

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Givlaari 189 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje givosiranum natricum, což odpovídá givosiranum 189 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje givosiranum 189 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý až žlutý roztok (pH přibližně 7,0; osmolalita: 275–295 mosm/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Givlaari je indikován k léčbě akutní hepatální porfyrie (AHP) u dospělých a dospívajících od 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou porfyrie.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Givlaari je 2,5 mg/kg jednou měsíčně podávaná subkutánní injekcí. Dávkování se odvíjí od aktuální tělesné hmotnosti.

Dávka (v mg) a objem (v ml) pro daného pacienta by měly být vypočteny následujícím způsobem:

Tělesná hmotnost pacienta (kg) x dávka (2,5 mg/kg) = celkové množství (mg) léčivého přípravku, které má být podáno.

Celkové množství (mg) dělené koncentrací injekční lahvičky (189 mg/ml) = celkový objem léčivého přípravku (ml), který má být injekčně podán.

Vynechaná dávka

Při vynechání dávky má být léčivý přípravek podán co nejdříve. Po podání vynechané dávky má být dávkování obnoveno v měsíčních intervalech.

Úprava dávkování z důvodu nežádoucích účinků

U pacientů s klinicky relevantním zvýšením hladiny aminotransferáz, u kterých bylo dávkování přerušeno a následně došlo k úpravě hladiny aminotransferáz, se může zvážit pokračování v léčbě dávkou 1,25 mg/kg jednou měsíčně (viz bod 4.4 a 4.8).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku > 65 let není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (bilirubin $\leq 1 \times$ horní hranice normy (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $> 1 \times$ ULN nebo bilirubin $> 1 \times$ ULN až $1,5 \times$ ULN). Přípravek Givlaari nebyl studován u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Renální poškození

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou renální poruchou není nutná úprava dávky (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] ≥ 15 až < 90 ml/min/1,73 m²). Přípravek Givlaari nebyl studován u pacientů s konečným stadiem renálního onemocnění ani u pacientů na dialýze (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Pro pacienty ve věku ≥ 12 až < 18 let není vyžadována úprava dávky (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku Givlaari u dětí ve věku < 12 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pouze pro subkutánní podání.

Tento léčivý přípravek je dodáván jako roztok připravený k použití v injekční lahvičce pro jedno použití.

- Požadovaný objem přípravku Givlaari má být vypočten na základě doporučené dávky založené na hmotnosti.
- Maximální přijatelný objem jedné injekce je 1,5 ml. Pokud je dávka větší než 1 ml, může být třeba více než jedna injekční lahvička.
- Dávky větší než 1,5 ml mají být podávány v několika injekcích (celková měsíční dávka rozdělena rovnoměrně mezi injekční stříkačky, kdy jednotlivé injekce mají přibližně stejný objem), aby se minimalizoval potenciální diskomfort v místě aplikace injekce v důsledku objemu injekce.
- Tento léčivý přípravek má být aplikován subkutánní injekcí do břicha; alternativním místem aplikace může být stehno nebo horní část paže.
- Pro následné injekce nebo dávky se doporučuje střídát místo vpichu.
- Tento léčivý přípravek nemá být podáván do zjizvené tkáně nebo oblastí, které jsou zarudlé, zanícené nebo oteklé.

4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaxe) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s jinými podtypy AHP než akutní intermitentní porfyrie (AIP)

Údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů s jinými podtypy AHP než AIP (hereditární koproporfyrie (HKP), porphyria variegata (PV) a porfyrie při deficitu dehydratázy kyseliny delta-aminolevulové (ADP)) jsou omezené (viz bod 5.1). U těchto vzácných podtypů AHP je proto třeba individuálně zvážit přínos a riziko léčby.

Anafylaktická reakce

V klinických studiích došlo k anafylaxi u jednoho pacienta, který měl v anamnéze alergické astma a atopii (viz bod 4.8). Je třeba sledovat známky a příznaky anafylaxe. Pokud dojde k anafylaxi, podávání tohoto léčivého přípravku je třeba okamžitě přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

Zvýšení hladiny aminotransferáz

U pacientů léčených givosiranem bylo pozorováno zvýšení hladiny aminotransferáz. Zvýšení hladiny aminotransferáz se objevilo zejména v období mezi 3 až 5 měsíci po zahájení léčby (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby mají být provedeny funkční jaterní testy. Tyto testy se mají opakovat každý měsíc během prvních 6 měsíců léčby a poté dle klinické indikace. Při klinicky relevantním zvýšení hladiny aminotransferáz je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby. V případě následné úpravy hladiny aminotransferáz lze zvážit nové zahájení léčby po přerušení dávkou 1,25 mg/kg (viz bod 4.2). Údaje o účinnosti a bezpečnosti nižší dávky jsou omezené, zejména u pacientů, u kterých dříve došlo ke zvýšení aminotransferáz. O postupném navyšování dávky 1,25 mg/kg na dávku 2,5 mg/kg u pacientů, u kterých byla léčba přerušena kvůli zvýšené hladině aminotransferáz (viz bod 4.8), nejsou k dispozici žádné údaje.

Zvýšený homocystein v krvi

Hladina homocysteinu v krvi může být zvýšená u pacientů s AHP, deficitem vitaminů nebo chronickým onemocněním ledvin. Během léčby givosiranem byly pozorovány zvýšené hladiny homocysteinu v krvi v porovnání s hladinami před léčbou (viz bod 4.8). Klinický význam zvýšení homocysteinu v krvi během léčby givosiranem není znám. Zvýšení homocysteinu však bylo dříve spojováno se zvýšeným rizikem tromboembolických příhod.

Doporučuje se vyšetření hladin homocysteinu v krvi před zahájením léčby a monitorování jejich změn během léčby givosiranem. U pacientů se zvýšenými hladinami homocysteinu v krvi lze zvážit léčbu ke snížení homocysteinu.

Vliv na renální funkci

Během léčby givosiranem bylo hlášeno zvýšení hladin sérového kreatininu a snížení eGFR. V placebem kontrolované studii byla střední hodnota zvýšení hladin kreatininu ve 3. měsíci 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl) a zvýšení vymizelo nebo bylo stabilizováno do 6. měsíce při pokračující léčbě givosiranem v dávce 2,5 mg/kg jednou měsíčně.

Progrese renálního poškození byla pozorována u některých pacientů s již přítomným renálním onemocněním. V těchto případech je potřeba během léčby pečlivě sledovat renální funkce.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinické studii interakcí mezi dvěma léčivými vedl givosiran ke slabému až střednímu snížení aktivity určitých enzymů CYP450 v játrech, čímž došlo ke zvýšení expozice v plazmě:

- CYP1A2: 1,3násobný nárůst v C_{max} a 3,1násobný nárůst v $AUC_{0-\infty}$ kofeinu
- CYP2D6: 2,0násobný nárůst v C_{max} a 2,4násobný nárůst v $AUC_{0-\infty}$ dextrometorfanu
- CYP2C19: 1,1násobný nárůst v C_{max} a 1,6násobný nárůst v $AUC_{0-\infty}$ omeprazolu
- CYP3A4: 1,2násobný nárůst v C_{max} a 1,5násobný nárůst v $AUC_{0-\infty}$ midazolamu
- CYP2C9: žádný vliv na expozici losartanu

Při užívání léčivých přípravků, které jsou substráty CYP1A2 nebo CYP2D6, během léčby přípravkem Givlaari se doporučuje opatrnost, protože tento léčivý přípravek může zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutický účinek, nebo změnit profil jejich nežádoucích účinků. Zvažte snížení dávky substrátu CYP1A2 nebo CYP2D6 v souladu se schváleným označením na obalu přípravku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání givosiranu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při výskytu mateřské toxicity (viz bod 5.3). Použití tohoto léčivého přípravku během těhotenství by mělo být zvaženo s ohledem na očekávaný zdravotní přínos pro ženu a potenciální rizika pro plod.

Kojení

Není známo, zda se givosiran vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojenečnou novorozence/děti nelze vyloučit. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování givosiranu do mléka (viz bod 5.3). Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Givlaari.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající vlivu givosiranu na fertilitu u lidí. Ve studiích na zvířatech nebyl zjištěn žádný vliv na samčí a samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Givlaari nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených givosiranem jsou různé typy reakcí v místě aplikace injekce (36 %), nauzea (32,4 %) a únava (22,5 %). Nežádoucími účinky, které vedly k vysazení léčby, byly zvýšené hodnoty aminotransferáz (0,9 %) a anafylaktická reakce (0,9 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle preferovaných termínů klasifikace MedDRA pro jednotlivé třídy orgánových systémů (SOC) a podle frekvence. V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny podle následujících kategorií:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Méně časté
	Hypersenzitivita	Časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Velmi časté
	Pankreatitida	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hladiny aminotransferáz	Velmi časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka ^a	Velmi časté
Poruchy ledvin a močových cest	Snížená glomerulární filtrace ^b	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Různé typy reakcí v místě aplikace injekce	Velmi časté
	Únava	Velmi časté
Vyšetření	Zvýšený homocystein v krvi ^c	Časté

^a Zahrnuje pruritus, ekzém, erytém, vyrážku, svědící vyrážku a kopřivku.

^b Zahrnuje zvýšený kreatinin v krvi, sníženou glomerulární filtraci, chronické onemocnění ledvin (snížený eGFR) a renální poškození.

^c Zahrnuje abnormální homocystein v krvi, hyperhomocysteinemii, zvýšený homocystein v krvi.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Funkční jaterní testy

V placebem kontrolované studii mělo 7 (14,6 %) pacientů léčených givosiranem a jeden (2,2 %) pacient léčený placebem zvýšenou hodnotu alaninaminotransferázy (ALT) na více než 3krát ULN. U 5 pacientů léčených givosiranem se zvýšení hladiny aminotransferázy ustálilo při pokračujícím dávkování 2,5 mg/kg. Podle protokolu byla u jednoho pacienta (s porphyria variegata) s ALT více než 8krát ULN ukončena léčba a u jednoho pacienta s ALT více než 5krát ULN byla léčba přerušena a obnovena s dávkováním 1,25 mg/kg. Zvýšení ALT u obou pacientů ustoupilo.

Reakce v místě vpichu injekce

V placebem kontrolovaných a otevřených klinických studiích byly různé typy reakcí v místě vpichu injekce hlášeny u 36 % pacientů a obvykle byly mírné nebo středně závažné, většinou přechodné a vymizely bez léčby. Mezi nejčastěji hlášené příznaky patřil erytém, bolest a pruritus. Různé typy reakcí v místě vpichu injekce se vyskytly u 7,8 % aplikovaných injekcí a nevedly k ukončení léčby. U tří pacientů (2,7 %) došlo při podání následné dávky k jednorázové, přechodné, recall reakci s erytémem v místě vpichu předchozí injekce.

Imunogenita

V placebem kontrolovaných a otevřených klinických studiích došlo u 1 ze 111 pacientů s AHP (0,9 %) ke vzniku protilátek proti léku (ADA) v průběhu léčby givosiranem. Titry ADA byly nízké a přechodné bez důkazu vlivu na klinickou účinnost, bezpečnost a farmakokinetický či farmakodynamický profil léčivého přípravku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování. V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient sledován na přítomnost jakýchkoli známek nebo příznaků nežádoucích účinků a aby byla zahájena odpovídající symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX16

Mechanismus účinku

Givosiran je dvouvláknová kyselina ribonukleová uplatňující se při RNA interferenci (siRNA), která způsobuje degradaci syntázy delta-aminolevulové kyseliny 1 (*ALAS1*) mediátorové kyseliny ribonukleové (mRNA) v hepatocytech prostřednictvím interference RNA, což vede ke snížení indukované jaterní mRNA *ALAS1* směrem k normálu. To vede ke snížení hladiny cirkulujících neurotoxických meziproduktů kyseliny aminolevulové (ALA) a porfobilinogenu (PBG), klíčových příčinných faktorů záchvatů a dalších projevů onemocnění AHP.

Farmakodynamické účinky

V placebem kontrolované studii u pacientů s AHP, kterým byl podáván givosiran v dávce 2,5 mg/kg jednou měsíčně (ENVISION), byla 14 dní po první dávce pozorována střední hodnota snížení hladiny ALA v moči o 83,7 % a hladiny PBG v moči o 75,1 % oproti výchozí hodnotě. Maximálního snížení hladin ALA a PBG bylo dosaženo kolem 3. měsíce se střední hodnotou snížení oproti výchozí hodnotě o 93,8 % pro ALA a 94,5 % pro PBG a bylo udržováno opakovaným dávkováním jednou měsíčně.

Pozorované údaje a modelování prokázalo, že dávkování 2,5 mg/kg givosiranu jednou měsíčně vedlo k výraznějšímu snížení a nižšímu kolísání hladiny ALA ve srovnání s dávkami nižšími než 2,5 mg/kg nebo dávkováním jednou za 3 měsíce.

Klinická účinnost

Účinnost givosiranu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované mezinárodní studii (ENVISION).

ENVISION

Celkový počet 94 pacientů s AHP (89 pacientů s akutní intermitentní porfyrií (AIP), 2 pacienti s porphyria variegata (PV), 1 pacient s hereditární koproporfyrií (HKP) a 2 pacienti bez identifikované mutace genu zodpovědného za porfyrii) byli randomizováni v poměru 1 : 1, aby jim byla jednou měsíčně podána injekce givosiranu v dávce 2,5 mg/kg nebo injekce placeba během 6měsíčního dvojité zaslepeného období. Mezi pacienty randomizované do skupiny s givosiranem patřilo 46 pacientů s AIP, 1 pacient s PV a 1 pacient s HKP. Kritéria pro zařazení do této studie zahrnovala minimálně 2 záchvaty porfyrie vyžadující hospitalizaci, urgentní návštěvu zdravotnického zařízení nebo intravenózní (IV) podání heminu v domácím prostředí 6 měsíců před vstupem do studie. Použití heminu během studie bylo povoleno k léčbě akutních záchvatů porfyrie. Střední věk pacientů ve studii ENVISION byl 37,5 let (rozmezí 19 až 65 let); 89,4 % pacientů bylo ženského pohlaví a 77,7 %

pacientů bylo bílé rasy. Léčebná ramena byla vyvážená s ohledem na roční výskyt záchvatů porfyrie (celková výchozí střední hodnota byla 8 za rok), předchozí profylaxi heminem, použití opioidních léčivých přípravků a míru chronických příznaků v době mezi záchvaty hlášených pacienty.

Hlavním ukazatelem účinnosti byl roční výskyt záchvatů (RVZ) jako složeného ukazatele záchvatů porfyrie během 6měsíčního dvojitě zaslepeného období, jež se skládal ze tří složek: záchvaty vyžadující hospitalizaci, urgentní návštěvu zdravotnického zařízení nebo intravenózní podání heminu v domácím prostředí. Tento složený ukazatel účinnosti byl hodnocen jako primární cílový parametr u pacientů s AIP a jako sekundární cílový parametr v celkové populaci pacientů s AHP. Léčba tímto léčivým přípravkem vedla k významnému snížení RVZ jako složeného ukazatele záchvatů porfyrie ve srovnání s placebem, a to v případě pacientů s AIP o 74 % (tabulka 2). Srovnatelné výsledky byly pozorovány u pacientů s AHP se snížením o 73 %. Konzistentní výsledky byly pozorovány pro každou ze 3 složek složeného cílového ukazatele záchvatů porfyrie.

Výsledky pozorované během 6 měsíců setrvaly až do 12. měsíce, a to se střední hodnotou RVZ (Q1; Q3) 0,0 (0,0; 3,5) pozorovanou u pacientů, u kterých se pokračovalo v podávání léčivého přípravku v průběhu otevřené prodloužené fáze.

Givosiran snížil výskyt záchvatů porfyrie ve srovnání s placebem u pacientů s AHP ve všech předem specifikovaných podskupinách, a to s ohledem na věk, pohlaví, rasu, region, hodnotu výchozího indexu tělesné hmotnosti (BMI; body mass index), předchozí použití profylaxe heminem, výskyt záchvatu v anamnéze, dřívější chronické užívání opioidů v době bez přítomnosti záchvatů a předchozí přítomnost chronických příznaků v době bez přítomnosti záchvatů.

U pacientů s AIP byly zkoumány i další cílové parametry klinické účinnosti, jež shrnuje tabulka 2.

Tabulka 2: Výsledky klinické účinnosti u pacient s AIP během 6měsíční dvojité zaslepené fáze studie ENVISION

Cílový parametr	Placebo (N = 43)	Givosiran (N = 46)
Roční výskyt záchvatů jako složeného ukazatele záchvatů porfyrie^a		
Střední hodnota RVZ (95% CI) ^b	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
Poměr výskytu (95% CI) ^b (givosiran/placebo)	0,26 (0,16; 0,41)	
P-hodnota ^b	< 0,001	
Střední hodnota RVZ, (Q1; Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Počet pacientů s 0 záchvaty (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Počet dnů použití heminu za rok		
Střední hodnota (95% CI) ^b	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Poměr (95% CI) ^b (givosiran/placebo)	0,23 (0,11; 0,45)	
P-hodnota ^b	< 0,001	
Skóre nejhorší bolesti za den^c		
Výchozí hodnota, střední hodnota (Q1; Q3)	3,3 (1,9; 5,6)	2,2 (1,2; 4,5)
Střední hodnota rozdílu mezi léčbou (95%) (givosiran–placebo)	–10,1 (–22,8; 0,9)	
P-hodnota	< 0,05	
PCS na základě skóre SF-12^d		
Výchozí hodnota, střední hodnota (SD)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Změna oproti výchozí hodnotě v 6. měsíci, střední hodnota LS (95% CI)	1,4 (–1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
Střední hodnota rozdílu mezi LS (95% CI) (givosiran–placebo)	3,9 (0,6; 7,3)	
Nominální p-hodnota	< 0,05	

RVZ – roční výskyt záchvatů; AIP – akutní intermitentní porfyrie; CI – interval spolehlivosti; Q1 – kvartil 1; Q3 – kvartil 3; LS – metoda nejmenších čtverců (tzv. Least Square); PCS – skóre souhrnu tělesných komponent (tzv. Physical Component Summary); SF-12 – stručný dotazník týkající se zdravotního stavu s 12 otázkami

^a Složený ukazatel záchvatů porfyrie zahrnuje tři složky: záchvaty vyžadující hospitalizaci, urgentní návštěvu zdravotnického zařízení nebo IV podání heminu v domácím prostředí.

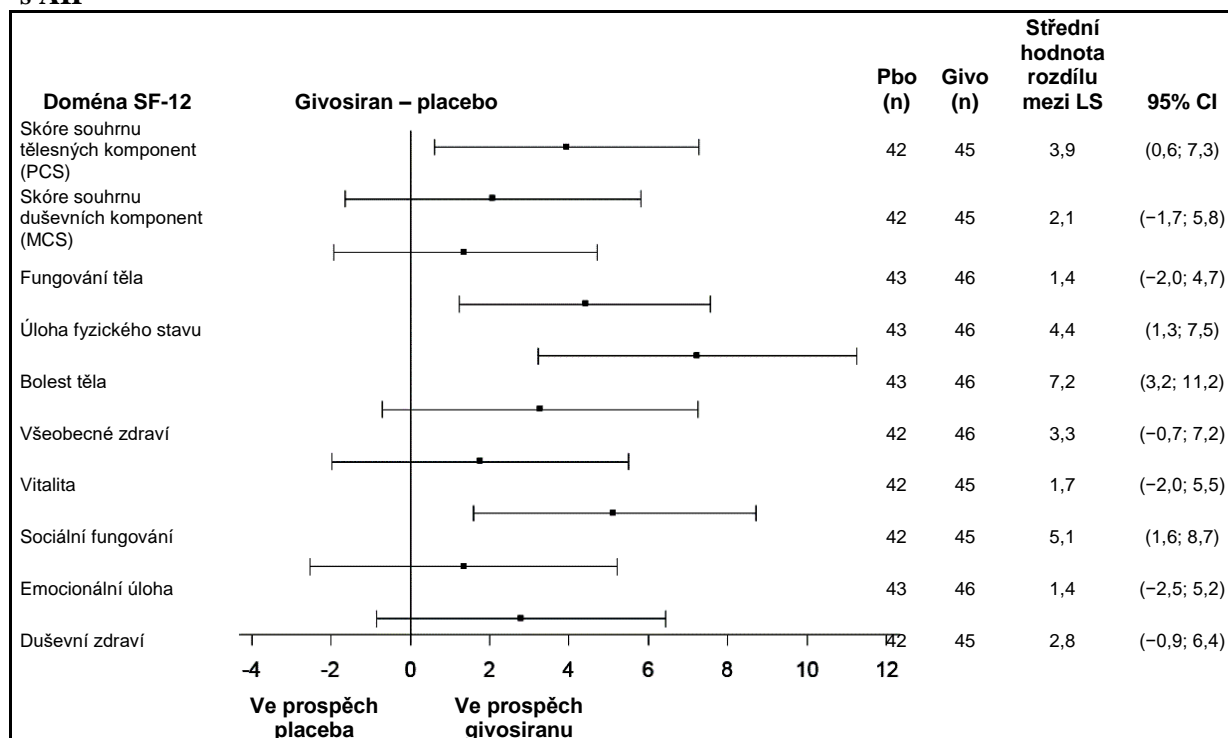
^b Na základě negativního binomického regresního modelu. Poměr výskytu < 1 představuje příznivý výsledek pro givosiran.

^c Pacienti prováděli každodenní sebehodnocení své nejhorší bolesti dle číselné hodnotící škály od 0 do 10 (NRS; numeric rating scale). Nižší skóre značí méně příznaků. Střední hodnoty rozdílu mezi léčbou a CI byly odhadnuty pomocí Hodges-Lehmannovy metody; *p*-hodnota byla založena na základě testu pro dva nezávislé výběry, tzv. Wilcoxon rank sum test, který byl proveden post-hoc poté, co údaje prokázaly významnou odchylku od běžné distribuce.

^d Vyšší skóre značí zlepšení kvality života související se zdravím; analyzováno pomocí analýzy opakovaných měření modelováním smíšených efektů (MMRM). Statistická významnost cílového parametru nebyla formálně testována; nahlášena byla nominální *p*-hodnota.

Kromě výraznějšího zlepšení oproti výchozí hodnotě v rámci skóre PCS SF-12 v 6. měsíci ve srovnání s pacienty léčenými placebem dále existuje konzistentní důkaz o účinku upřednostňující tento léčivý přípravek v případech bolesti těla a v oblastech, kde hraje roli fyzický stav a sociální fungování pacienta, avšak nikoli v kontextu všeobecného zdraví, fungování těla a v oblastech, kde jsou důležité emoce, vitalita a duševní zdraví (Obrázek 1).

Obrázek 1: Změna oproti výchozí hodnotě v 6. měsíci v rámci skóre domény SF-12 u pacientů s AIP



AIP – akutní intermitentní porfyrie; CI – interval spolehlivosti; Givo, givosiran; Pbo, placebo; LS – metoda nejmenších čtverců (tzv. Least Square); MCS – skóre souhrnu duševních komponent (tzv. Mental Component Summary); PCS – skóre souhrnu tělesných komponent (tzv. Physical Component Summary); SF-12 – stručný dotazník týkající se zdravotního stavu s 12 otázkami verze 2.

V rámci globálního posouzení pacientů (Patient Global Impression of Change; PGIC) větší podíl pacientů s AIP léčených givosiranem (61,1 %) oproti těm léčeným placebem (20 %) od začátku studie hodnotilo svůj celkový stav jako „velmi zlepšený“ nebo „mnohem lepší“.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tímto léčivým přípravkem u všech podskupin pediatrické populace léčené s AHP (informace o použití u dětí viz body 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání se givosiran rychle absorbuje s dobou do dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) 0,5 až 2 hodiny. Při dávce 2,5 mg/kg podané jednou měsíčně bylo do 24 hodin od podání dosaženo hodnoty plazmatické koncentrace givosiranu (C_{max}) v ustáleném stavu 321 ± 163 ng/ml a plochy pod křivkou (AUC_{24}) v ustáleném stavu $4\,130 \pm 1\,780$ ng h/ml, s odpovídajícími hodnotami pro aktivní metabolit $123 \pm 79,0$ ng/ml a $1\,930 \pm 1\,210$ ng h/ml.

Distribuce

Givosiran se více než z 90 % váže na plazmatické proteiny v rozmezí koncentrací pozorovaných u lidí při dávce 2,5 mg/kg podané jednou měsíčně. Odhad populace pro zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu (V_d/F) pro givosiran a jeho aktivní metabolit byl 10,4 l. Givosiran a jeho aktivní metabolit se po subkutánním podání distribuují primárně do jater.

Biotransformace

Givosiran je metabolizován nukleázami na oligonukleotidy kratších délek. Aktivní metabolit AS (N-1) 3' givosiran (se stejnou účinností jako givosiran) byl hlavním metabolitem v plazmě s expozicí 45 % (AUC_{0-24}) vztaženou ke givosiranu v dávce 2,5 mg/kg podané jednou měsíčně. Studie *in vitro* ukazují, že givosiran nepodléhá metabolismu pomocí enzymů CYP450.

Eliminace

Givosiran a jeho aktivní metabolit jsou z plazmy vylučovány především metabolismem s odhadovaným terminálním poločasem přibližně 5 hodin. Odhad populace pro zjevnou plazmatickou clearance byl 36,6 l/h pro givosiran a 23,4 l/h pro AS (N-1) 3' givosiran. Po subkutánním podání bylo za 24 hodin až 14 % podaného givosiranu přítomno v moči ve formě samotného givosiranu a až 13 % bylo ve formě jeho aktivního metabolitu. Renální clearance se pohybovala v rozmezí od 1,22 do 9,19 l/h pro givosiran a 1,40 až 12,34 l/h pro jeho aktivní metabolit.

Linearita/nelinearita

Givosiran a jeho aktivní metabolit vykazovaly lineární farmakokinetiku v plazmě v rozmezí dávek 0,35 až 2,5 mg/kg. Při dávkách vyšších než 2,5 mg/kg se expozice v plazmě zvýšila mírně více, než je úměrné dávce. Givosiran vykazoval časově nezávislou farmakokinetiku u chronického dávkování při doporučeném dávkovacím režimu 2,5 mg/kg jednou měsíčně. Opakované podávání jednou měsíčně nevedlo ke kumulaci givosiranu nebo jeho aktivního metabolitu v plazmě.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Plazmatické koncentrace givosiranu neodrážejí rozsah ani trvání farmakodynamického účinku. Jelikož léčba givosiranem je cílená na játra, koncentrace v plazmě vzhledem k absorpci v játrech rychle klesají. V játrech givosiran vykazuje dlouhý poločas, což vede k prodlouženému trvání farmakodynamického účinku, který setrvává po dobu měsíčního dávkovacího intervalu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Žádné studie nebyly provedeny u pacientů ve věku > 65 let. Ve farmakokinetice givosiranu nebyl věk významnou kovariátou.

Pohlaví a rasa

V klinických studiích nebyl pozorován žádný rozdíl ve farmakokinetice nebo farmakodynamice givosiranu na základě pohlaví nebo rasy.

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin $\leq 1 \times$ ULN a AST $> 1 \times$ ULN nebo bilirubin $> 1 \times$ ULN až $1,5 \times$ ULN) měli srovnatelnou plazmatickou expozici givosiranu a jeho aktivnímu metabolitu a obdobnou farmakodynamiku (procentuální snížení hladiny ALA a PBG v moči) jako pacienti s normální funkcí jater. Žádné studie nebyly provedeny u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4).

Renální poškození

Dospělí pacienti s lehkým renálním poškozením (eGFR ≥ 60 až < 90 ml/min/1,73 m²), středně těžkým renálním poškozením (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min/1,73 m²) nebo těžkým renálním poškozením (eGFR ≥ 15 až < 30 ml/min/1,73 m²) měli srovnatelnou plazmatickou expozici givosiranu a jeho aktivnímu metabolitu a obdobnou farmakodynamiku (procentuální snížení hladiny ALA a PBG v moči) jako pacienti s normální funkcí ledvin (eGFR \geq až 90 ml/min/1,73 m²). Žádné studie nebyly provedeny u pacientů s konečným stadiem renálního onemocnění nebo u pacientů na dialýze (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

Dostupné údaje naznačují, že ve farmakokinetice givosiranu byla významnou kovariátou hmotnost, nikoli věk. Při dávce 2,5 mg/kg se očekává podobná expozice u dospívajících ve věku od 12 let jako u dospělých se stejnou tělesnou hmotností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích toxicity po opakovaném podání u potkanů a opic byli potkani identifikováni jako nejcitlivější druh na účinky související s givosiranem, přičemž játra byla identifikována jako primární cílový orgán toxicity u potkanů i opic. S chronickým týdenním podáváním givosiranu potkanům v dávkách, které dosáhly 3,5násobku expozice, a opicím v dávkách, které dosáhly 26,3násobku expozice, nebyla ve srovnání s expozicemi dosaženými u pacientů, kterým byla podávána maximální doporučená dávka pro člověka, dána do souvislosti žádná nežádoucí zjištění.

Genotoxicita/karcinogenita

Givosiran nevykazoval genotoxický potenciál v prostředí *in vitro* ani *in vivo*.

Studie karcinogenity byly prováděny na myších Tg-rasH2 a na potkanech Sprague Dawley. Hodnocení givosiranu ve 26 týdnů trvající studii karcinogenity na myších Tg-rasH2 při dávkách do 1 500 mg/kg/měsíc neprokázalo žádné známky karcinogenity. Dvouletá studie karcinogenity na potkanech prokázala neoplastické účinky omezené na zvýšenou incidenci hepatocelulárních adenomů u samic při dávkách 100 mg/kg/měsíc (42násobek velikosti plazmatické expozice dosažené při maximální doporučené dávce u člověka (MRHD) podle AUC). Kromě toho byly pozorovány proliferativní preneoplastické léze v játrech u samic při dávkách 50 mg/kg/měsíc (15násobek velikosti plazmatické expozice dosažené při MRHD podle AUC). Význam těchto nálezů pro zamýšlenou cílovou populaci není znám.

Reprodukční toxicita

Během organogeneze byly provedeny embryofetální vývojové studie na potkanech a králících. Givosiran vykazoval výraznou mateřskou toxicitu u králíků (včetně průměrného úbytku tělesné hmotnosti matky) a měl za následek zvýšenou ztrátu po implantaci v důsledku zvýšených časných resorpcí a nízkého výskytu změn skeletu. Tato zjištění jsou považována za nepřímý účinek, a to sekundární důsledek mateřské toxicity. U potkanů, kterým byla podávána toxická dávka pro matku odpovídající přibližně 9násobku normalizované maximální doporučené dávky pro člověka, nebyl pozorován žádný nepříznivý vliv na vývoj.

Ve studii postnatálního vývoje na potkanech nebyl zjištěn žádný vliv na růst a vývoj potomstva.

Při podávání givosiranu nebyl pozorován žádný nepříznivý vliv na plodnost samic a samic potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina fosforečná (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření injekční lahvičky je třeba léčivý přípravek použít okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička s pryžovou zátkou potaženou fluorpolymerem a hliníkovým odtrhávacím (flip-off) těsnicím uzávěrem. Injekční lahvička obsahuje 1 ml injekčního roztoku.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1428/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. března 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Givlaari 189 mg/ml injekční roztok
givosiranum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje givosiranum natricum, což odpovídá givosiranum 189 mg v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:
Hydroxid sodný
Kyselina fosforečná
Voda pro injekci
Další informace naleznete v příbalové informaci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
189 mg/1 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.
Pouze pro jedno použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1428/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Givlaari

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Givlaari 189 mg/ml injekční roztok
givosiranum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

189 mg/1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Givlaari 189 mg/ml injekční roztok givosiranum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Givlaari a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Givlaari podán
3. Jak se přípravek Givlaari podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Givlaari uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Givlaari a k čemu se používá

Co je přípravek Givlaari

Přípravek Givlaari obsahuje léčivou látku givosiran.

K čemu se přípravek Givlaari používá

Přípravek Givlaari se používá k léčbě akutní jaterní porfyrie u dospělých a dospívajících od 12 let.

Co je akutní jaterní porfyrie

Akutní jaterní porfyrie je vzácné onemocnění s rodinným (vrozeným) výskytem. Způsobuje ji poškození v jedné z bílkovin, které vytváří molekulu zvanou „hem“ v játrech. Kvůli problému s bílkovinou potřebnou k vytvoření molekuly hem se začnou v těle hromadit látky, které molekulu hem spoluvytvářejí, a to kyselina aminolevulová (ALA) a porfobilinogen (PBG). Velké množství ALA a PBG může poškodit nervy a způsobit závažné záchvaty bolesti, pocit na zvracení, slabost svalů a změny v oblasti duševních funkcí. U některých osob s akutní jaterní porfyrií se příznaky, jako například bolest a pocit na zvracení, mohou vyskytovat i mezi jednotlivými záchvaty. Mezi dlouhodobé komplikace u osob s akutní jaterní porfyrií patří vysoký krevní tlak, chronické onemocnění ledvin a onemocnění jater.

Jak přípravek Givlaari funguje

Tento lék působí tak, že snižuje množství enzymu, označovaného jako ALAS1, který kontroluje, kolik ALA a PBG se tvoří v játrech. Díky snížení množství enzymu ALAS1 vytváří játra méně ALA a PBG. To může napomoci zmírnit následky tohoto onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Givlaari podán

Přípravek Givlaari Vám nesmí být podán

- jestliže jste někdy měl(a) těžkou alergickou reakci na givosiran nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím tohoto přípravku se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Těžká alergická reakce

- Ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví jakékoli známky těžké alergické reakce. Tyto známky jsou uvedeny v bodě 4 „Závažné nežádoucí účinky“.
- Pokud máte těžkou alergickou reakci, lékař nebo zdravotní sestra Vám okamžitě přestane tento lék podávat a možná budete muset užít jiné léky ke zvládnutí příznaků alergické reakce.

Potíže týkající se jater

Používání tohoto přípravku může mít vliv na Vaše játra. Před začátkem léčby přípravkem Givlaari a poté pravidelně v průběhu léčby Vám budou provedeny krevní testy, pomocí kterých se kontroluje funkce jater. Pokud tyto testy prokážou neobvyklé výsledky, Váš lékař nebo zdravotní sestra rozhodne, zda léčbu přerušit nebo trvale ukončit. U některých pacientů léčených tímto přípravkem byly pozorovány neobvyklé výsledky testů, především mezi 3. a 5. měsícem po zahájení léčby.

Potíže týkající se ledvin

Používání tohoto přípravku může mít vliv na Vaše ledviny, zvláště pokud Vám již byly diagnostikovány potíže s ledvinami. Lékař bude kontrolovat, jak Vaše ledviny fungují v průběhu léčby tímto lékem, zejména pokud již máte s ledvinami problémy.

Vyšetření hladin homocysteinu

Při podávání tohoto přípravku může být vyšetřením krve prokázáno zvýšení homocysteinu, což je druh aminokyseliny, v porovnání s hladinami homocysteinu před zahájením léčby. Lékař Vám bude vyšetřovat hladinu homocysteinu v krvi před léčbou a v průběhu léčby. Pokud budou hladiny homocysteinu zvýšené, lékař Vám může podat léčbu ke snížení homocysteinu.

Děti

Tento přípravek nemá být podáván dětem do 12 let, protože s používáním přípravku v této věkové skupině nejsou žádné zkušenosti.

Další léčivé přípravky a přípravek Givlaari

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Při užívání některých léků může tento přípravek prodloužit nebo zvýšit jejich účinek nebo změnit jejich nežádoucí účinky.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.

Kojení

Studie na zvířatech naznačují, že tento přípravek může přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro Vaše dítě a prospěšnosti léčby pro Vás Vám lékař pomůže rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Givlaari.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by tento přípravek měl jakýkoliv vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Givlaari obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Givlaari podává

Jaké množství přípravku Givlaari se podává

Váš lékař stanoví, kolik léku Vám má být podáno. Toto množství bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti.

- Doporučená dávka je 2,5 miligramů na každý kilogram Vaší hmotnosti.
- Lék Vám bude podáván jednou za měsíc (každé 4 týdny).
- Pokud krevní testy prokážou problémy s játry, Váš lékař může přerušit léčbu přípravkem Givlaari, nebo ji zcela ukončit. Váš lékař může zvážit obnovení léčby s nižší dávkou.

Jak se přípravek Givlaari podává

Tento přípravek Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra jednou měsíčně. Přípravek se podává injekcí pod kůži (podkožně) do břišní oblasti (do břicha), nebo v některých případech do horní části paže nebo do stehna. Místo vpichu injekce se bude střídát. Pokud je dávka větší než 1 ml, bude potřeba použít více než jednu injekční lahvičku a může být podána více než jedna podkožní injekce.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Givlaari, než je vhodné

V nepravděpodobném případě, kdy by Vám lékař nebo zdravotní sestra podali příliš mnoho léku (předávkování), vyšetří Vás z hlediska nežádoucích účinků.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Givlaari

Pokud jste se nedostavil(a) k podání injekce, co nejdříve se obraťte na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Těžká alergická reakce (méně časté: může postihnout až 1 ze 100 lidí)

Pokud zaznamenáte jakoukoli z následujících známek těžké alergické reakce (anafylaktická reakce), ihned se obraťte na svého lékaře nebo zdravotní sestru. Podávání injekce bude třeba přerušit a je možné, že Vám bude potřeba podat jiné léky k léčbě této reakce:

- otok – především úst, jazyka nebo hrdla, což ztěžuje polykání nebo dýchání,
- potíže s dýcháním nebo sípání,
- pocit závratě nebo mdloby,
- vyrážka, kopřivka,
- svědění.

Jiné nežádoucí účinky

Sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Zarudnutí, bolest, svědění nebo otok v místě vpichu injekce (reakce v místě vpichu)
- Kožní vyrážky včetně červené, svědivé nebo suché kůže, ekzému nebo kopřivky
- Pocit únavy
- Krevní testy prokazující zvýšené aminotransferázy, což jsou jaterní enzymy (příznak možného zánětu jater)
- Krevní testy prokazující zvýšení kreatininu, látky, kterou z těla odbourávají ledviny, nebo snížení rychlosti glomerulární filtrace (příznak možných problémů s ledvinami)

Časté: mohou postihnout až 1 ze 10 lidí

- Typ alergické reakce (přecitlivělost) – s příznaky, jako je kopřivka, vyrážka, otok očí, úst či obličeje, potíže s dýcháním, svědění
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Zvýšení homocysteinu (druhu aminokyseliny) při vyšetření krve

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Givlaari uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek je určen pouze k jednomu použití. Po otevření přípravku jej ihned použijte.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Lékař nebo zdravotní sestra zlikvidují veškeré přípravky, které se již nebudou používat. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Givlaari obsahuje

- Léčivou látkou je givosiranum.
- Jeden ml obsahuje givosiranum natricum, což odpovídá givosiranum 189 mg.
- Dalšími složkami jsou hydroxid sodný, kyselina fosforečná a voda pro injekci.

Jak přípravek Givlaari vypadá a co obsahuje toto balení

Tento přípravek je čirý, bezbarvý až žlutý injekční roztok.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku s 1 ml injekčního roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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@genesisspharmagroup.com

Malta

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

Česká republika

Alnylam Czech s.r.o.
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)
medinfo@alnylam.com

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 08002820025 (+31 203697861)
medinfo@alnylam.com

Danmark

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

Norge

Alnylam Sweden AB
Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)
medinfo@alnylam.com

Deutschland

Alnylam Germany GmbH
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)
medinfo@alnylam.com

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití

Pouze k subkutánnímu podání.

- Přípravte si pomůcky, které nejsou součástí balení a které jsou potřebné pro aplikaci léku. Mezi ně patří sterilní injekční stříkačka (1 ml nebo 3 ml), jehla o rozměru 21 gauge (G) nebo větší, jehla o rozměru 25 G nebo 27 G a nádoba na ostré předměty.
- Vypočítejte požadovaný objem přípravku Givlaari na základě doporučené dávky založené na tělesné hmotnosti. Pokud je dávka větší než 1 ml, bude potřeba použít více než jednu injekční

lahvičku a může být podána více než jedna subkutánní injekce. Maximální přijatelný objem jedné injekce, která má být podána, je 1,5 ml.

- Chcete-li natáhnout přípravek Givlaari do injekční stříkačky, přidržte injekční lahvičku ve svislé nebo mírně nakloněné poloze a zajistěte, aby plochý okraj jehly směřoval dolů.
- Natáhněte indikovaný objem injekce pomocí jehly o rozměru 21 G nebo větší.
- Dávky vyžadující objem větší než 1,5 ml rovnoměrně rozdělte do více injekčních stříkaček tak, aby každá injekce obsahovala přibližně stejný objem.
- Injekční stříkačku držte tak, aby jehla směřovala nahoru, a prstem na injekční stříkačku poklepejte, aby bubliny vystoupaly nahoru. Jakmile jsou bubliny nahoře, jemně zatlačte na píst a vytlačte je z injekční stříkačky ven. Zkontrolujte, zda je v injekční stříkačce stále přítomno správné množství léku.
- Jakmile je dávka připravena v injekční stříkačce určené k jejímu podání, jehlu o rozměru 21 G nebo větší vyměňte buď za jehlu o rozměru 25 G, nebo o rozměru 27 G.
- Poznámka: Nevtačujte lék do jehly o rozměru 25 G nebo 27 G.
- Injekci lze aplikovat do břicha nebo v případě potřeby do zadní nebo boční části paže nebo do stehen. Místa vpichu je třeba střídat. Neaplikujte injekci do zjizvené tkáně nebo oblastí, které jsou zarudlé, zanícené nebo zduřelé.
- Poznámka: Při aplikaci subkutánních injekcí do břicha vynechejte kruhovou oblast kolem pupku o průměru 5,0 cm.
- Očistěte místo, do kterého plánujete aplikovat injekci, alkoholovým tamponem a vyčkejte, dokud toto místo zcela neoschne.
- Ujistěte se, že provádíte správnou techniku injekční aplikace. Neaplikujte injekci do žíly nebo svalů.
- Stiskněte a zvedněte kůži v místě vybraném pro vpich injekce. Vpíchněte jehlu pod pravým úhlem (90 stupňů), aby byla injekce aplikována těsně pod kůži. U pacientů s malou vrstvou podkožní tkáně (nebo pokud je velikost jehly delší než 2,5 cm) je třeba jehlu zavést pod úhlem 45 stupňů.
- Při propíchnutí pokožky netlačte na píst. Jakmile je jehla zasunuta do kůže, uvolněte sevřenou kůži a pomalu a rovnoměrně aplikujte dávku. Po podání léku napočítejte alespoň do 5 sekund a až poté vytáhněte jehlu z kůže. Podle potřeby lehce přitlačte gázu nebo bavlněný tampon na místo vpichu. Nenasazujte kryt jehly nazpět.
- Poznámka: Po zavedení jehly neaspirujte, abyste předešli poškození tkáně, tvorbě hematomu a pohmoždění.
- Pokud je pro jednu dávku přípravku Givlaari potřeba více než jedna injekce, mělo by se další místo vpichu nacházet nejméně 2 cm od předchozích míst aplikace injekce.
- Injekční lahvičku použijte pouze jednou. Po injekčním podání dávky zlikvidujte jakýkoli nepoužitý lék přítomný v injekční lahvičce podle místních předpisů.
- Injekční stříkačky, přenosové jehly a injekční jehly použijte pouze jednou. Jakékoli použité injekční stříkačky a jehly zlikvidujte v souladu s místními požadavky.