.

Hlavným ukazovateľom účinnosti bola ročná miera výskytu záchvatov (AAR, annualised attack rate) ako kombinovaný ukazovateľ záchvatov porfýrie počas 6-mesačného dvojito zaslepeného obdobia a zahŕňalo tri súčasti: záchvaty vyžadujúce hospitalizáciu, návštevu na pohotovosti alebo intravenózne podanie hemínu v domácom prostredí. Tento kombinovaný ukazovateľ účinnosti sa posudzoval ako primárny koncový ukazovateľ u pacientov s AIP a ako sekundárny koncový ukazovateľ v celkovej populácii pacientov s AHP. Liečba týmto liekom viedla k výraznému zníženiu AAR ako kombinovaného ukazovateľa záchvatov porfýrie v porovnaní s placebom, a to o 74 % u pacientov

s AIP (tabuľka 2). Porovnateľné výsledky boli zaznamenané u pacientov s AHP so znížením o 73 %. Konzistentné výsledky sa zaznamenali pre každú z 3 súčastí kombinovaného koncového ukazovateľa záchvatov porfýrie.

Výsledky pozorované počas 6 mesiacov sa zachovali až do 12. mesiaca s priemernou AAR (Q1, Q3) na úrovni 0,0 (0,0; 3,5) zaznamenanou u pacientov s pokračujúcim podávaním dávky lieku počas otvorenej predĺženej fázy.

Givosiran znížil výskyt záchvatov porfýrie v porovnaní s placebom u pacientov s AHP vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách, s ohľadom na vek, pohlavie, rasu, región, hodnotu východiskového indexu telesnej hmotnosti (BMI), predchádzajúce používanie profylaxie hemínom, mieru výskytu záchvatov v anamnéze, predchádzajúce chronické používanie opiátov v období bez výskytu záchvatov a prítomnosť predchádzajúcich chronických príznakov v období bez výskytu záchvatov.

U pacientov s AIP sa skúmali ďalšie koncové ukazovatele účinnosti a sú uvedené súhrnne v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Výsledky klinickej účinnosti u pacientov s AIP počas 6-mesačného dvojito zaslepeného obdobia štúdie ENVISION

Koncový ukazovateľ	Placebo (N = 43)	Givosiran (N = 46)
Ročná miera výskytu kombinovaných záchvatov porfýrie^a		
Stredná hodnota AAR (95 % CI) ^b	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
Pomer výskytu (95 % CI) ^b (givosiran/placebo)	0,26 (0,16; 0,41)	
P-hodnota ^b	< 0,001	
Stredná hodnota AAR, (Q1, Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Počet pacientov bez výskytu záchvatov (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Počet dní používania hemínu za rok		
Priemerná hodnota (95 % CI) ^b	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Pomer (95 % CI) ^b (givosiran/placebo)	0,23 (0,11; 0,45)	
P-hodnota ^b	< 0,001	
Skóre najhoršej dennej bolesti^c		
Východisková hodnota, medián (Q1, Q3)	3,3 (1,9; 5,6)	2,2 (1,2; 4,5)
Medián rozdielu medzi liečbou (95 %) (givosiran – placebo)	-10,1 (-22,8; 0,9)	
P-hodnota	< 0,05	
PCS SF-12^d		
Východisková hodnota, priemerná hodnota (SD)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou v 6. mesiaci, priemerná hodnota LS (95 % CI)	1,4 (-1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
Stredná hodnota rozdielu medzi LS (95 % CI) (givosiran/placebo)	3,9 (0,6; 7,3)	
Nominálna P-hodnota	< 0,05	

AAR – ročná miera výskytu záchvatov, AIP – akútna intermitentná porfýria, CI – interval spoľahlivosti, Q1 – 1. kvartil, Q3 – 3. kvartil, LS – metóda najmenších štvorcov (tzv. Least Square), PCS – skóre súhrnu fyzickej zložky (tzv. Physical Component Summary), SF-12 – krátky dotazník týkajúci sa prieskumu zdravia s 12 otázkami

^a Kombinovaný ukazovateľ záchvatov porfýrie zahŕňa tri súčasti: záchvaty vyžadujúce hospitalizáciu, návštevu na pohotovosti alebo intravenózne podanie hemínu v domácom prostredí.

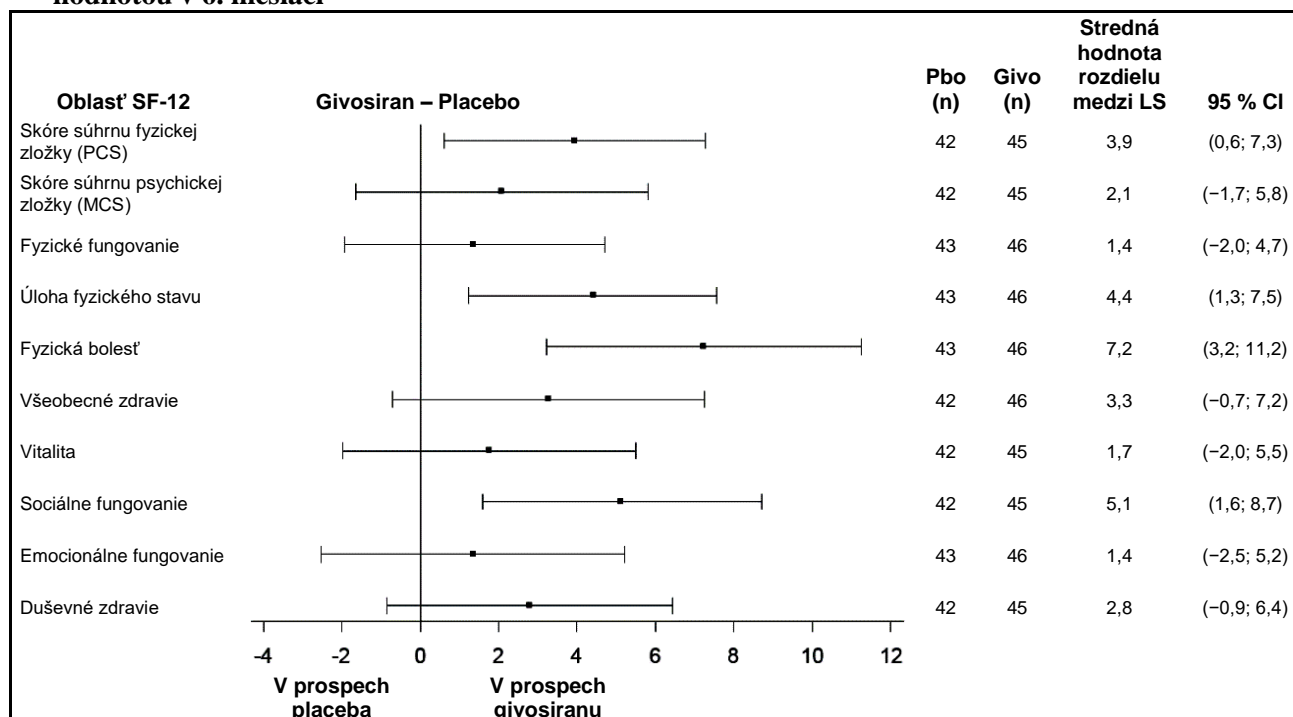
^b Na základe negatívneho binomického regresného modelu. Pomer výskytu < 1 predstavuje priaznivý výsledok pre givosiran.

^c Pacienti poskytovali denné samohodnotenie ich najhoršej bolesti na základe číselnej škály (NRS, numerical rating scale) od 0 do 10. Nižšie skóre označuje menej príznakov. Medián rozdielu v liečbe a CI sa odhadli pomocou Hodgesovej-Lehmannovej metódy; hodnota *p* bola založená na Wilcoxonovom dvojvýberovom (rank-sum) teste, ktorý bol vykonaný následne po tom, ako údaje preukázali významnú odchýlku od normálnej distribúcie.

^d Vyššie skóre označuje vyššiu kvalitu života súvisiacu so zdravím, analyzovanú pomocou metódy opakovaných meraní na základe modelu zmiešaných účinkov (MMRM, mixed-effect model repeated measures). Koncový ukazovateľ nebol formálne testovaný z hľadiska štatistickej významnosti; bola vykázaná nominálna p-hodnota.

Okrem výraznejšieho zlepšenia skóre SF-12 PCS oproti východiskovej hodnote v porovnaní s pacientmi liečenými placebom v 6. mesiaci existuje konzistentný dôkaz o účinku uprednostňujúci tento liek pri fyzickej bolesti a v oblastiach, kde zohráva úlohu fyzický stav a sociálne fungovanie, ale nie v oblasti všeobecného zdravia, fyzického fungovania a v oblastiach, kde je dôležité emocionálne fungovanie, vitalita a duševné zdravie (obrázok 1).

Obrázok 1: Zmena skóre v oblastiach SF-12 u pacientov s AIP v porovnaní s východiskovou hodnotou v 6. mesiaci



AIP – akútna intermitentná porfýria, CI – interval spoľahlivosti, Givo – givosiran, Pbo – placebo, LS – metóda najmenších štvorcov (tzv. Least Square), MCS –skóre súhrnu psychickej zložky komponent (tzv. Mental Component Summary), PCS –skóre súhrnu fyzickej zložky (tzv. Physical Component Summary), SF-12 – krátky dotazník týkajúci sa prieskumu zdravia s 12 otázkami verzia 2.

V rámci globálneho hodnotenia pacientov (PGIC, Patient Global Impression of Change) väčšia časť pacientov s AIP liečených givosiranom (61,1 %) v porovnaní s placebom (20 %) od začiatku štúdie hodnotila svoj celkový stav ako „veľmi zlepšený“ alebo „oveľa lepší“.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s týmto liekom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe AHP (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní sa givosiran rýchlo absorbuje, pričom čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) je 0,5 až 2 hodiny. Pri dávke 2,5 mg/kg jedenkrát mesačne bola maximálna plazmatická koncentrácia givosiranu v rovnovážnom stave (C_{max}) 321 ± 163 ng/ml a plocha pod krivkou v čase od podania dávky do 24 hodín po jej podaní (AUC_{24}) 4130 ± 1780 ng·h/ml.

Zodpovedajúce hodnoty pre aktívny metabolit boli $123 \pm 79,0$ ng/ml a 1930 ± 1210 ng·h/ml v uvedenom poradí.

Distribúcia

Givosiran je vo viac ako 90 % miere viazaný na proteíny v plazme v rozsahu koncentrácie pozorovanej u ľudí pri dávke 2,5 mg/kg jedenkrát mesačne. Populačný odhad pre zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave (V_d/F) pre givosiran a pre aktívny metabolit bol 10,4 l. Givosiran a jeho aktívny metabolit sú po subkutánnom podaní distribuované predovšetkým do pečene.

Biotransformácia

Nukleázy metabolizujú givosiran na kratšie oligonukleotidy. Aktívny metabolit AS(N-1)3' givosiran (s rovnakou účinnosťou akú má givosiran) bol hlavný metabolit v plazme so 45 % expozíciou (AUC_{0-24}) v porovnaní s dávkou givosiranu 2,5 mg/kg jedenkrát mesačne. Štúdie *in vitro* naznačujú, že givosiran nie je metabolizovaný enzýmami CYP450.

Eliminácia

Givosiran a jeho aktívny metabolit sa eliminujú z plazmy predovšetkým prostredníctvom metabolizmu s odhadovaným terminálnym polčasom približne 5 hodín. Populačný odhad pre zdanlivý plazmatický klírens bol 36,6 l/h pre givosiran a 23,4 l/h pre AS(N-1)3' givosiran. Po subkutánnom podaní dávky sa v priebehu 24 hodín 14 % podanej dávky givosiranu objavilo v moči ako givosiran a 13 % ako jeho aktívny metabolit. Renálny klírens bol v rozsahu od 1,22 do 9,19 l/h pre givosiran a od 1,40 do 12,34 l/h pre aktívny metabolit.

Linearita/nelinearita

Givosiran a jeho aktívny metabolit vykazovali lineárnu farmakokinetiku v plazme pri dávke v rozsahu 0,35 až 2,5 mg/kg. Pri dávkach vyšších ako 2,5 mg/kg sa plazmatická expozícia zvýšila mierne viac ako priamo úmerne k dávke. Givosiran vykazoval časovo nezávislú farmakokinetiku v prípade chronického dávkovania pri odporúčanom režime dávkovania 2,5 mg/kg jedenkrát mesačne. Nedošlo k žiadnej kumulácii givosiranu ani aktívneho metabolitu v plazme po opakovanom dávkovaní jedenkrát mesačne.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Plazmatické koncentrácie givosiranu neodrážajú rozsah ani trvanie farmakodynamickej aktivity. Vzhľadom na to, že liečba givosiranom je cieľená na pečeň, koncentrácie v plazme sa rýchlo znižujú v dôsledku vychytávania v pečeni. V pečeni givosiran vykazuje dlhý polčas, čo vedie k predĺženému farmakodynamickému účinku, ktorý sa zachováva počas intervalov mesačného dávkovania.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie u pacientov vo veku > 65 rokov. Vek nebol významným kovariantom vo farmakokinetike givosiranu.

Pohlavie a rasa

V klinických štúdiách nebol žiadny rozdiel vo farmakokinetike ani farmakodynamike givosiranu na základe pohlavia alebo rasy.

Porucha funkcie pečene

Dospelí pacienti s miernou poruchou funkcie pečene (bilirubín $\leq 1 \times$ ULN a AST $> 1 \times$ ULN alebo bilirubín $> 1 \times$ ULN až $1,5 \times$ ULN) mali expozíciu givosiranu a jeho aktívneho metabolitu v plazme porovnateľnú a farmakodynamiku (percentuálne zníženie hladiny ALA a PBG v moči) podobnú ako

pacienti s normálnou funkciou pečene. Neuskutočnili sa žiadne štúdie u pacientov so stredne závažnou ani závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Dospelí pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR \geq 60 až < 90 ml/min/1,73 m²), stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR \geq 30 až < 60 ml/min/1,73 m²) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR \geq 15 až < 30 ml/min/1,73 m²) mali porovnateľnú plazmatickú expozíciu givosiranu a jeho aktívneho metabolitu a podobnú farmakodynamiku (percentuálne zníženie hladiny ALA a PBG v moči) ako pacienti s normálnou funkciou obličiek (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²). Neuskutočnili sa žiadne štúdie u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu ani u pacientov podstupujúcich dialýzu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia

Z dostupných údajov vyplýva, že telesná hmotnosť, na rozdiel od veku, bola významným kovariantom vo farmakokinetike givosiranu. Pri dávke 2,5 mg/kg sa u dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších očakáva podobná expozícia ako u dospelých s rovnakou telesnou hmotnosťou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V rámci štúdií toxicity po opakovanom podávaní vykonaných na potkanoch a opiciach boli u potkanov identifikované druhy citlivejšie na účinky súvisiace s givosiranom, pričom sa u potkanov aj opíc pečeň identifikovala ako primárny cieľový orgán toxicity. Žiadne nežiaduce nálezy nesúviseli s chronickým týždenným podávaním givosiranu potkanom a opiciam v dávkach, ktoré dosiahli 3,5-násobok expozície u potkanov a 26,3-násobok u opíc v porovnaní s expozíciami dosiahnutými u pacientov, ktorým sa podávala maximálna dávka odporúčaná u ľudí.

Genotoxicita/karcinogenita

Givosiran nevykazoval genotoxický potenciál *in vitro* a *in vivo*.

Vykonal sa štúdie karcinogenity u myši Tg-rasH2 a potkanov Sprague Dawley. Pri hodnotení givosiranu v 26-týždňovej štúdií karcinogenity u myši Tg-rasH2 sa nezistil žiadny dôkaz karcinogenity na úrovniach dávky do 1 500 mg/kg/mesiac. V 2-ročnej štúdií karcinogenity u potkanov sa vyskytli neoplastické účinky obmedzené na zvýšený výskyt hepatocelulárnych adenómov u samcov pri dávke 100 mg/kg/mesiac (42-násobok úrovni expozície v plazme dosiahnutých pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (MRHD) na základe AUC). Ďalej sa pozorovali proliferáčnne preneoplastické lézie v pečeni u samíc v dávkach 50 mg/kg/mesiac (15-násobok úrovni expozície v plazme dosiahnutých pri MRHD na základe AUC). Význam tohto zistenia pre zamýšľanú cieľovú populáciu nie je známy.

Reprodukčná toxicita

Počas organogenézy sa vykonali štúdie sledujúce embryonálno-fetálny vývoj u potkanov a zajacov. Givosiran vykazoval výraznú toxicitu u matky u zajacov (vrátane priemernej straty telesnej hmotnosti u matky) a spôsobil zvýšenú postimplantačnú stratu v dôsledku zvýšených skorých resorpcií plodov a nízkej incidencie zmien skeletu. Tieto zistenia sa považujú za nepriamy účinok, sekundárny dôsledok toxicity u matky. Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky na vývoj u potkanov, ktorým sa podala dávka toxická pre matku zodpovedajúca približne 9-násobku normalizovanej maximálnej odporúčanej dávky u človeka.

V štúdií postnatálneho vývoja u potkanov sa neprejavil žiadny účinok na rast a vývoj mláďat.

Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky na fertilitu samcov a samíc potkanov pri podávaní givosiranu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný (úprava pH)
kyselina fosforečná (úprava pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po prvom otvorení injekčnej liekovky sa má liek ihneď použiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka s uzáverom z gumy potiahnutej vrstvou fluórpolyoméru a vyklápacím hliníkovým tesnením. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml injekčného roztoku.

Balenie obsahuje jednu liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1428/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. marec 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Givlaari 189 mg/ml injekčný roztok
givosiran

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje givosiran sodný zodpovedajúci 189 mg givosiranu v 1 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:
hydroxid sodný
kyselina fosforečná
voda na injekcie

Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
189 mg/1 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1428/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Givlaari

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA NA INJEKČNÚ LIEKOVKU**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Givlaari 189 mg/ml injekčný roztok
givosiran
Subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

189 mg/1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Givlaari 189 mg/ml, injekčný roztok givosiran

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Givlaari a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Givlaari
3. Ako sa podáva Givlaari
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Givlaari
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Givlaari a na čo sa používa

Čo je Givlaari

Givlaari obsahuje liečivo givosiran.

Na čo sa používa Givlaari

Givlaari sa používa na liečbu akútnej hepatickej porfýrie u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších.

Čo je akútna hepatická porfýria

Akútna hepatická porfýria je zriedkavé ochorenie, ktoré je dedičné. Je spôsobené poruchou jedného z proteínov tvoriaceho molekulu nazývanú „hém“ v pečeni. Keďže problém vzniká v jednom z proteínov, ktoré sú potrebné na tvorbu hému, dochádza k hromadeniu niektorých látok zúčastňujúcich sa na tvorbe hému, a to kyseliny aminolevulovej (ALA) a porfobilinogénu (PBG). Príliš veľké množstvo ALA a PBG môže poškodiť nervy a spôsobovať závažné záchvaty bolesti, nevoľnosť, svalovú slabosť a zmeny psychických funkcií. U niektorých ľudí s akútnou hepatickou porfýriou sa môžu vyskytovať príznaky, ako je bolesť alebo nevoľnosť, aj v období medzi jednotlivými záchvatmi. K dlhodobým komplikáciám, ktoré možno pozorovať u ľudí s akútnou hepatickou porfýriou, patrí vysoký krvný tlak, dlhodobé ochorenie obličiek a ochorenie pečene.

Ako pôsobí Givlaari

Tento liek pôsobí tak, že znižuje množstvo enzýmu nazývaného ALAS1, ktorý reguluje množstvo ALA a PBG vytvorených v pečeni. Znížením množstva enzýmu ALAS1, pečeň vytvára menej ALA a PBG. To môže prispieť k zníženiu vplyvu tohto ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Givlaari

Givlaari vám nesmie byť podaný

- ak sa u vás niekedy vyskytla závažná alergická reakcia na givosiran alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Závažná alergická reakcia

- Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek prejavy závažnej alergickej reakcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Prejavy tejto reakcie sú uvedené v časti 4 „Závažné vedľajšie účinky“.
- Ak sa u vás vyskytla závažná alergická reakcia, váš lekár alebo zdravotná sestra ihneď ukončia podávanie lieku a možno budete potrebovať iné lieky na potlačenie príznakov.

Problémy s pečeňou

Používanie tohto lieku môže mať vplyv na pečeň. Predtým, ako začnete používať Givlaari, a pravidelne počas liečby sa budete podrobovať krvným testom na kontrolu funkcie pečene. Ak budú výsledky týchto testov mimo normálnych hodnôt, váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodnú, či prerušia alebo natrvalo ukončia liečbu týmto liekom. Výsledky mimo normálnych hodnôt boli pozorované u niektorých pacientov liečených týmto liekom, najmä medzi 3. až 5. mesiacom od začiatku liečby.

Problémy s obličkami

Používanie tohto lieku môže mať vplyv na obličky, najmä v prípade, ak už vám boli diagnostikované problémy s obličkami. Váš lekár bude počas vašej liečby týmto liekom kontrolovať, ako vám pracujú obličky, najmä v prípade, ak už máte problémy s obličkami.

Vyšetrenia hladiny homocysteínu

Počas podávania tohto lieku môžu krvné testy preukázať zvýšenie hladiny homocysteínu, druhu aminokyseliny, v porovnaní s hladinami homocysteínu pred začiatkom liečby. Váš lekár vám skontroluje hladinu homocysteínu v krvi pred liečbou a počas nej. Ak máte zvýšenú hladinu homocysteínu, lekár vám môže dať liečbu na zníženie hladiny homocysteínu.

Deti

Tento liek sa nemá používať u detí mladších ako 12 rokov, pretože nie sú žiadne skúsenosti s používaním tohto lieku v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Givlaari

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ak používate niektoré lieky, tento liek môže predĺžiť alebo zvýšiť ich účinok alebo zmeniť ich vedľajšie účinky.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách naznačujú, že tento liek môže prechádzať do materského mlieka. Ak dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek. Váš lekár vám potom pomôže sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu liekom Givlaari, pričom zväzi prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že tento liek bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Givlaari obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa podáva Givlaari

Koľko Givlaari sa podáva

Váš lekár rozhodne, koľko lieku sa vám má podať. Množstvo bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti.

- Odporúčaná dávka je 2,5 miligramov na každý kilogram vašej hmotnosti.
- Liek vám bude podávaný jedenkrát za mesiac (každé 4 týždne).
- Ak krvné testy preukážu problémy s pečeňou, váš lekár môže prerušiť alebo natrvalo ukončiť liečbu Givlaari. Lekár môže zväziť opätovné začatie liečby s nižšou dávkou.

Ako sa podáva Givlaari

Tento liek vám bude podávať jedenkrát za mesiac lekár alebo zdravotná sestra. Podáva sa injekciou pod kožu (subkutánne podanie) do oblasti žalúdka (brucha), alebo v niektorých prípadoch do ramena alebo stehna. Miesto podania injekcie je potrebné striedať. Ak je dávka lieku väčšia ako 1 ml, budete potrebovať viac ako jednu injekčnú liekovku a je možné, že vám bude podaná viac ako jedna podkožná injekcia.

Ak vám bude podané viac Givlaari, ako má

V nepravdepodobnom prípade, že dostanete viac lieku, ako máte (pri predávkovaní), váš lekár alebo zdravotná sestra skontrolujú, či sa u vás vyskytujú vedľajšie účinky.

Ak vynecháte dávku Givlaari

Ak ste vynechali návštevu u lekára určenú na podanie injekcie, obráťte sa čo najskôr na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Závažné alergické reakcie (menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

Ihneď povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov závažnej alergickej reakcie (anafylaktickej reakcie) – bude potrebné ukončiť podávanie injekcie a možno budete potrebovať iné lieky na potlačenie reakcie:

- opuch – najmä pier, jazyka a hrdla, ktorý sťažuje prehĺtanie alebo dýchanie,
- problémy s dýchaním alebo dýchavičnosť,
- pocit závratu alebo mdloby,
- vyrážka, žihľavka,
- svrbenie.

Iné vedľajšie účinky

Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí

- nevoľnosť,
- začervenanie, bolesť, svrbenie alebo opuch v mieste podania injekcie (reakcia v mieste podania),
- kožné vyrážky vrátane začervananej, svrbiacej alebo suchej kože, ekzém alebo žihľavka,
- pocit únavy,
- krvné testy vykazujúce zvýšenú hladinu transamináz, čo sú pečenevé enzýmy (prejav možného zápalu pečene),
- krvné testy vykazujúce zvýšenie hladiny kreatinínu – látky vylučovanej z organizmu obličkami, alebo zníženie rýchlosti glomerulárnej filtrácie (prejavy možných problémov s obličkami).

Časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 10 ľudí

- typ alergickej reakcie (precitlivenosti) – s príznakmi, ako sú žihľavka, vyrážka, opuch očí, úst alebo tváre, ťažkosti s dýchaním, svrbenie,
- zápal pankreasu (pankreatitída),
- krvný test preukazujúci zvýšenie hladiny homocysteínu (druhu aminokyseliny).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Givlaari

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek je určený len na jednorazové použitie. Po prvom otvorení liek ihneď použite.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Váš lekár alebo zdravotná sestra zlikvidujú všetky lieky, ktoré sa už nebudú používať. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Givlaari obsahuje

- Liečivo je givosiran.
- Každý ml roztoku obsahuje givosiran sodný zodpovedajúci 189 mg givosiranu.
- Ďalšie zložky sú hydroxid sodný, kyselina fosforečná a voda na injekcie.

Ako vyzerá Givlaari a obsah balenia

Tento liek je číry, bezfarebný až žltý injekčný roztok.

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku s 1 ml injekčného roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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@genesispharmagroup.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@genesispharmagroup.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie

Len na subkutánne použitie.

- Pripravte si materiál, ktorý nie je súčasťou balenia a ktorý je potrebný na podanie, pričom bude zahŕňať sterilnú striekačku (1 ml alebo 3 ml), ihlu veľkosti 21 G alebo väčšiu, ihlu veľkosti 25 G alebo 27 G a nádobu na ostré predmety.
- Vypočítajte požadovaný objem Givlaari na základe odporúčanej dávky stanovenej podľa telesnej hmotnosti. Ak je dávka väčšia ako 1 ml, budete potrebovať viac ako jednu injekčnú

liekovku a je možné, že sa podá viac ako jedna subkutánna injekcia. Maximálny prijateľný objem jednorazovej injekcie, ktorá sa má podať, je 1,5 ml.

- Ak chcete natiahnuť Givlaari do striekačky, držte injekčnú liekovku v zvislej polohe alebo naklonenú v miernom uhle a skontrolujte, že plochý okraj ihly smeruje nadol.
- Natiahnite do striekačky požadovaný objem na injekčné podanie pomocou ihly veľkosti 21 G alebo väčšej.
- Dávky vyžadujúce väčší objem ako 1,5 ml rozdeľte rovnomerne do viacerých striekačiek tak, aby každá injekcia obsahovala približne rovnaký objem.
- Nasmerujte ihlu a striekačku priamo nahor a poklepte po striekačke, aby sa bubliny presunuli do hornej časti. Keď sú bubliny v hornej časti, jemne potlačte piest, aby ste vytlačili bubliny zo striekačky. Skontrolujte, že stále máte v striekačke správne množstvo lieku.
- Keď je dávka pripravená a natiahnutá v striekačke, nahraďte ihlu veľkosti 21 G alebo väčšiu ihlou veľkosti 25 G alebo 27 G.
- *Poznámka:* Nenaťahujte tento liek ihlou veľkosti 25 G ani 27 G.
- Injekcia sa môže podať do brucha alebo, ak je to potrebné, z boku alebo zozadu do ramien alebo do stehien. Zvážte striedanie miest podania injekcie. Nepodávajte injekciu do zjazveného tkaniva ani do oblastí, ktoré sú začervenané, zapálené alebo opuchnuté.
- *Poznámka:* Pri podávaní subkutánnych injekcií do brucha sa vyhnite okruhu s priemerom 5,0 cm okolo pupka.
- Vyčistite oblasť, do ktorej chcete podať injekciu alkoholovým tampónom a počkajte, kým úplne vyschne.
- Použite správnu techniku podávania injekcie. Nepodávajte injekciu do žily ani do svalu.
- Vo zvolenom mieste podania uchopte kožu medzi prsty a nadvihnite ju. Zaveďte ihlu v správnom uhle (90 stupňov), aby ste podali injekciu tesne pod kožu. U pacientov s nedostatkom podkožného tkaniva alebo ak je ihla dlhšia ako 2,5 cm, sa má ihla zaviesť v 45-stupňovom uhle.
- Pri prepichovaní kože netlačte na piest. Po zavedení ihly cez kožu uvoľnite kožu stisnutú prstami a pomaly a rovnomerne podajte dávku. Po podaní tohto lieku odpočítajte najmenej 5 sekúnd, až potom vytiahnite ihlu z kože. Podľa potreby jemne pritlačte na miesto podania injekcie gázový alebo vatový tampón. Nezakladajte späť kryt ihly.
- *Poznámka:* Po zavedení ihly nenaťahujte obsah do striekačky, aby nedošlo k poškodeniu tkaniva, vzniku hematómu alebo podliatiny.
- Ak je potrebné podať jednorazovú dávku Givlaari pomocou viac ako jednej injekcie, miesta podania majú byť vzdialené aspoň 2 cm od predchádzajúcich miest podania.
- Injekčnú liekovku použite len jednorazovo. Po injekčnom podaní dávky zlikvidujte všetok nepoužitý liek v injekčnej liekovke podľa miestnych nariadení.
- Striekačky, ihly na natiahnutie roztoku do striekačky a ihly na injekčné podanie použite len jednorazovo. Zlikvidujte všetky použité striekačky a ihly v súlade s miestnymi požiadavkami.