

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Givlaari 189 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje natrijev givosiranat v količini, ki ustreza 189 mg givosirana.

Ena viala vsebuje 189 mg givosirana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra, brezbarvna do rumena raztopina (pH približno 7,0, osmolalnost: 275–295 mOsm/kg)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Givlaari je indicirano za zdravljenje akutne jetrne porfirije (AHP – Acute Hepatic Porphyria) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravstvenega delavca z izkušnjami pri zdravljenju porfirije.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Givlaari je 2,5 mg/kg enkrat mesečno, ki ga bolnik prejme s subkutano injekcijo. Odmerjanje temelji na dejanski telesni masi.

Odmerek za bolnika (v mg) in količino (v ml) je treba izračunati na naslednji način:

telesna masa bolnika (v kg) × odmerek (2,5 mg/kg) = skupni odmerek (v mg) zdravila, ki ga prejme bolnik

skupni odmerek (v mg), deljen s koncentracijo viala (189 mg/ml) = skupna količina zdravila (v ml), ki jo bolnik prejme z injekcijo

Izpuščeni odmerek

Če bolnik izpusti odmerek, mu je treba zdravilo dati takoj, ko je to mogoče. Po injiciranju izpuščenega odmerka je treba nadaljevati z mesečnimi odmerki.

Sprememba odmerka zaradi neželenih učinkov

Pri bolnikih s klinično pomembnim povišanjem ravni transaminaz, ki so jim prekinili odmerjanje in je pri njih zatem prišlo do izboljšanja ravni transaminaz, je mogoče razmisliti o nadaljevanju z odmerjanjem v količini 1,25 mg/kg enkrat mesečno (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 65 let, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago jetrno okvaro (bilirubin $\leq 1 \times$ zgornja meja normalnih vrednosti (ULN – Upper Limit of Normal) in aspartat-aminotransferaza (AST) $> 1 \times$ ULN ali bilirubin $> 1 \times$ ULN do $1,5 \times$ ULN). Zdravila Givlaari niso proučevali pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate] ≥ 15 do < 90 ml/min/1,73 m²). Zdravila Givlaari niso proučevali pri bolnikih s končnim stadijem ledvične odpovedi ali pri bolnikih na dializi (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, starih od 12 do 18 let, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Varnost in učinkovitost zdravila Givlaari nista bili dokazani pri otrocih, mlajših od 12 let. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za subkutano uporabo.

Zdravilo je na voljo kot raztopina, pripravljena za uporabo, v viali za enkratno uporabo.

- Potrebno količino zdravila Givlaari je treba izračunati glede na priporočeni odmerek na podlagi telesne mase.
- Največja sprejemljiva količina za eno injiciranje znaša 1,5 ml. Če je odmerek večji kot 1 ml, je potrebna več kot ena viala.
- Odmerke, ki presegajo 1,5 ml, je treba razdeliti na več injekcij (skupni mesečni odmerek razdelimo med brizge, tako da vsaka injekcija vsebuje približno enako količino), da čim bolj zmanjšamo morebitno nelagodje na mestu injiciranja zaradi injicirane količine zdravila.
- Zdravilo je treba injicirati subkutano v trebuh, drugi možni mesti injiciranja sta stegno ali nadlaket.
- Pri nadaljnjih injekcijah ali odmerkih je priporočljivo menjavati mesto injiciranja.
- Zdravila se ne sme injicirati v brazgotinasto tkivo ali na pordelih, vnetih ali otečenih predelih.

Za natančna navodila glejte navodila za uporabo, namenjena samo zdravstvenemu osebju, ki so priložena navodilu za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Huda preobčutljivost (npr. anafilaksija) na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s podvrstami AHP, ki ni akutna intermitentna porfirija (AIP)

Podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila pri bolnikih s podvrstami AHP, ki ni AIP (dedna koproporfirija (HCP – hereditary coproporphyria), variegatna porfirija (VP) in porfirija, povezana s pomanjkanjem ALA dehidrataze (ADP – ALA dehydratase-deficient porphyria)), so omejeni (glejte poglavje 5.1). To je treba upoštevati pri ocenjevanju razmerja med koristmi in tveganji za posamezne bolnike s temi redkimi podvrstami AHP.

Anafilaktična reakcija

V kliničnih študijah je do anafilaksije prišlo pri enem bolniku z alergijsko astmo in atopijo v anamnezi (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov anafilaksije. Če pride do anafilaksije, je treba odmerjanje zdravila takoj prekiniti in začeti ustrezno zdravljenje.

Povišane ravni transaminaz

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z givosiranom, so ugotovili povišane ravni transaminaz. Povišane ravni transaminaz so se večinoma pojavile tri do pet mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti preiskave jetrne funkcije. Te preiskave je treba v prvih šestih mesecih zdravljenja ponavljati enkrat mesečno, pozneje pa, ko je to klinično indicirano. Pri klinično pomembnem povišanju transaminaz je treba razmisliti o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja. V primeru kasnejšega izboljšanja ravni transaminaz je mogoče po prekinitvi razmisliti o nadaljevanju zdravljenja z odmerkom 1,25 mg/kg (glejte poglavje 4.2). Podatki o učinkovitosti in varnosti manjšega odmerka so omejeni, še posebej pri bolnikih, pri katerih je predhodno prišlo do povišanja transaminaz. Podatkov o naknadnem povečanju odmerka s 1,25 mg/kg na 2,5 mg/kg po prekinitvi odmerjanja zaradi povišanja transaminaz ni (glejte poglavje 4.8).

Povišanje ravni homocisteina v krvi

Ravni homocisteina v krvi so lahko povišane pri bolnikih z AHP, pomanjkanjem vitaminov ali kronično ledvično boleznijo. Med zdravljenjem z givosiranom so opazili povišane ravni homocisteina v krvi v primerjavi z ravnmi pred zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Klinični pomen povišanih ravni homocisteina v krvi med zdravljenjem z givosiranom ni znan. Vendar so povišane ravni homocisteina predhodno povezovali s povečanim tveganjem za tromboembolične dogodke.

Priporočljivo je, da se pred začetkom zdravljenja izmeri ravni homocisteina v krvi in spremlja spremembe med zdravljenjem z givosiranom. Pri bolnikih s povišanimi ravnmi homocisteina se lahko razmisli o zdravlilu za zniževanje homocisteina.

Vpliv na delovanje ledvic

Med zdravljenjem z givosiranom so poročali o povišanju ravni serumskega kreatinina in zmanjšanju eGFR (glejte poglavje 4.8). V s placebom nadzorovani študiji je mediana zvišanja ravni kreatinina v tretjem mesecu znašala 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl); ta zvišanja so bila do šestega meseca odpravljena ali stabilizirana ob nadaljnjem zdravljenju z mesečnim odmerkom 2,5 mg/kg givosirana.

Pri nekaterih bolnikih z že obstoječo ledvično boleznijo so opazili napredovanje okvare ledvic. V takšnih primerih je treba med zdravljenjem pozorno spremljati delovanje ledvic.

Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V klinični študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili je givosiran povzročil šibko do zmerno zmanjšanje aktivnosti določenih encimov CYP450 v jetrih, kar je povečalo plazemsko izpostavljenost:

- CYP1A2: 1,3-kratno povečanje C_{max} in 3,1-kratno povečanje $\text{AUC}_{0-\infty}$ kofeina
- CYP2D6: 2,0-kratno povečanje C_{max} in 2,4-kratno povečanje $\text{AUC}_{0-\infty}$ dekstrometorfana
- CYP2C19: 1,1-kratno povečanje C_{max} in 1,6-kratno povečanje $\text{AUC}_{0-\infty}$ omeprazola
- CYP3A4: 1,2-kratno povečanje C_{max} in 1,5-kratno povečanje $\text{AUC}_{0-\infty}$ midazolama
- CYP2C9: nobenega vpliva na izpostavljenost losartanu

Med zdravljenjem z zdravilom Givlaari se pri uporabi zdravil, ki so substrati CYP1A2 ali CYP2D6, priporoča previdnost, saj lahko zdravilo Givlaari poveča ali podaljša njihov terapevtski učinek ali spremeni profil njihovih neželenih učinkov. Razmislite o zmanjšanju odmerka substrata CYP1A2 ali CYP2D6 v skladu z odobrenimi informacijami o zdravilu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi givosirana pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv zdravila na sposobnost razmnoževanja v prisotnosti toksičnosti za mater (glejte poglavje 5.3).

Uporaba tega zdravila med nosečnostjo pride v poštev ob upoštevanju pričakovane koristi za zdravje ženske in morebitnih tveganj za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se givosiran/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganje za dojenega novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje givosirana/presnovkov v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Givlaari, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinkih givosirana na plodnost pri ljudeh ni. V študijah na živalih niso zaznali vpliva na plodnost pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Givlaari nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z givosiranom, so reakcije na mestu injiciranja (36 %), navzea (32,4 %) in utrujenost (22,5 %). Neželeni učinki, zaradi katerih so bolnike najpogosteje prenehali zdraviti, so bile povišane ravni transaminaz (0,9 %) in anafilaktična reakcija (0,9 %).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni s prednostnimi izrazi, po organskih sistemih in pogostnosti v skladu s klasifikacijo MedDRA. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostost neželenih učinkov je izražena v skladu z naslednjimi kategorijami:

- Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Preglednica 1: Neželeni učinki

Razred organskih sistemov	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost	Pogosti
	Anafilaktična reakcija	Občasni
Bolezni prebavil	Navzea	Zelo pogosti
	Pankreatitis	Pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Povišane ravni transaminaz	Zelo pogosti
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj ^a	Zelo pogosti
Bolezni sečil	Zmanjšana hitrost glomerulne filtracije (GFR) ^b	Zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Reakcije na mestu injiciranja	Zelo pogosti
	Utrujenost	Zelo pogosti
Preiskave	Povišanje ravni homocisteina v krvi ^c	Pogosti

^a Vključuje srbenje, ekcem, eritem, izpuščaj, srbeč izpuščaj, koprivnico.

^b Vključuje povišanje ravni kreatinina v krvi, zmanjšanje GFR, kronično ledvično bolezen (zmanjšano ocenjeno GFR (eGFR)), ledvično okvaro.

^c Vključuje nenormalne vrednosti homocisteina v krvi, hiperhomocisteinemijo, povišanje ravni homocisteina v krvi.

Opis izbranih neželenih učinkov*Preiskave jetrne funkcije*

V s placebom nadzorovani študiji je imelo sedem (14,6 %) bolnikov, ki so se zdravili z givosiranom, in en bolnik (2,2 %), ki je prejemal placebo, povišane ravni alanin-aminotransferaze (ALT) v višini več kot trikratne ULN. Pri petih bolnikih, ki so se zdravili z givosiranom, so povišane ravni transaminaz z nadaljnjimi odmerki 2,5 mg/kg izzvenele. V skladu s protokolom je en bolnik (z variegatno porfirijo) z ALT, ki je bila višja od osemkratne ULN, prenehal z zdravljenjem, en bolnik z ALT, višjo od petkratne ULN, pa je zdravljenje prekinil in nadaljeval z odmerkom 1,25 mg/kg. Povišane ravni ALT so pri obeh bolnikih izzvenele.

Reakcije na mestu injiciranja

V s placebom nadzorovanih in odprtih kliničnih študijah so poročali o reakcijah na mestu injiciranja pri 36 % bolnikov, reakcije pa so bile v glavnem blage do zmerne, prehodne narave in so večinoma izzvenele brez zdravljenja. Najpogostejše opisani simptomi so bili eritem, bolečina in srbenje. Reakcije na mestu injiciranja so se pojavile pri 7,8 % bolnikov in niso povzročile prenehanja zdravljenja. Trije bolniki (2,7 %) so imeli pri injiciranju naslednjega odmerka enkratno, prehodno ponovitev reakcije v obliki eritema na prejšnjem mestu injiciranja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja niso poročali. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da bolnika spremljate, da bi lahko ugotovili morebitne znake in simptome neželenih učinkov ter takoj uvedli ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX16

Mehanizem delovanja

Givosiran je dvoverižna majhna interferenčna ribonukleinska kislina (siRNA – small interfering RNA), ki povzroči razgradnjo sintaze 1 aminolevulinske kisline (*ALAS1* – aminolevulinic acid synthase 1) informacijske ribonukleinske kisline (mRNA – messenger ribonucleic acid) v hepatocitih preko interference z RNA, kar ima za posledico znižanje jetrne *ALAS1* mRNA v primerjavi z normalnimi vrednostmi. To povzroči znižane ravni nevrotoksičnih intermediatov aminolevulinske kisline (ALA) in porfobilinogena (PBG) v krvnem obtoku, ključnih povzročiteljev napadov in drugih znakov bolezni AHP.

Farmakodinamični učinki

V s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih z AHP, ki so enkrat mesečno prejeli givosiran 2,5 mg/kg (ENVISION), so 14 dni po prvem odmerku opazili mediano zmanjšanje vrednosti urinske ALA za 83,7 % in PBG za 75,1 % glede na izhodiščne vrednosti. Najvišje zmanjšanje ravni ALA in PBG je bilo doseženo okrog tretjega meseca, z mediano zmanjšanja glede na izhodiščne vrednosti za 93,8 % pri ALA ter za 94,5 % pri PBG; to zmanjšanje se je s ponavljajočimi mesečnimi odmerki ohranilo.

Podatki iz opazovanj in modeliranj so pokazali, da je odmerjanje givosirana enkrat mesečno v količini 2,5 mg/kg povzročilo večje zmanjšanje in manj nihanje ravni ALA v primerjavi z odmerki, manjšimi od 2,5 mg/kg, ali z odmerjanjem enkrat na tri mesece.

Imunogenost

V s placebom nadzorovanih in odprtih kliničnih študijah je eden od 111 bolnikov z AHP (0,9 %) med zdravljenjem z givosiranom razvil protitelesa na zdravilo (ADA – Anti-Drug Antibodies). Titri ADA so bili nizki in prehodni ter brez dokazov o učinkih na klinično učinkovitost, varnost, farmakokinetični ali farmakodinamični profil zdravila.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost givosirana je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani mednarodni študiji (ENVISION).

ENVISION

Skupaj 94 bolnikov z AHP (89 bolnikov z akutno intermitentno porfirijo (AIP), dva bolnika z variegatno porfirijo (VP), en bolnik z dedno koproporfirijo (HCP – Hereditary Coproporphyrria) in dva bolnika brez ugotovljene mutacije v genu, povezanem s porfirijo) so bili randomizirani v razmerju 1:1 in so v 6-mesečnem dvojno slepem obdobju enkrat mesečno prejeli subkutano injekcijo givosirana 2,5 mg/kg ali placeba. Bolniki, randomizirani v skupino, ki je prejela givosiran, so vključevali 46 bolnikov z AIP, enega bolnika z VP in enega bolnika s HCP. V tej študiji so merila za vključitev določala najmanj dva napada porfirije, ki sta zahtevala hospitalizacijo, nujno zdravstveno oskrbo ali intravensko uporabo hemina na domu v šestih mesecih pred vstopom v študijo. Med študijo je bila dovoljena uporaba hemina za zdravljenje akutnih napadov porfirije. Mediana starosti bolnikov v študiji ENVISION je bila 37,5 leta (od 19 do 65 let), 89,4 % je bilo žensk in 77,7 % udeležencev je bilo belcev. Oba kraka zdravljenja sta bila uravnotežena v smislu letne stopnje napadov porfirije v anamnezi (skupna izhodiščna mediana stopnja je bila osem napadov na leto), predhodne profilakse s heminom, uporabe opioidnih zdravil in oceno kroničnih simptomov v obdobjih med napadi po poročanju bolnikov.

Glavno merilo učinkovitosti je bila letna stopnja napadov (AAR – Annualised Attack Rate), sestavljenih napadov porfirije v 6-mesečnem dvojno slepem obdobju, sestavljali pa so ga trije dejavniki: napadi, ki so zahtevali hospitalizacijo, nujno zdravstveno oskrbo ali intravensko uporabo hemina na domu. To sestavljeno merilo učinkovitosti je bilo pri bolnikih z AIP ovrednoteno kot primarni opazovani dogodek, pri celotni populaciji bolnikov z AHP pa kot sekundarni opazovani

dogodek. Zdravljenje s tem zdravilom je v primerjavi s placebom pripomoglo k opaznemu zmanjšanju AAR sestavljenih napadov porfirije za 74 % pri bolnikih z AIP (preglednica 2). Primerljive rezultate so opazili pri bolnikih z AHP, kjer je prišlo do zmanjšanja za 73 %. Dosledne rezultate so opazili pri vsakem od treh dejavnikov opazovanega dogodka sestavljenih napadov porfirije.

Rezultati, ki so jih opazili v šestih mesecih, so se ohranili do 12. meseca, z mediano AAR (Q1, Q3) v višini 0,0 (0,0, 3,5), in sicer pri bolnikih, ki so nadaljevali s prejemanjem zdravila med odprtim podaljšanjem študije.

Givosiran je v primerjavi s placebom zmanjšal napade porfirije pri bolnikih z AHP iz vseh vnaprej določenih skupin, vključno s starostjo, spolom, raso, regijo, izhodiščnim indeksom telesne mase (ITM), predhodno profilakso s heminom, anamnezo stopnje napadov, predhodno kronično uporabo opioidnih zdravil v obdobjih brez napadov in prisotnostjo predhodnih kroničnih simptomov v obdobjih brez napadov.

Pri bolnikih z AIP so proučevali dodatne opazovane dogodke klinične učinkovitosti, ki so povzeti v preglednici 2.

Preglednica 2: Rezultati klinične učinkovitosti pri bolnikih z AIP v 6-mesečnem dvojno slepem obdobju študije ENVISION

Opazovani dogodek	Placebo (N = 43)	Givosiran (N = 46)
Letna stopnja sestavljenih napadov porfirije ^a		
Povprečje AAR (95-odstotni IZ) ^b	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
Razmerje med stopnjama (95-odstotni IZ) ^b (givosiran/placebo)	0,26 (0,16; 0,41)	
P-vrednost ^b	< 0,001	
Mediana AAR (Q1, Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Število bolnikov z 0 napadi (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Dnevi z uporabo hemina na letni ravni		
Povprečna vrednost (95-odstotni IZ) ^b	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Razmerje (95-odstotni IZ) ^b (givosiran/placebo)	0,23 (0,11; 0,45)	
P-vrednost ^b	< 0,001	
Rezultat pri najhujši dnevni bolečini ^c		
Izhodišče, mediana (Q1, Q3)	3,3 (1,9; 5,6)	2,2 (1,2; 4,5)
Mediana razlike v zdravljenju (95 %) (givosiran/placebo)	−10,1 (−22,8; 0,9)	
P-vrednost	< 0,05	
Vprašalnik SF-12 PCS ^d		
Izhodišče, povprečna vrednost (SD)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Sprememba od izhodišča v 6. mesecu, povprečje LS (95-odstotni IZ)	1,4 (−1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
Razlika med povprečji LS (95-odstotni IZ) (givosiran/placebo)	3,9 (0,6; 7,3)	
Nominalna P-vrednost	< 0,05	

AAR (Annualised Attack Rate) – letna stopnja napadov; AIP (Acute Intermittent Porphyria) – akutna intermitentna porfirija; IZ – interval zaupanja; Q1 (Quartile 1) – 1. kvartil; Q3 (Quartile 3) – 3. kvartil; LS (Least Square) – metoda najmanjših kvadratov; PCS (Physical Component Summary) – povzetek telesnih komponent; SF-12 (12-item Short-Form Health Survey) – kratek vprašalnik o zdravju v 12 točkah

^a Sestavljeni napadi porfirije vključujejo tri dejavnike: napade, ki zahtevajo hospitalizacijo, nujno zdravstveno oskrbo ali intravensko uporabo hemina na domu.

^b Na podlagi modela negativne binomske regresije. Razmerje med stopnjama, nižje od 1, pomeni ugoden izid za givosiran.

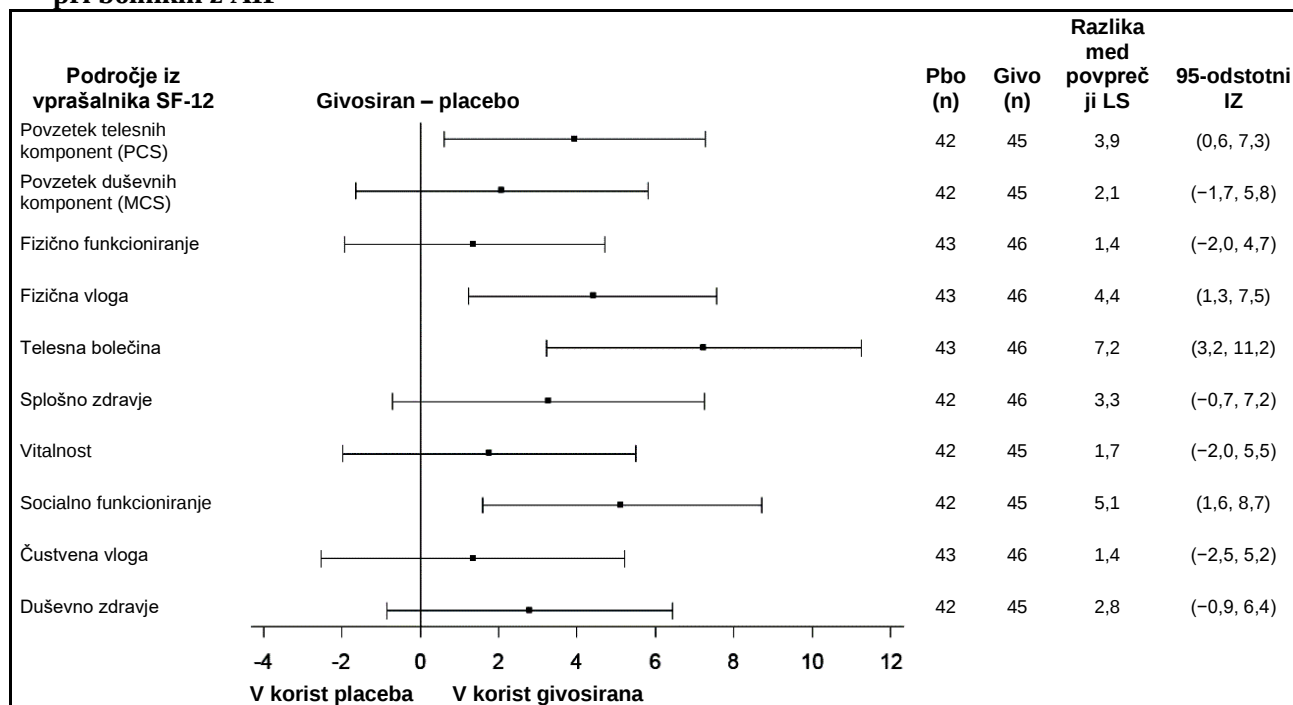
^c Bolniki so predložili dnevno samooceno najhujše bolečine na podlagi numerične lestvice za ocenjevanje (NRS – Numerical Rating Scale) od 0 do 10. Nižji rezultat pomeni manj simptomov. Mediana razlike v zdravljenju in IZ sta bila ocenjena z uporabo Hodges-Lehmannove metode; *p*-vrednost je temeljila na

Wilcoxonovem testu vsote rangov, ki je bil izveden post-hoc po tem, ko so podatki pokazali znatno odstopanje od normalne porazdelitve.

- ^d Višji rezultat pomeni izboljšanje kakovosti življenja, povezane z zdravjem; analiza ob uporabi metode modela mešanih učinkov pri ponovljenih meritvah (MMRM – Mixed-effect Model Repeated Measures). Opazovani dogodek ni bil formalno testiran za statistično značilnost; poročana je nominalna p-vrednosti.

Poleg večjega izboljšanja v šestem mesecu glede na izhodišče pri rezultatu vprašalnika SF-12 PCS v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, so obstajali dosledni dokazi o učinkih v prid zdravlju pri telesni bolečini, fizični vlogi in na področjih socialnega funkcioniranja, ne pa pri splošnem zdravju, fizičnem funkcioniranju, čustveni vlogi, vitalnosti in področjih duševnega zdravlja (Slika 1).

Slika 1: Sprememba od izhodišča do 6. meseca pri rezultatih za področja iz vprašalnika SF-12 pri bolnikih z AIP



AIP (Acute Intermittent Porphyria) – akutna intermitentna porfirija; IZ – interval zaupanja; Givo – givosiran; Pbo – placebo; LS (Least Square) – metoda najmanjših kvadratov; MCS (Mental Component Summary) – povzetek duševnih komponent; PCS (Physical Component Summary) – povzetek telesnih komponent; SF-12 (12-item Short-Form health survey version 2) – kratek vprašalnik o zdravju v 12 točkah, različica 2

V bolnikovi celoviti oceni (PGIC – Patient Global Impression of Change oz. Vprašalnik o bolnikovem celovitem vtisu sprememb) je večji delež bolnikov z AIP, ki so se zdravili z givosiranom (61,1 %), ocenil svoje splošno stanje kot »bistveno izboljšanje« ali »precejšnje izboljšanje« od začetka študije v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (20 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s tem zdravilom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju AHP (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavji 4.2 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutanem dajanju se givosiran hitro absorbira; največje plazemske koncentracije (t_{max}) doseže v 0,5 do 2 urah po odmerjanju. Pri odmerku 2,5 mg/kg enkrat mesečno so bile v stanju dinamičnega ravnovesja največje koncentracije plazemskega givosirana (C_{max}) 321 ± 163 ng/ml, površina pod časovno krivuljo od odmerjanja do 24 ur po odmerjanju (AUC_{24}) pa 4130 ± 1780 ng·h/ml; ustrezne vrednosti za aktivni presnovek pa so znašale $123 \pm 79,0$ ng/ml in 1930 ± 1210 ng·h/ml.

Porazdelitev

Pri koncentracijah, opaženih pri ljudeh ob odmerku 2,5 mg/kg enkrat mesečno, se več kot 90 % givosirana veže na plazemske beljakovine. Populacijska ocena za navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_d/F) pri givosiranu in njegovemu aktivnemu presnovku je znašala 10,4 l. Po subkutanem dajanju se givosiran in njegov aktivni presnovek porazdelita predvsem v jetra.

Biotransformacija

Nukleaze presnavljajo givosiran v oligonukleotide krajših dolžin. Aktivni presnovek AS(N-1)3' givosiran (z enako potentnostjo kot givosiran) je bil glavni presnovek v plazmi, s 45-odstotno izpostavljenostjo (AUC_{0-24}) glede na givosiran pri odmerku 2,5 mg/kg enkrat mesečno. Študije *in vitro* kažejo, da se givosirana ne presnavlja z encimi CYP450.

Izločanje

Givosiran in njegov aktivni presnovek se iz plazme izločata predvsem s presnovo, z ocenjenim končnim razpolovnim časom približno petih ur. Populacijska ocena navideznega plazemskega očistka je znašala 36,6 l/h za givosiran in 23,4 l/h za AS(N-1)3' givosiran. Po subkutanem odmerjanju je bilo v 24 urah v urinu zaznanega do 14 % danega odmerka givosirana in do 13 % njegovega aktivnega presnovka. Ledvični očistek se je gibal od 1,22 do 9,19 l/h pri givosiranu in od 1,40 do 12,34 l/h pri aktivnem presnovku.

Linearnost/nelinearnost

Givosiran in njegov aktivni presnovek sta izkazovala linearno farmakokinetiko v plazmi pri odmerkih v razponu od 0,35 do 2,5 mg/kg. Pri odmerkih nad 2,5 mg/kg je povišanje plazemske izpostavljenosti nekoliko preseglo sorazmernost z odmerkom. Farmakokinetika givosirana je bila pri kroničnem odmerjanju v priporočenem odmerku 2,5 mg/kg enkrat mesečno neodvisna od časa. Pri ponavljajočem mesečnem odmerjanju ni prišlo do kopičenja givosirana ali aktivnega presnovka v plazmi.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Plazemske koncentracije givosirana ne odražajo obsega ali trajanja farmakodinamičnega delovanja. Givosiran je terapija, usmerjena na delovanje v jetrih, tako plazemske koncentracije hitro upadejo zaradi privzema v jetra. Givosiran v jetrih izkazuje dolg razpolovni čas, ki zagotovi podaljšanje farmakodinamičnih učinkov, ki se ohranijo skozi mesečni interval odmerjanja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Študije pri bolnikih nad 65 let niso bile izvedene. Starost ni bila pomembna sopspremljivka pri farmakokinetiki givosirana.

Spol in rasa

V kliničnih študijah niso opazili razlik pri farmakokinetiki ali farmakodinamiki givosirana glede na spol ali raso.

Okvara jeter

Odrasli bolniki z blago jetrno okvaro (bilirubin $\leq 1 \times \text{ULN}$ in AST $> 1 \times \text{ULN}$ ali bilirubin $> 1 \times \text{ULN}$ do $1,5 \times \text{ULN}$) so imeli primerljivo plazemsko izpostavljenost givosiranu in njegovemu aktivnemu presnovku in podobno farmakodinamiko (odstotno zmanjšanje urinske ALA in PBG) kot bolniki z normalno jetrno funkcijo. Študije pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro niso bile izvedene (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

Odrasli bolniki z blago okvaro ledvic ($\text{eGFR} \geq 60$ do < 90 ml/min/1,73 m²), zmerno okvaro ledvic ($\text{eGFR} \geq 30$ do < 60 ml/min/1,73 m²) ali hudo okvaro ledvic ($\text{eGFR} \geq 15$ do < 30 ml/min/1,73 m²) so imeli primerljivo plazemsko izpostavljenost givosiranu in njegovemu aktivnemu presnovku in podobno farmakodinamiko (odstotno zmanjšanje urinske ALA in PBG) kot bolniki z normalno ledvično funkcijo ($\text{eGFR} \geq$ do 90 ml/min/1,73 m²). Študije pri bolnikih s končnim stadijem ledvične odpovedi ali bolnikih na dializi niso bile izvedene (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Razpoložljivi podatki kažejo, da je bila telesna masa, in ne starost, pomembna sospremenljivka pri farmakokinetiki givosirana. Pri odmerku 2,5 mg/kg je pričakovati podobno izpostavljenost pri mladostnikih, starih 12 let ali več, in odraslih z enako telesno maso.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, toksičnosti za sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in opicah je bila podgana opredeljena kot najbolj občutljiva vrsta za učinke, povezane z givosiranom, jetra pa so bila tako pri podgani kot pri opici prepoznana kot primarni ciljni organ. Nobeni neželeni učinki niso bili povezani s kroničnim, tedenskim odmerjanjem givosirana podganam in opicam v odmerkih, s katerimi je bila dosežena 3,5-kratna oziroma 26,3-kratna izpostavljenost v primerjavi z izpostavljenostjo pri bolnikih, ki so prejeli največji priporočen odmerek za človeka.

Genotoksičnost/kancerogenost

Givosiran ni pokazal morebitne genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo*.

Študije kancerogenosti so izvedli pri miših Tg-rasH2 in podganah Sprague Dawley. Ocena givosirana v 26-tedenski študiji kancerogenosti pri miših Tg-rasH2 ni pokazala nobenih znakov kancerogenosti pri velikostih odmerkov do 1500 mg/kg/mesec. Pri 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah je pri samcih prišlo do neoplastičnih učinkov, omejenih na povečano incidenco hepatocelularnih adenomov, pri odmerku 100 mg/kg/mesec (pri največjem priporočenem odmerku pri človeku (MRHD – maximum recommended human dose) je bil dosežen 42-kratnik ravni izpostavljenosti v plazmi, na podlagi AUC). Poleg tega so pri samicah opazili proliferativne preneoplastične lezije v jetrih pri odmerkih 50 mg/kg/mesec (pri MRHD je bil dosežen 15-kratnik ravni izpostavljenosti v plazmi, na podlagi AUC). Pomen te ugotovitve za predvideno ciljno populacijo ni znan.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah in kuncih so med organogenezo izvedli študije embriofetalnega razvoja. Givosiran je pokazal znatno toksičnost za samico pri kuncih (vključno s povprečno izgubo telesne mase breje samice) in je povzročil večjo poimplantacijsko izgubo plodov zaradi povečane zgodnje resorpcije in redkih primerov skeletnih sprememb. Navedene ugotovitve se obravnavajo kot posredni učinek in so posledica toksičnosti za mater. Škodljivih učinkov na razvoj niso opazili pri podganah, ki so prejele toksičen odmerek za mater, ki je bil približno devetkrat večji od običajnega največjega priporočenega odmerka za človeka.

V študiji postnatalnega razvoja pri podganah niso opazili vpliva na rast in razvoj mladiča.

Pri podganjih samcih in samicah, ki so prejeli givosiran, niso opazili nobenih neželenih učinkov na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
fosforna kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Ko je viala odprta, je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala z gumijastim zamaškom s premazom iz fluoropolimera in aluminijasto zaporko. Vsaka viala vsebuje 1 ml raztopine za injiciranje.

V pakiranju se nahaja ena viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1428/001

9. DATUM PRIDOBITEV/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. marec 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 14. november 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Givlaari 189 mg/ml raztopina za injiciranje
givosiran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje natrijev givosiranat v količini, ki ustreza 189 mg givosirana, v 1 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
natrijev hidroksid
fosforna kislina
voda za injekcije

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
189 mg/1 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1428/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Givlaari

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Givlaari 189 mg/ml raztopina za injiciranje
givosiran
subkutana uporaba

2. NAČIN UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

189 mg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Givlaari 189 mg/ml raztopina za injiciranje givosiran

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Givlaari in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Givlaari
3. Kako boste prejeli zdravilo Givlaari
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Givlaari
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Givlaari in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Givlaari

Zdravilo Givlaari vsebuje učinkovino givosiran.

Zakaj uporabljamo zdravilo Givlaari

Zdravilo Givlaari se uporablja za zdravljenje akutne jetrne porfirije pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več.

Kaj je akutna jetrna porfirija

Akutna jetrna porfirija je redka dedna bolezen. Nastane zaradi napake v eni od beljakovin, ki tvorijo molekulo, imenovano hem, v jetrih. Ker je težava v eni izmed beljakovin, potrebnih za nastanek hema, se kopičijo nekatere snovi, ki se uporabljajo za proizvodnjo hema, in sicer aminolevulinska kislina (ALA) in porfobilinogen (PBG). Previsoka raven ALA in PBG lahko poškoduje živce in povzroči resne napade z bolečinami, slabostjo (siljenjem na bruhanje), mišično oslabeledostjo in spremembami v duševnem delovanju. Nekateri ljudje z akutno jetrno porfirijo imajo lahko simptome, kot sta bolečina in slabost, tudi v obdobjih med posameznimi napadi. Dolgotrajnejši zapleti, ki jih lahko opazimo pri ljudeh z akutno jetrno porfirijo, vključujejo visok krvni tlak, kronično ledvično bolezen in bolezen jeter.

Kako deluje zdravilo Givlaari

To zdravilo znižuje ravni encima ALAS1, ki nadzoruje, koliko ALA in PBG proizvedejo jetra. Zaradi nižjih ravni encima ALAS1 jetra proizvedejo manj ALA in PBG. To lahko pomaga zmanjšati posledice bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Givlaari

Ne uporabljajte zdravila Givlaari

- če ste kadar koli imeli hudo alergijsko reakcijo na givosiran ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Givlaari se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Huda alergijska reakcija

- Če opazite znake hude alergijske reakcije, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Znaki so naštet v poglavju 4 »Resni neželeni učinki«.
- Če imate hudo alergijsko reakcijo, vam bo zdravnik ali medicinska sestra takoj prenehal/a dajati zdravilo, za obvladovanje simptomov pa boste morda prejeli druga zdravila.

Težave z jetri

Uporaba zdravila lahko vpliva na vaša jetra. Pred začetkom uporabe zdravila Givlaari in redno med zdravljenjem boste morali opraviti krvne preiskave za preverjanje vaše jetrne funkcije. Če preiskave pokažejo nenormalne vrednosti, se bo zdravnik ali medicinska sestra odločil/-a za začasno ali trajno prekinitev zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, so opazili nenormalne vrednosti, predvsem med obdobjem 3 do 5 mesecev po začetku zdravljenja.

Težave z ledvicami

Uporaba zdravila lahko vpliva na vaše ledvice, še posebej, če imate diagnosticirane težave z ledvicami. Med uporabo zdravila bo zdravnik preverjal delovanje vaših ledvic, še posebej, če že imate težave z ledvicami.

Preiskave za ugotavljanje ravni homocisteina

Med prejetjem tega zdravila lahko krvne preiskave pokažejo povišanje homocisteina, ki je vrsta aminokislina, v primerjavi z ravnmi homocisteina pred začetkom zdravljenja. Zdravnik vam bo pred zdravljenjem in med njim preveril ravni homocisteina v krvi. Če boste imeli povišane ravni homocisteina, vam bo zdravnik morda dal zdravilo za zniževanje homocisteina.

Otroci

Tega zdravila ni dovoljeno uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let, saj pri tej starostni skupini ni izkušenj z uporabo zdravila.

Druga zdravila in zdravilo Givlaari

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Pri uporabi določenih zdravil lahko to zdravilo podaljša ali poveča njihov učinek ali spremeni njihove neželene učinke.

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden dobite to zdravilo.

Dojenje

Študije na živalih kažejo, da zdravilo lahko prehaja v materino mleko. Če dojite, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Zdravnik vam bo pomagal pri izbiri med prenehanjem dojenja ali prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Givlaari, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za vašega otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo imelo vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Givlaari vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako boste prejeli zdravilo Givlaari

Koliko zdravila Givlaari boste prejeli

Zdravnik bo določil, koliko zdravila boste prejeli. Količina bo odvisna od vaše telesne mase.

- Priporočeni odmerek je 2,5 miligrama na kilogram telesne mase.
- Zdravilo boste prejeli enkrat mesečno (vsake štiri tedne).
- Če krvne preiskave pokažejo težave z jetri, lahko zdravnik prekine zdravljenje z zdravilom Givlaari ali trajno preneha zdravljenje. Zdravnik bo morda razmislil o ponovnem odmerjanju z manjšim odmerkom.

Kako boste prejeli zdravilo Givlaari

Zdravilo vam bo dal/-a zdravnik ali medicinska sestra enkrat mesečno. Zdravilo vam bodo z injekcijo vbrizgali pod kožo (subkutano) v predel trebuha ali v nekaterih primerih v nadlaket ali stegno. Zdravilo vam bodo vsakič injicirali na drugo mesto. Če odmerek znaša več kot 1 ml, bo potrebna več kot ena viala, zdravilo pa vam bodo morda morali dati z več kot eno subkutano injekcijo.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Givlaari, kot bi smeli

Malo verjetno je, da bi vam zdravnik ali medicinska sestra dal/-a preveč zdravila (prevelik odmerek), če pa do tega pride, vas bodo spremljali glede neželenih učinkov.

Če ste izpustili odmerek zdravila Givlaari

Če ste zamudili obisk pri zdravniku, ko bi morali prejeti injekcijo, se čim prej pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Hude alergijske reakcije (občasne: lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

Če opazite katerega koli od spodaj naštetih znakov hude alergijske reakcije (anafilaški reakcije), takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Injekcij ne boste več prejeli, za obvladovanje reakcije pa boste morda prejeli druga zdravila:

- otekanje – predvsem ustnic, jezika ali grla, zaradi česar težko požirate ali dihate,
- težave z dihanjem ali sopenje,
- občutek omotice ali omedlevica,
- izpuščaj, koprivnica,
- srbenje.

Drugi neželeni učinki

Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro, če opazite enega od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- Slabost
- Krvne preiskave, ki kažejo povišano raven transaminaz, ki so jetrni encimi (znak možnega vnetja jeter)
- Kožni izpuščaji, vključno z rdečo, srbečo ali suho kožo, ekcem ali koprivnica
- Krvne preiskave, ki kažejo povišano koncentracijo kreatinina, tj. snovi, ki jo ledvice odstranijo iz telesa, ali zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije (znaki možnih težav z ledvicami)
- Pordelost, bolečina, srbenje ali otekanje na mestu, kjer ste prejeli injekcijo (reakcija na mestu injiciranja)
- Občutek utrujenosti

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- Vrsta alergijske reakcije (preobčutljivost) s simptomi, kot so koprivnica, izpuščaj, otekanje oči, ust ali obraza, težave pri dihanju, srbenje
- Vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- Krvne preiskave, ki kažejo povišano raven homocisteina (vrsta aminokislina)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi **neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Givlaari

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

To zdravilo je samo za enkratno uporabo. Odprto zdravilo takoj uporabite.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. Zdravnik ali medicinska sestra bo odvrigel/-la vsa zdravila, ki se več ne uporabljajo. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Givlaari

- Učinkovina je givosiran.
- En ml vsebuje natrijev givosiranat v količini, ki ustreza 189 mg givosirana.
- Druge sestavine zdravila so natrijev hidroksid, fosforna kislina in voda za injekcije. Glejte poglavje 2 “Zdravilo Givlaari vsebuje natrij”.

Izgled zdravila Givlaari in vsebina pakiranja

Zdravilo je bistra, brezbarvna do rumena raztopina za injiciranje.

Vsako pakiranje vsebuje eno vialo z 1 ml raztopine za injiciranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: +370 37 213824
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 343 336
medinfo.czechia@medisonpharma.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Alnylam Sweden AB
Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)
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: 0805 542 656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011
medinfo@genesishpharmagroup.com

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 201 109 65
medinfo.slovakia@medisonpharma.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo

Samo za subkutano uporabo.

- Zberite material, ki ni priložen v pakiranju in ga potrebujete za odmerjanje zdravila ter vključuje sterilno brizgo (1 ml ali 3 ml), iglo velikosti 21-gauge (G) ali večjo, iglo 25 G ali 27 G ter posodo za ostre predmete.
- Izračunajte potrebno količino zdravila Givlaari glede na priporočeni odmerek na podlagi telesne mase. Če odmerek znaša več kot 1 ml, bo potrebna več kot ena viala, bolniku pa boste morda morali dati več kot eno subkutano injekcijo. Največja sprejemljiva količina za eno injiciranje znaša 1,5 ml.
- Da povlečete zdravilo Givlaari v brizgo, držite vialo pokonci ali nagnjeno pod rahlim kotom in zagotovite, da je topi konec igle obrnjen navzdol.
- Povlecite indicirano količino za injiciranje z iglo velikosti 21 G ali večjo.
- Odmerke, ki zahtevajo količine nad 1,5 ml, enakomerno porazdelite na več brizg, pri čemer naj vsaka injekcija vsebuje približno enako količino.
- Iglo in brizgo usmerite naravnost navzgor ter potrkajte po brizgi, da se bodo morebitni zračni mehurčki dvignili do vrha brizge. Ko so mehurčki na vrhu, rahlo potisnite bat, da mehurčke iztisnete iz brizge. Preverite in se prepričajte, da je v brizgi še vedno ustrezna količina zdravila.
- Ko je odmerek pripravljen v brizgi za odmerjanje, zamenjajte iglo 21 G ali večjo z iglo velikosti 25 G ali 27 G.
- Opomba: Zdravila ne vbrizgajte v iglo velikosti 25 G ali 27 G.
- Injekcijo lahko date v trebuh ali po potrebi v zadnjo ali bočno stran nadlakti ali v stegno. Mesta injiciranja morate menjavati. Zdravila ne injicirajte v brazgotinasto tkivo ali na pordelih, vnetih ali otečenih predelih.
- Opomba: Če dajete subkutano injekcijo v trebuh, se izogibajte predelu okrog popka v premeru 5 cm.
- Predvideno mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem in počakajte, da se površina popolnoma posuši.
- Zagotovite ustrezno tehniko injiciranja. Ne injicirajte v veno ali mišico.
- Stisnite in privzdignite kožo na izbranem mestu injiciranja. Vstavite iglo pod pravim kotom (90 stopinj), da injicirate tik pod kožo. Pri bolnikih z malo subkutanega tkiva ali če je igla daljša od 2,5 cm, je treba iglo vstaviti pod kotom 45 stopinj.
- Ne potiskajte bata med prebadanjem kože. Ko je igla vstavljena skozi kožo, spustite stisnjeno kožo ter počasi in enakomerno vbrizgajte odmerek. Po injiciranju zdravila štejte najmanj pet sekund, preden iglo izvlečete iz kože. Na mesto injiciranja po potrebi rahlo pritisknite z gazo ali kosmom vate. Pokrovčka igle ne nameščajte nazaj.
- Opomba: Po vbodu igle ne aspirirajte, saj boste tako preprečili poškodbe tkiva, hematome in modrice.
- Če je za en odmerek zdravila Givlaari potrebna več kot ena injekcija, naj bo razdalja med mesti injiciranja najmanj 2 cm.
- Vialo uporabite samo enkrat. Po injiciranju odmerka zavržite neporabljeno zdravilo v viali v skladu z lokalnimi predpisi.
- Brizge, igle za prenos zdravila in igle za injiciranje uporabite samo enkrat. Uporabljene brizge in igle zavržite v skladu z lokalnimi zahtevami.