

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Givlaari 189 mg/ml injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller givosirannatrium motsvarande 189 mg givosiran.

En injektionsflaska innehåller 189 mg givosiran.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till gul lösning (pH: ungefär 7,0; osmolalitet: 275 – 295 mOsm/kg).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Givlaari är indicerat för behandling av akut hepatisk porfyri (AHP) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas under överinseende av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av porfyri.

Dosering

Den rekommenderade dosen Givlaari är 2,5 mg/kg en gång i månaden, administrerat som subkutan injektion. Dosen baseras på aktuell kroppsvikt.

Patientdosen (i mg) och volym (i ml) ska beräknas enligt följande:

Patientens kroppsvikt (kg) × dos (2,5 mg/kg) = total mängd (mg) Givlaari att administrera.

Total mängd (mg) dividerat med injektionsflaskans koncentration (189 mg/ml) = total volym av läkemedlet (ml) att injicera.

Missad dos

Om en dos missas ska behandling ges så snart som möjligt. Doseringen ska återupptas med en månads mellanrum efter administreringen av den missade dosen.

Modifiering av dosen på grund av biverkningar

Hos patienter med kliniskt relevant förhöjda transaminasnivåer, som har dosavbrott och påföljande förbättring av transaminasnivåer, kan återupptagande av doseringen övervägas med 1,25 mg/kg en gång i månaden (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos patienter i åldern > 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (bilirubin $\leq 1 \times$ övre normalgränsen och aspartataminotransferas (ASAT) $> 1 \times$ övre normalgränsen eller bilirubin $> 1 \times$ övre normalgränsen till $1,5 \times$ övre normalgränsen). Givlaari har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] ≥ 15 till < 90 ml/min/1,73 m²). Givlaari har inte studerats hos patienter med njursjukdom i slutstadiet eller hos patienter på dialys (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Inga dosjusteringar krävs hos patienter i åldern ≥ 12 till < 18 år (se avsnitt 5.2). Givlaaris säkerhet och effekt för barn i åldern < 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för subkutan användning.

Detta läkemedel tillhandahålls i en injektionsflaska för engångsbruk som en lösning färdig att användas .

- Mängden Givlaari som krävs ska beräknas utifrån den rekommenderade viktbaserade dosen.
- Den högsta tillåtna enskilda injektionsmängden är 1,5 ml. Om dosen är mer än 1 ml behövs mer än en injektionsflaska.
- Doser som är större än 1,5 ml ska administreras som flera injektioner (den totala månadsdosen fördelas jämnt mellan sprutorna så att varje injektion innehåller ungefär samma mängd) för att minimera potentiellt obehag vid injektionsstället på grund av injektionsvolymen.
- Detta läkemedel ska injiceras subkutant i buken. Alternativa injektionsställen är låret eller överarmen.
- För påföljande injektioner eller doser rekommenderas att injektionsställena varieras.
- Detta läkemedel ska inte administreras i ärrvävnad eller i områden som är röda, inflammerade eller svullna.

Läs den bruksanvisning som endast är avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal och som medföljer bipacksedeln för detaljerade anvisningar.

4.3 Kontraindikationer

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaxi) mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med andra AHP-undergrupper än akut intermittent porfyri (AIP)

Effektivitets- och säkerhetsdata från patienter med andra AHP-undertyper än AIP (hereditär koproporfyri (HCP), porfyria variegata (VP) och ALAD-bristporfyri) är begränsade (se avsnitt 5.1). Detta ska tas i övervägande när den individuella nyttan/risken bedöms för dessa sällsynta AHP-undergrupper.

Anafylaktisk reaktion

I kliniska prövningar har anafylaxi inträffat hos en patient med tidigare allergisk astma och atopi (se avsnitt 4.8). Tecken och symtom på anafylaxi ska övervakas. Om anafylaxi uppträder ska administreringen av detta läkemedel omedelbart utsättas och lämplig medicinsk behandling insättas.

Förhöjda transaminasnivåer

Förhöjda nivåer av transaminaser har observerats hos patienter som behandlas med givosiran. Förhöjda transaminasnivåer har huvudsakligen uppträtt mellan 3 och 5 månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.8).

Leverfunktionstester ska utföras före start av behandling. Dessa tester ska upprepas månatligen under de första 6 månaderna av behandlingen och som kliniskt indicerat därefter. Avbrott eller utsättning av behandlingen ska övervägas vid kliniskt relevanta förhöjda transaminaser. Vid påföljande förbättring av transaminasnivåer kan återupptagande av behandling med en dos på 1,25 mg/kg efter avbrottet övervägas (se avsnitt 4.2). Det finns begränsade data om den lägre dosens effektivitet och säkerhet, särskilt hos patienter som tidigare haft förhöjda transaminaser. Det finns inga data om sekventiell ökning av dos från 1,25 mg/kg till 2,5 mg/kg efter dosavbrott för transaminasförhöjningar (se avsnitt 4.8).

Ökade homocysteinnivåer i blodet

Homocysteinnivåerna i blodet kan vara förhöjda hos patienter med AHP, vitaminbrist eller kronisk njursjukdom. Under behandling med givosiran har ökade homocysteinnivåer i blodet observerats jämfört med nivåerna före behandlingen (se avsnitt 4.8). Den kliniska relevansen av förhöjda homocysteinnivåer i blodet under behandlingen med givosiran är okänd. Förhöjda homocysteinnivåer har dock tidigare förknippats med en ökad risk för tromboemboliska händelser.

Mätning av homocysteinnivåerna i blodet innan behandlingen inleds och övervakning av förändringarna under behandlingen med givosiran rekommenderas. Hos patienter med förhöjda homocysteinnivåer kan homocysteinsänkande behandling övervägas.

Effekter på njurfunktionen

Förhöjt serumkreatinin och minskat eGFR har rapporterats under behandling med givosiran (se avsnitt 4.8). I den placebokontrollerade studien var medianökningen i kreatinin vid månad 3 6,5 µmol/l (0,07 mg/dl) och försvann eller stabiliserades före månad 6 under fortsatt månatlig behandling med 2,5 mg/kg givosiran.

Progression av nedsatt njurfunktion har observerats hos en del patienter med tidigare njursjukdom. Noggrann monitorering av njurfunktionen under behandlingen krävs i sådana fall.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie resulterade givosiran i en svag till måttlig minskning i aktiviteten av vissa CYP450-enzym i levern, vilket ökade plasmaexponeringen:

- CYP1A2: 1,3-faldig ökning i C_{max} och 3,1-faldig ökning i $AUC_{0-\infty}$ av koffein
- CYP2D6: 2,0-faldig ökning i C_{max} och 2,4-faldig ökning i $AUC_{0-\infty}$ av dextrometorfan
- CYP2C19: 1,1-faldig ökning i C_{max} och 1,6-faldig ökning i $AUC_{0-\infty}$ av omeprazol
- CYP3A4: 1,2-faldig ökning i C_{max} och 1,5-faldig ökning i $AUC_{0-\infty}$ av midazolam
- CYP2C9: ingen effekt på exponeringen av losartan

Försiktighet rekommenderas under användningen av läkemedel som är substrat av CYP1A2 eller CYP2D6 under behandling med Givlaari, då detta läkemedel kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt, eller ändra deras biverkningsprofil. Överväg att minska dosen av CYP1A2- eller CYP2D6-substrater i enlighet med den godkända produktinformationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av givosiran hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet i närvaro av maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Användningen av detta läkemedel kan övervägas under graviditet med beaktande av den förväntade hälsoynytta för kvinnan och den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om givosiran/metaboliter passerar över i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data hos djur har visat att givosiran/ metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3 för detaljer). Ett beslut bör tas om att antingen avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med Givlaari, med beaktande av nytta av amning för barnet och nytta av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Inga data om effekten av givosiran på människans fertilitet finns tillgängliga. I djurstudier har inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet upptäckts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Givlaari har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast förekommande biverkningarna som rapporterats hos patienter som behandlats med givosiran är reaktioner vid injektionsstället (36 %), illamående (32,4 %), och trötthet (22,5 %). Biverkningarna som ledde till utsättning av behandling var förhöjda transaminasnivåer (0,9 %) och anafylaktiska reaktioner (0,9 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna presenteras nedan enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens. Inom varje frekvensgruppering presenteras varje biverkning i fallande allvarlighetsgrad. Frekvensen av biverkningarna anges i enlighet med följande frekvenskategorier:

- mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Tabell 1: Biverkningar

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga
	Anafylaktisk reaktion	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket vanliga
	Pankreatit	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminasnivåer	Mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ^a	Mycket vanliga
Njurar och urinvägar	Minskad glomerulär filtrationshastighet ^b (GFR)	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället	Mycket vanliga
	Trötthet	Mycket vanliga
Undersökningar	Ökade homocysteinnivåer i blodet ^c	Vanliga

^a Inkluderar pruritus, eksem, erytem, hudutslag, pruritiska utslag, urtikaria.

^b Inkluderar förhöjt kreatinin i blodet, minskad GFR, kronisk njursjukdom (minskad uppskattad GFR (eGFR)), nedsatt njurfunktion.

^c Inkluderar onormala homocysteinnivåer i blodet, hyperhomocysteinemi, ökade homocysteinnivåer i blodet^c

Beskrivning av valda biverkningar

Leverfunktionstester

I den placebokontrollerade studien, hade 7 (14,6 %) patienter som behandlades med givosiran och en (2,2 %) patient som behandlades med placebo förhöjda alaninaminotransferasnivåer (ALAT) på mer än 3 gånger övre normalgränsen. I 5 patienter som behandlades med givosiran försvann de förhöjda transaminasnivåerna med fortsatt dosering på 2,5 mg/kg. Enligt protokollet avslutade en patient (med porfyria variegata) med ALAT högre än 8 gånger övre normalgränsen behandlingen och en patient med ALAT högre än 5 gånger övre normalgränsen avbröt behandlingen och återupptog doseringen på 1,25 mg/kg. Förhöjt ALAT i båda patienterna försvann.

Reaktioner vid injektionsstället

I placebokontrollerade och öppna kliniska studier har reaktioner vid injektionsstället rapporterats i 36 % av patienterna och har allmänt varit lindriga eller måttliga, oftast övergående och har försvunnit utan behandling. De vanligast rapporterade symtomen har omfattat erytem, smärta och pruritus. Reaktioner vid injektionsstället uppträdde i 7,8 % av injektionerna och ledde inte till utsättande av behandling. Tre patienter (2,7 %) fick enskilda, övergående, uppblossande reaktioner av erytem vid ett tidigare injektionsställe med en efterföljande dosadministrering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning **via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#).**

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. I fall av överdosering rekommenderas det att patienten övervakas för tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling inleds.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX16

Verkningsmekanism

Givosiran är en dubbelsträngad liten interfererande ribonukleinsyra (small interfering ribonucleic acid, siRNA) som orsakar nedbrytning av aminolevulinsyrasyntas 1 (*ALAS1*) budbärar-RNA (messenger ribonucleic acid mRNA) i hepatocyter genom RNA-interferens, vilket leder till en reduktion av inducerat lever-*ALAS1* mRNA jämfört med normalt. Detta leder till minskade nivåer av cirkulerande neurotoxiskt aminolevulinsyra (ALA) och porfobilinogen (PBG) som är de viktigaste faktorerna som orsakar attacker och andra sjukdomsmanifestationer av AHP.

Farmakodynamisk effekt

I placebokontrollerade studier av patienter med AHP, som fick givosiran 2,5 mg/kg en gång månatligen (ENVISION) observerades medianminskningar från baslinjen av ALA och PBG i urin på 83,7 % respektive 75,1 % 14 dagar efter den första dosen. Maximala minskningar i ALA- och PBG-nivåer uppnåddes vid månad 3 med medianminskningar från baslinje på 93,8 % för ALA och 94,5 % för PBG, och de upprätthölls med upprepad en gång månatlig dosering.

Observerade data och modellering visade att en månatlig dosering med 2,5 mg/kg givosiran resulterade i en större minskning och mindre fluktuation i ALA-nivåerna jämfört med doser på mindre än 2,5 mg/kg eller dosering var tredje månad.

Immunogenicitet

I placebokontrollerade och öppna kliniska studier utvecklade en av 111 patienter med AHP (0,9 %) behandlingsutlösta antikroppar mot läkemedlet (ADA) under behandling med givosiran. ADA-titren var låga och övergående utan bevisad effekt på läkemedlets kliniska säkerhet, farmakokinetiska eller farmakodynamiska profiler.

Klinisk effekt

Givosirans effektivitet utvärderades i en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad multinationell studie (ENVISION).

ENVISION

Totalt 94 patienter med AHP (89 patienter med akut intermittent porfyri (AIP), 2 patienter med porfyria variegata (VP), 1 patient med hereditär koproporfyri (HCP) och 2 patienter med icke identifierad mutation i en porfyrirelaterad gen) randomiserades 1:1 att få subkutana injektioner givosiran 2,5 mg/kg eller placebo en gång per månad under en 6 månaders dubbelblind period. Patienterna som randomiserades till givosiran omfattade 46 patienter med AIP, 1 patient med VP och 1 patient med HCP. I denna studie specificerade inklusionskriterierna ett minimum av 2 porfyriattacker som krävde intagning på sjukhus, besök på akutmottagning eller intravenös administrering av hemin hemma inom 6 månader före intagning i studien. Användning av hemin under studien var tillåtet för behandling av akuta porfyriattacker. Patienternas medianålder i ENVISION-studien var 37,5 år (mellan 19 och 65 år). Av patienterna var 89,4 % kvinnor och 77,7 % kaukasier. Behandlingsarmarna balanserades med avseende på den annualiserade porfyri-attackfrekvensen (total medianfrekvens vid baslinjen var 8 per år), tidigare heminprofylax, användning av opioidläkemedel och patientrapporterade mätningar av kroniska symtom mellan attacker.

Det primära effektmåttet var den annualiserade attackfrekvensen (AAR) av sammansatta porfyriattacker under dubbelblindperioden på 6-månader och bestod av tre komponenter: attacker som krävde inläggning på sjukhus, besök på akutmottagning eller intravenös administrering av hemin hemma. Detta blandade effektmått utvärderades som det primära effektmåttet för patienter med AIP och som sekundärt effektmått för den övergripande populationen patienter med AHP. Behandling med detta läkemedel resulterade i en signifikant minskning av AAR av blandade porfyriattacker jämfört med placebo, på 74 % hos patienterna med AIP (Tabell 2). Jämförbara resultat sågs hos patienter med AHP, med en minskning på 73 %. Överensstämmande resultat observerades för var och en av de tre komponenterna i effektmåttet för de blandade porfyriattackerna.

Resultaten som observerades under 6 månader upprätthölls till och med månad 12 med en median-AAR (Q1, Q3) på 0,0 (0,0, 3,5) som observerades för patienter med fortsatt dosering av läkemedlet under den öppna förlängningsperioden.

Givosiran minskade porfyriattacker jämfört med placebo hos patienter med AHP i alla förspecifierade undergrupper, inklusive ålder, kön, etnicitet, region, kroppsmasseindex (BMI) vid baslinje, tidigare användning av heminprofylax, tidigare attackfrekvens, tidigare kronisk användning av opioider när patienten inte hade attacker och förekomst av tidigare kroniska symtom när patienten inte hade attacker.

Ytterligare kliniska effektmått för effektivitet studerades hos AIP-patienter och har sammanfattats i Tabell 2.

Tabell 2: Kliniska effektivitetsresultat hos patienter med AIP under den 6 månader långa dubbelblinda perioden av ENVISION-studien

1. Effektmått
 2. Placebo (N = 43)
 3. Givosiran (N = 46)

1. Annualiserad attackfrekvens för sammansatta porfyria-attacker^a

Genomsnittligt AAR (95 % KI) ^b	12,5 (9,4, 16,8)	3,2 (2,3, 4,6)
Frekvensförhållande (95 % KI) ^b (givosiran/placebo)	0,26 (0,16, 0,41)	
P-värde ^b	< 0,001	
Median AAR, (Q1, Q3)	10,7 (2,2, 26,1)	1,0 (0,0, 6,2)
Antalet patienter med 0 attacker (%)	7 (16,3)	23 (50,0)

2. Annualiserade dagar av användning av hemin

Genomsnitt (95 % KI) ^b	29,7 (18,4, 47,9)	6,8 (4,2, 10,9)
Förhållande (95 % KI) ^b (givosiran/placebo)	0,23 (0,11, 0,45)	
P-värde ^b	< 0,001	

3. Dagligt score för värsta smärta^c

Baslinje, median (Q1, Q3)	3,3 (1,9, 5,6)	2,2 (1,2, 4,5)
Median av behandlingsskillnad (95 %) (givosiran-placebo)	-10,1 (-22,8, 0,9)	
P-värde	< 0,05	

4. PCS av SF-12^d

Baslinje, genomsnitt (SD)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Förändring från baslinje vid månad 6, LS-medelvärde (95 % KI)	1,4 (-1,0, 3,9)	5,4 (3,0, 7,7)
LS-medelskillnad (95 % KI) (givosiran/placebo)	3,9 (0,6, 7,3)	
Nominellt P-värde	< 0,05	

AAR, (Annualised Attack Rate) Annualiserad attack frekvens; AIP, (Acute Intermittent Porphyria) Akut intermittent porfyri; KI, Konfidensintervall; Q1, (Quartile 1) Kvartil 1; Q3, (Quartile 3) Kvartil 3; LS, (Least Square) Minsta kvadrat; PCS, (Physical Component Summary) Fysisk komponent sammanfattning; SF-12, (the 12-item Short-Form Health Survey) 12-punkts formulärets hälsoundersökning

^a Sammansatta porfyriattacker inkluderar tre komponenter: attacker som kräver inläggning på sjukhus, besök på akutmottagning eller intravenös administrering av hemin hemma.

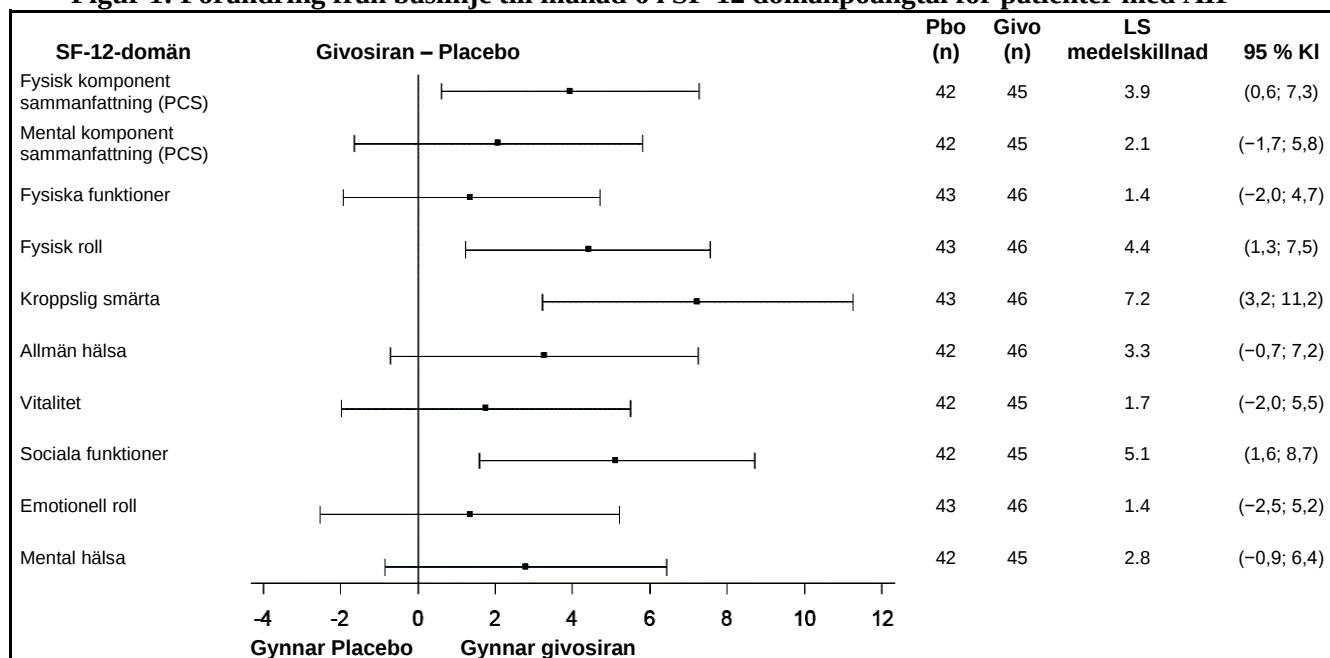
^b Baserat på negativ binominell regressionsmodell. Ett frekvensförhållande < 1 representerar ett positivt resultat för givosiran.

^c Patienterna tillhandahöll en daglig självbedömning av sin värsta smärta baserat på en numerisk 0 till 10 bedömningsskala. Ett lägre poängtal indikerar färre symtom. Median av behandlingsskillnad och KI uppskattades med hjälp av Hodges-Lehmann-metoden; *p*-värdet baserades på Wilcoxons rangsummetest som utfördes post hoc efter att data visade en signifikant avvikelse från normal distribution.

^d Ett högre poängtal visar på förbättrad hälsorelaterad livskvalitet, analyserad med hjälp av metoden med modellen med blandade effekter av upprepade mätningar (MMRM-metoden). Effektmåttet testades inte formellt för statistisk signifikans; ett nominellt *p*-värde rapporterades.

Förutom större förbättring från baslinje i SF-12 PCS-poängtal jämfört med patienter som behandlats med placebo vid månad 6, fanns det konstant bevis på effekter som gynnade detta läkemedel på domäner för kroppssmärta, fysisk roll och sociala funktioner, men inte på domäner för allmän hälsa, fysiska funktioner, emotionell roll, vitalitet och mentalhälsa (Figur 1).

Figur 1: Förändring från baslinje till månad 6 i SF-12 domänpoängtal för patienter med AIP



AIP, (Acute Intermittent Porphyria) Akut intermittent porfyri; KI, Konfidensintervall; Givo, givosiran; Pbo, placebo; LS, (Least Square) Minsta kvadrat; MCS (Mental Component Summary) Mental komponent sammanfattning; PCS, (Physical Component Summary) Fysisk komponent sammanfattning; SF-12, (the 12-item Short-Form Health Survey) 12-punkts formulärets hälsoundersökning, version 2.

I en global patientbedömning (Patient Global Impression of Change – PGIC) bedömde en större andel av patienterna med AIP som behandlades med givosiran (61,1 %) än med placebo (20 %) sin övergripande status som "avsevärt förbättrad" eller "mycket förbättrad" sedan studiens start.

Pediatrik population

Det Europeiska läkemedelsverket har undantagit skyldigheten att inlämna resultat från studier med detta läkemedel i alla undergrupper av den pediatrika populationen i behandlingen av AHP (se avsnitt 4.2 och avsnitt 5.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering upptas givosiran snabbt med en tid till maximal plasmakoncentration (t_{max}) på 0,5 till 2 timmar. Med en månatlig dos på 2,5 mg/kg, var steady-state maximal plasmakoncentrationerna för givosiran (C_{max}) och arean under kurvan från doseringstiden till upp till 24 timmar efter dosering (AUC_{24}) 321 ± 163 ng/ml respektive 4130 ± 1780 ng·h/ml, och de motsvarande värdena för den aktiva metaboliten var $123 \pm 79,0$ ng/ml respektive 1930 ± 1210 ng·h/ml.

Distribution

Givosiran är mer än till 90 % bundet till plasmaproteiner över koncentrationsintervallet som observerats hos människor med dosen 2,5 mg/kg en gång månatligen. Populationuppskattningen vid steady state uppenbar distributionsvolym (V_d/F) för givosiran och för den aktiva metaboliten var 10,4 l. Givosiran och dess aktiva metabolit distribueras primärt i levern efter subkutan dosering.

Metabolism

Givosiran metaboliseras genom nukleaser till oligonukleotider av kortare längd. Aktiv metabolit AS(N-1)3' givosiran (med samma potens som givosiran) var en huvudsaklig metabolit i plasma med 45 % exponering (AUC_{0-24}) relativt till givosiran vid dosen 2,5 mg/kg en gång i månaden. *In vitro* studier indikerar att givosiran inte genomgår metabolism genom CYP450-enzym.

Eliminering

Givosiran och dess aktiva metabolit elimineras från plasma främst genom metabolism med en uppskattad terminal halveringstid på cirka 5 timmar. Populationuppskattningen för synbart plasmaclearance var 36,6 l/h för givosiran och 23,4 l/h för AS(N-1)3' givosiran. Efter subkutan dosering återfanns upp till 14 % och 13 % av den administrerade givosiran-dosen i urin som givosiran respektive dess aktiva metabolit under 24 timmar. Njur-clearance varierar från 1,22 till 9,19 l/h för givosiran och 1,40 till 12,34 l/h för den aktiva metaboliten.

Linjäritet/icke-linjäritet

Givosiran och dess aktiva metabolit uppvisa linjär farmakokinetik i plasma i dosintervallet 0,35 till 2,5 mg/kg. Vid doser större än 2,5 mg/kg ökade exponeringsnivåerna i plasma något mer proportionellt mot dosen. Givosiran uppvisade tidsberoende farmakokinetik med kronisk dosering vid den rekommenderade dosregimen på 2,5 mg/kg en gång per månad. Det förekom ingen ackumulering av givosiran eller dess aktiva metabolit i plasma efter uppepad månatlig dosering.

Farmakokinetiska)/ farmakodynamiska förhållanden

Givosirans plasmakoncentration återspeglar inte omfattningen eller varaktigheten i den farmakodynamiska aktiviteten. Eftersom givosiran är en behandling riktad mot levern minskar koncentrationerna i plasma snabbt på grund av upptag av levern. I levern uppvisar givosiran en lång halveringstid som leder till utökad varaktighet av den farmakodynamiska effekten som upprätthålls genom det månatliga doseringsintervallet.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Inga studier har utförts på patienter i > 65 års ålder. Ålder var inte en signifikant variabel i givosirans farmakokinetik

Kön och etnicitet

I kliniska studier sågs ingen skillnad i farmakokinetiken eller farmakodynamiken för givosiran baserat på kön eller etnicitet.

Nedsatt leverfunktion

Vuxna patienter med lätt nedsatt leverfunktion (bilirubin $\leq 1 \times$ övre normalgränsen och ASAT $> 1 \times$ övre normalgränsen, eller bilirubin $> 1 \times$ övre normalgränsen till $1,5 \times$ övre normalgränsen) hade jämförbar plasmaexponering av givosiran och dess aktiva metabolit och liknande farmakodynamik (procent minskning av ALA och PBG i urin) som patienter med normal leverfunktion. Inga studier har utförts hos patienter med moderat eller allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Vuxna patienter med lätt nedsatt njurfunktion ($eGFR \geq 60$ till < 90 ml/min/1,73 m²), moderat nedsatt njurfunktion ($eGFR \geq 30$ till < 60 ml/min/1,73 m²) eller allvarligt nedsatt njurfunktion ($eGFR \geq 15$ till

< 30 ml/min/1,73 m²) hade jämförbar plasmaexponering av givosiran och dess aktiva metabolit och liknande farmakodynamik (procent minskning av ALA och PBG i urin) som patienter med normal njurfunktion (eGFR $\geq$ till 90 ml/min/1,73 m²). Inga studier har utförts hos patienter med njursjukdom i slutstadiet eller patienter under dialysbehandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrisk population

Tillgängliga data tyder på att kroppsvikt och inte ålder var en signifikant variabel i givosirans farmakokinetik. Vid dosen 2,5 mg/kg förväntas en liknande exponering hos ungdomar i 12 års ålder eller äldre som hos vuxna med samma kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data anger inga särskilda effekter för människor avseende traditionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dos, gentoxicitet reproduktions- och utvecklingstoxicitet. I toxicitetsstudier med upprepad dos utförda på råtta och apa, visade sig råttan vara som den känsligaste arten för givosiran-relaterade effekter där levern identifierades som det primära målorganet för toxicitet hos både råtta och apa. Inga biverkningar förknippades med kronisk, veckovis administrerad givosiran till råtta och apa som uppnådde exponeringsmultipler på 3,5- respektive 26,3-gånger doser jämfört med exponeringar som uppnåts hos patienter som fick den maximala rekommenderade humana dosen.

Genotoxicitet/karcinogenicitet

Givosiran uppvisade ingen genotoxisk potential *in vitro* och *in vivo*.

Karcinogena studier har utförts på Tg-rashH2-möss och Sprague Dawley-råttor. Utvärderingen av givosiran i en 26 veckors karcinogenicitetsstudie på Tg-rashH2-möss visade inga tecken på karcinogenicitet vid dosnivåer på upp till 1 500 mg/kg/månad. En 2 års karcinogenicitetsstudie på råtta resulterade i neoplastiska effekter som var begränsade till en ökad incidens av hepatocellulära adenom hos hanrättor vid en dos på 100 mg/kg/månad (42 gånger exponeringsnivån i plasma som uppnåts vid den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD), baserat på AUC). Dessutom observerades proliferativa preneoplastiska lesioner i levern hos honrättor vid doser på 50 mg/kg/månad (15 gånger exponeringsnivåerna i plasma som uppnåts vid MRHD, baserat på AUC). Relevansen av detta fynd för den avsedda målpopulationen är inte känd.

Reproduktionstoxicitet

Embryo-fetala utvecklingsstudier utfördes på råtta och kanin under organogenesen. Givosiran visade markant maternell toxicitet hos kaniner (inklusive genomsnittlig viktförlust hos modern) och resulterade i ökad postimplantationsförlust som ett resultat av ökat antal tidiga resorptioner och låg förekomst av skelettvariationer. Dessa resultat anses vara en indirekt effekt, sekundär till maternell toxicitet. Inga negativa utvecklingseffekter observerades hos råtta som administrerats den maternella toxiska dosen på cirka 9 gånger den normaliserade rekommenderade humana dosen.

I en postnatal utvecklingsstudie på råtta fann man ingen effekt på avkommans tillväxt och utveckling.

Inga skadliga fortplantningseffekter observerades hos han- och honrättor när givosiran administrerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering)
Fosforsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter att injektionsflaskan har öppnats ska den användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasinjektionsflaska med gummipropp belagd med fluorpolymer och en avdragbar aluminiumförsegling. Varje injektionsvätska innehåller 1 ml injektionsvätska.

Förpackningen innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1428/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02 mars 2020
Datum för den senaste förnyelsen: 14 november 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Givlaari 189 mg/ml injektionsvätska, lösning
givosiran

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller givisirannatrium motsvarande 189 mg givosiran i 1 ml lösning.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:
Natriumhydroxid
Forsforsyra
Vatten för injektionsvätskor
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
189 mg/1 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1428/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Givlaari

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Givlaari 189 mg/ml injektionsvätska, lösning
givosiran
Subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

189 mg/1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Givlaari 189 mg/ml injektionsvätska, lösning givosiran

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du använder detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Givlaari är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Givlaari
3. Hur du använder Givlaari
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Givlaari ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Givlaari är och vad det används för

Vad Givlaari är

Givlaari innehåller det aktiva innehållsämnet ”givosiran”.

Vad Givlaari används för

Givlaari används för behandling av akut hepatisk porfyri hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

Vad akut hepatisk porfyri är

Akut hepatisk porfyri är en sällsynt sjukdom, som förekommer i vissa släkter. Den orsakas av en defekt i ett av proteinerna som producerar en molekyl som kallas hem i levern. Eftersom det finns ett problem i ett av proteinerna som behövs för att producera hem, ansamlas några av de ämnen som används för att producera hem, dvs. aminolevulinsyra (ALA) och porfobilinogen (PBG). För mycket ALA och PBG kan leda till nervskador och orsaka allvarliga attacker av smärta, illamående, muskelsvaghet och förändringar i mentala funktioner. En del människor med akut hepatisk porfyri kan också få symtom såsom smärta och illamående mellan attackerna. På lång sikt kan människor med akut hepatisk porfyri få komplikationer som inkluderar högt blodtryck, kronisk njursjukdom och leversjukdom.

Hur Givlaari fungerar

Detta läkemedel fungerar genom att sänka mängden av ett enzym som kallas ”ALAS1” som kontrollerar hur mycket ALA och PBG som tillverkas av levern. Genom att sänka ALAS1 tillverkar levern mindre ALA och PBG. Detta kan bidra till att minska effekten av denna sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du använder Givlaari

Använd inte Givlaari

- om du har haft en allvarlig allergisk reaktion mot givesiran eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Givlaari.

Allvarlig allergisk reaktion

- Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du får några tecken på en allvarlig allergisk reaktion. Tecknen anges i ”Allvarliga biverkningar” i avsnitt 4.
- Om du får en allvarlig allergisk reaktion kommer läkaren eller sjuksköterskan att omedelbart sluta använda läkemedlet och du kan behöva ta andra läkemedel för att kontrollera symtomen.

Leverproblem

Användningen av detta läkemedel kan påverka din lever. För att kontrollera din leverfunktion kommer blodprover att tas innan du påbörjar behandlingen med Givlaari och periodiskt under behandlingen. Om dessa prover visar onormala resultat, kommer läkaren eller sjuksköterskan att besluta om huruvida behandlingen ska avbrytas eller avslutas permanent. Avvikande resultat har setts hos en del patienter som behandlats med detta läkemedel, huvudsakligen 3 till 5 månader efter att behandlingen inletts.

Njurproblem

Användningen av detta läkemedel kan påverka dina njurar, särskilt om du redan har diagnostiserats med njurproblem. Läkaren kommer att kontrollera hur dina njurar fungerar medan du använder detta läkemedel, speciellt om du redan har njurproblem.

Tester för homocysteinnivåer

Medan du får detta läkemedel kan blodprov visa en ökning av homocystein, en typ av aminosyra, jämfört med nivåerna innan behandlingen påbörjades. Läkaren kommer att kontrollera homocysteinnivåerna i ditt blod före och under behandlingen. Om dina homocysteinnivåer är förhöjda kan läkaren ge dig homocysteinsänkande behandling.

Barn

Detta läkemedel ska inte användas av till barn under 12 år eftersom det inte finns någon erfarenhet av användningen av läkemedlet i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Givlaari

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Detta läkemedel kan förlänga eller öka effekten av vissa andra läkemedel, eller förändra deras biverkningar.

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Amning

Djurstudier tyder på att detta läkemedel kan passera över i modersmjölk. Om du ammar, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Läkaren hjälper dig då att bestämma om du ska sluta amma eller avsluta behandlingen med Givlaari med beaktande av nyttan av amning för ditt barn och fördelen med behandlingen för dig

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att detta läkemedel har någon effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Givlaari innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder Givlaari

Hur mycket Givlaari kommer att ges

Läkaren kommer att räkna ut hur mycket som ska ges till dig. Mängden är beroende på din kroppsvikt.

- Rekommenderad dos är 2,5 milligram för varje kilogram du väger
- Läkemedlet kommer att ges till dig en gång per månad (var fjärde vecka)
- Om blodprov visar på problem med din lever kan läkaren avbryta behandlingen med Givlaari eller avsluta behandlingen permanent. Läkaren kan överväga att påbörja på nytt med en lägre dos.

Hur du använder Givlaari

Detta läkemedel ges till dig en gång varje månad av en läkare eller sjuksköterska. Det ges som en injektion under huden (subkutan) i området vid magen (buken) eller i en del fall i överarmen eller låret. Injektionsstället varierar. Om dosen är större än 1 ml behöver mer än en injektionsflaska användas och mer än en subkutan injektion kan behöva ges.

Om du har använt för stor mängd av Givlaari

I det osannolika fallet att läkaren eller sjuksköterskan ger dig för mycket (en överdos) kontrollerar de dig för biverkningar.

Om du har glömt att ta en dos Givlaari

Om du har glömt din tid för din injektion, kontakta läkaren eller sjuksköterskan så snart som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Allvarliga allergiska reaktioner (sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Tala genast om för läkaren eller sjuksköterska om du får några av följande tecken på en allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion) - injektion måste stoppas och du kan behöva ta andra läkemedel för att hantera reaktionen:

- svullnad – framför allt i läppar, tunga eller hals, vilket gör det svårt att svälja eller andas
- andningsproblem eller väsande andning
- känsla av yrsel eller svimning

- hudutslag, nässelfeber
- klåda

Andra biverkningar

Tala om för läkaren eller sjuksköterska om du märker några av följande biverkningar:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Illamående
- Blodtester som visar en ökning av transaminaser, som är leverenzymmer (ett tecken på möjlig leverinflammation)
- Hudutslag, inklusive röd, kliande eller torr hud, eksem eller nässelutslag
- Blodtester som visar en ökning av kreatinin, ett ämne som avlägsnas ur kroppen av njurarna, eller minskning av glomerulär filtreringshastighet (tecken på möjliga njurproblem)
- Rodnad, smärta, klåda eller svullnad på injektionsstället (reaktion vid injektionsstället)
- Trötthetskänsla

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- En typ av allergisk reaktion (överkänslighet) - med symtom som nässelfeber, hudutslag, svullna ögon mun eller ansikte, svårighet att andas, klåda.
- Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)
- Blodprov som visar en ökning av homocystein (en typ av aminosyra)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Givlaari ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges efter EXP på ytterförpackningen och injektionsflaskan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Efter att produkten har öppnats ska den användas omedelbart.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Läkaren eller sjuksköterskan kommer att kasta bort oanvänt läkemedel. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är givosiran.
- Varje ml innehåller givisirannatrium som motsvarar 189 mg givosiran.
- Övriga innehållsämnen är natriumhydroxid, forsorsyra, och vatten för injektion. Se avsnitt 2 "Givlaari innehåller natrium".

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel är en klar, färglös till gul injektionsvätska.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaks med 1 ml injektionsvätska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Latvija

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

Slovenija

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning

Endast för subkutan användning.

- Ta fram material som inte ingår i förpackningen men som behövs för administrering, vilket inkluderar en steril spruta (1 ml eller 3 ml), 21-gauge (G) eller en större nål, 25 G eller 27 G nål och en avfallsbehållare.

- Beräkna den nödvändiga volymen Givlaari baserat på den rekommenderade viktbaserade dosen. Om dosen är större än 1 ml, behöver mer än en injektionsflaska användas och mer än en subkutan injektion kan behöva ges. Den maximalt godtagbara enskilda injektionsvolym som kan administreras är 1,5 ml.
- För att dra upp Givlaari, ska du hålla injektionsflaskan upprätt eller luta något och tillse att nålens kant är riktad nedåt.
- Dra upp den angivna injektionsvolymen med 21 G eller större nål.
- Fördela doser som kräver volymer större än 1,5 ml lika i flera sprutor där varje injektion innehåller cirka samma volym.
- Rikta nålen och sprutan uppåt och knacka på sprutan för att bubblorna ska flyta upp. När bubblorna är uppe, trycker du försiktigt på kolven för att tvinga bubblorna ut ur sprutan. Kontrollera att du fortfarande har rätt mängd läkemedel i sprutan.
- När dosen är förberedd i administreringssprutan, byt ut 21 G eller en större nål mot antingen en 25 G eller 27 G nål.
- Notera: Tryck inte detta läkemedel in i 25 G eller 27 G nålen.
- Injektionen kan ges i buken, eller om det behövs, i överarmens baksida eller sida, eller låren. Överväg att variera injektionsställena. Administrera inte i ärrvävnad eller områden som är röda, inflammerade eller svullna.
- Notera: Vid administrering av subkutan injektion i buken ska en diametercirkel på 5,0 cm omkring naveln undvikas.
- Rengör området som du tänker injicera med en spritsudd och vänta tills området har torkat helt och hållet.
- Säkerställ korrekt injektionsteknik. Injicera inte i en ven eller muskel.
- Nyp och lyft huden på det valda injektionsstället. För in nålen i rät vinkel (90 grader) för att leverera injektionen strax under huden. Hos patienter med sparsamt med subkutan vävnad eller om nålstorleken är längre än 2,5 cm, ska nålen föras in i en 45-graders vinkel.
- Tryck inte ner kolven medan du sticker hål i huden. När nålen har förts in genom huden, släpp den ihopklämda huden och administrera dosen på ett långsamt och stadigt sätt. När läkemedlet har administrerats, vänta minst 5 sekunder innan nålen dras ut ur huden. Tryck lätt med gasväv eller bomullstuss på injektionsstället vid behov. Sätt inte tillbaka nålens lock.
- Notera: Aspirera inte efter att du fört in nålen för att förhindra vävnadsskada, hematom eller blåmärken.
- Om fler än en injektion behövs för en enstaka dos Givlaari, ska injektionsställena var på minst 2 cm avstånd från föregående injektionsställen.
- Använd injektionsflaskan endast en gång. Efter att ha injicerat dosen ska oanvänt läkemedel i injektionsflaskan kasseras enligt lokala bestämmelser.
- Använd sprutorna, överföringsnålarna och injektionsnålarna endast en gång. Kassera alla använda sprutor och nålar enligt gällande lokala anvisningar.