

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Givlaari 189 mg/ml ενέσιμο διάλυμα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει νατριούχο givosiran ισοδύναμο με 189 mg givosiran.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 189 mg givosiran.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα (pH περίπου 7,0, οσμωμοριακότητα: 275–295 mOsm/kg).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Givlaari ενδείκνυται για τη θεραπεία της οξείας ηπατικής πορφυρίας (AHP) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας που διαθέτει εμπειρία στη διαχείριση της πορφυρίας.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Givlaari είναι 2,5 mg/kg μία φορά τον μήνα, χορηγούμενη μέσω υποδόριας ένεσης. Η χορήγηση της δόσης πραγματοποιείται με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος.

Η ποσότητα (σε mg) και ο όγκος (σε ml) της δόσης του ασθενούς θα πρέπει να υπολογίζονται ως εξής:

Σωματικό βάρος ασθενούς (kg) × δόση (2,5 mg/kg) = συνολική ποσότητα (mg) του φαρμακευτικού προϊόντος που πρέπει να χορηγηθεί.

Συνολική ποσότητα (mg) διηρημένη ανά συγκέντρωση φιαλιδίου (189 mg/ml) = συνολικός όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος (ml) που πρέπει να ενεθεί.

### *Παράλειψη δόσης*

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η θεραπεία θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν. Μετά τη χορήγηση της δόσης που παραλείφθηκε, θα πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση του φαρμάκου σε μηνιαία διαστήματα.

### *Τροποποίηση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών*

Σε ασθενείς με κλινικά σχετικές αυξήσεις τρανσαμινασών, στους οποίους διακόπτεται η χορήγηση και παρατηρείται επακόλουθη βελτίωση των επιπέδων τρανσαμινασών, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης της δόσης των 1,25 mg/kg μία φορά τον μήνα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη  $\leq 1 \times$  το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ΑΦΟ) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)  $>1 \times$  ΑΦΟ ή χολερυθρίνη  $>1 \times$  ΑΦΟ έως  $1,5 \times$  ΑΦΟ). Το Givlaari δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR]  $\geq 15$  έως  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Το Givlaari δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 12$  έως  $<18$  ετών (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Givlaari σε παιδιά ηλικίας  $<12$  ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Μόνο για υποδόρια χρήση.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν παρέχεται ως διάλυμα έτοιμο προς χρήση σε φιαλίδιο μίας χρήσης.

- Ο απαιτούμενος όγκος του Givlaari πρέπει να υπολογίζεται βάσει της συνιστώμενης δόσης ανάλογα με το βάρος.
- Ο μέγιστος αποδεκτός όγκος μιας εφάπαξ ένεσης είναι 1,5 ml. Αν η δόση είναι μεγαλύτερη από 1 ml, θα χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια.
- Στις δόσεις όπου απαιτούνται περισσότερα από 1,5 ml θα πρέπει να χορηγούνται ως πολλές ενέσεις (η συνολική μηνιαία δόση διηρημένη ισομερώς μεταξύ των συρίγγων, με κάθε ένεση να περιέχει περίπου τον ίδιο όγκο) για να ελαχιστοποιηθεί μια πιθανή ενόχληση στο σημείο της ένεσης λόγω του όγκου της ένεσης.
- Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να ενίεται υποδόρια στην κοιλιακή χώρα. Εναλλακτικά σημεία ένεσης είναι μεταξύ άλλων ο μηρός ή το άνω μέρος του βραχίονα.
- Για τις επακόλουθες ενέσεις ή δόσεις, συνιστάται η εναλλαγή αυτών των σημείων ένεσης.
- Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε ουλώδη ιστό ή σε ερυθρές, φλεγμαίνουσες ή οιδηματώδεις περιοχές.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Έντονη υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλαξία) στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Ασθενείς με υποτύπους της AHP εκτός της οξείας διαλείπουσας πορφυρίας (AIP)

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε ασθενείς με υποτύπους της AHP εκτός της AIP [κληρονομική κοπροπορφυρία (HCP), παραλλάσσοσα πορφυρία (VP) και πορφυρία λόγω ανεπάρκειας της αφυδατάσης του δ-αμινολεβουλικού οξέος (ALA) (ADP)] είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση του ατομικού λόγου οφέλους-κινδύνου σε αυτούς τους σπάνιους υποτύπους της AHP.

##### Αναφυλακτική αντίδραση

Σε κλινικές μελέτες, εκδηλώθηκε αναφυλαξία σε έναν ασθενή ο οποίος είχε ιστορικό αλλεργικού άσθματος και ατοπίας (βλ. παράγραφο 4.8). Τα σημεία και συμπτώματα της αναφυλαξίας θα πρέπει να παρακολουθούνται. Εάν εκδηλωθεί αναφυλαξία, η χορήγηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακοπεί αμέσως και να χορηγηθεί η κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

##### Αυξήσεις τρανσαμινασών

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις τρανσαμινασών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με givosiran. Οι αυξήσεις τρανσαμινασών εμφανίστηκαν κυρίως μεταξύ 3 έως 5 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν την έναρξη θεραπείας θα πρέπει να διεξάγονται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας. Οι εξετάσεις αυτές θα πρέπει να επαναλαμβάνονται μηνιαίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της θεραπείας και μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικά. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή οριστικής διακοπής της θεραπείας για τις κλινικά σχετικές αυξήσεις τρανσαμινασών. Σε περίπτωση επακόλουθης βελτίωσης στα επίπεδα τρανσαμινασών, η συνέχιση της θεραπείας με δόση 1,25 mg/kg μετά από προσωρινή διακοπή θα μπορούσε να εξεταστεί ως ενδεχόμενο (βλ. παράγραφο 4.2). Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χαμηλότερης δόσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προηγούμενες αυξήσεις των τρανσαμινασών. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη σειριακή αύξηση της δόσης των 1,25 mg/kg στα 2,5 mg/kg, μετά από προσωρινή διακοπή της δόσης λόγω αυξήσεων των τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.8).

##### Επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με givosiran έχουν αναφερθεί αυξήσεις στα επίπεδα κρεατινίνης ορού και μειώσεις του eGFR. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η διάμεση αύξηση της κρεατινίνης κατά τον μήνα 3 ήταν 6,5 μmol/l (0,07 mg/dl) και υποχώρησε ή σταθεροποιήθηκε έως τον μήνα 6 με συνεχή μηνιαία θεραπεία με 2,5 mg/kg givosiran.

Σε ορισμένους ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, παρατηρήθηκε εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

##### Έκδοχα

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, δηλαδή είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μια κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων, το givosiran είχε ως αποτέλεσμα ασθενή έως μέτρια μείωση της δράσης συγκεκριμένων ενζύμων CYP450 στο ήπαρ και κατά συνέπεια αύξηση των εκθέσεων στο πλάσμα:

- CYP1A2: 1,3 φορές αύξηση της C<sub>max</sub> και 3,1 φορές αύξηση της AUC<sub>0-∞</sub> της καφεΐνης

- CYP2D6: 2,0 φορές αύξηση της C<sub>max</sub> και 2,4 φορές αύξηση της AUC<sub>0-∞</sub> της δεξτρομεθορφάνης
- CYP2C19: 1,1 φορές αύξηση της C<sub>max</sub> και 1,6 φορές αύξηση της AUC<sub>0-∞</sub> της ομεπραζόλης
- CYP3A4: 1,2 φορές αύξηση της C<sub>max</sub> και 1,5 φορές αύξηση της AUC<sub>0-∞</sub> της μιδαζολάμης
- CYP2C9: καμία επίδραση στην έκθεση στη λοζαρτάνη

Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια χρήσης φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υποστρώματα του CYP1A2 ή του CYP2D6, ενώ ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Givlaari, καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική τους επίδραση ή να μεταβάλει τα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δοσολογίας του υποστρώματος του CYP1A2 ή του CYP2D6 σύμφωνα με την εγκεκριμένη επισήμανση του προϊόντος.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του givosiran σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα παρουσία μητρικής τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Το ενδεχόμενο χρήσης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να εξεταστεί λαμβάνοντας υπόψη το αναμενόμενο όφελος για την υγεία της γυναίκας και τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το givosiran απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του givosiran στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Givlaari, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του givosiran στην ανθρώπινη γονιμότητα. Καμία επίδραση δεν έχει ανιχνευθεί στη γονιμότητα ανδρών ή γυναικών σε μελέτες σε ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Givlaari δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με givosiran είναι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (ISR) (36%), ναυτία (32,4%) και κόπωση (22,5%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας ήταν οι αυξημένες τρανσαμινάσες (0,9%) και η αναφυλακτική αντίδραση (0,9%).

## Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ως προτιμώμενοι όροι του MedDRA ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με το MedDRA με βάση τη συχνότητα εμφάνισης. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών εκφράζεται σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες:

- Πολύσυχνές ( $\geq 1/10$ )
- Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )
- Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

**Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση	Όχι συχνές
	Υπερευαισθησία	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Πολύσυχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξήσεις τρανσαμινασών	Πολύσυχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα <sup>α</sup>	Πολύσυχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος <sup>β</sup>	Πολύσυχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης	Πολύσυχνές
	Κόπωση	Πολύσυχνές

<sup>α</sup> Περιλαμβάνει τον κνησμό, το έκζεμα, το ερύθημα, το εξάνθημα, το κνησμώδες εξάνθημα και την κνίδωση.

<sup>β</sup> Περιλαμβάνει την αύξηση της κρεατινίνης αίματος, τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, τη χρόνια νεφρική νόσο (μειωμένος eGFR), τη νεφρική δυσλειτουργία.

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας*

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 7 (14,6%) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με givosiran και ένας (2,2%) ασθενής που υποβλήθηκε σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο εμφάνισαν αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) κατά περισσότερες από 3 φορές το ΑΦΟ. Σε 5 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με givosiran, οι αυξήσεις τρανσαμινασών υποχώρησαν με συνέχιση χορήγησης του φαρμάκου στα 2,5 mg/kg. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, ένας ασθενής (με παραλλάσσουσα πορφυρία) με τιμή ALT μεγαλύτερη από περισσότερες από 8 φορές το ΑΦΟ διέκοψε τη θεραπεία και ένας ασθενής με τιμή ALT μεγαλύτερη από περισσότερες από 5 φορές το ΑΦΟ διέκοψε τη θεραπεία και συνέχισε τη χορήγηση του φαρμάκου στη δόση των 1,25 mg/kg. Οι αυξήσεις της ALT υποχώρησαν και στους δύο ασθενείς.

### *Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε ανοικτές κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης σε ποσοστό 36% των ασθενών και γενικά επρόκειτο για ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, κυρίως παροδικές αντιδράσεις, οι οποίες υποχώρησαν χωρίς θεραπεία. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα περιλάμβαναν ερύθημα, πόνο και κνησμό. Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης εμφανίστηκαν σε ποσοστό 7,8% των ενέσεων και δεν είχαν ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας. Τρεις ασθενείς (2,7%) παρουσίασαν μεμονωμένες, παροδικές, αναμνηστικές αντιδράσεις ερυθρήματος σε προηγούμενο σημείο ένεσης με την επακόλουθη χορήγηση δόσης.

### Ανοσογονικότητα

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και σε ανοικτές κλινικές μελέτες, 1 στους 111 ασθενείς με ΑΗΡ (0,9%) ανέπτυξε οφειλόμενα στη θεραπεία αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA) κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το givosiran. Οι τίτλοι των ADA ήταν χαμηλοί και παροδικοί χωρίς στοιχεία επίδρασης στα προφίλ κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, καθώς και στο φαρμακοκινητικό ή φαρμακοδυναμικό προφίλ του φαρμακευτικού προϊόντος.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί περιστατικό υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται ο ασθενής να υποβάλλεται σε παρακολούθηση για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX16

### Μηχανισμός δράσης

Το givosiran είναι ένα μικρό παρεμβαλλόμενο ριβονουκλεϊκό οξύ (siRNA) διπλής αλυσίδας, το οποίο προκαλεί την αποδόμηση του αγγελιαφόρου ριβονουκλεϊκού οξέος (mRNA) της συνθετάσης του αμινολεβουλινικού οξέος 1 (ALAS1) στα ηπατοκύτταρα μέσω παρεμβολής RNA, επιφέροντας μείωση του παραγόμενου από το ήπαρ mRNA της ALAS1 στα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα των νευροτοξικών ενδιάμεσων προϊόντων αμινολεβουλινικό οξύ (ALA) και πορφοχολινογόνο (PBG) στην κυκλοφορία, τα οποία αποτελούν τους βασικούς αιτιολογικούς παράγοντες των κρίσεων και άλλων εκδηλώσεων της νόσου ΑΗΡ.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με ΑΗΡ που λάμβαναν givosiran 2,5 mg/kg μία φορά τον μήνα (ENVISION), οι διάμεσες τιμές μείωσης από τις τιμές αναφοράς για το ALA και το PBG ούρων ήταν 83,7% και 75,1%, αντίστοιχα, και παρατηρήθηκαν 14 ημέρες μετά την πρώτη δόση. Οι μέγιστες μειώσεις στα επίπεδα του ALA και του PBG επιτεύχθηκαν περίπου τον μήνα 3, με διάμεσες μειώσεις από τις τιμές αξιολόγησης αναφοράς κατά 93,8% για το ALA και 94,5% για το PBG, ενώ διατηρήθηκαν με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης μία φορά τον μήνα.

Τα δεδομένα που παρατηρήθηκαν και η μοντελοποίηση κατέδειξαν ότι η χορήγηση δόσης 2,5 mg/kg givosiran μία φορά τον μήνα επέφερε μεγαλύτερη μείωση και λιγότερες διακυμάνσεις στα επίπεδα ALA σε σύγκριση με δόσεις μικρότερες από 2,5 mg/kg ή χορήγηση δόσης μία φορά ανά 3 μήνες.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του givosiran αξιολογήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυεθνική μελέτη (ENVISION).

## ENVISION

Συνολικός αριθμός 94 ασθενών με AHP (89 ασθενείς με οξεία διαλείπουσα πορφυρία (AIP), 2 ασθενείς με παραλλάσσουσαπορφυρία (VP), 1 ασθενής με κληρονομική κοπροπορφυρία (HCP) και 2 ασθενείς χωρίς ταυτοποιημένη μετάλλαξη σε ένα σχετιζόμενο με την πορφυρία γονίδιο) τυχαιοποιήθηκαν 1:1 ώστε να λάβουν υποδόριες ενέσεις givosiran 2,5 mg/kg ή εικονικό φάρμακο μία φορά τον μήνα κατά τη διάρκεια της 6μηνης διπλά τυφλής περιόδου. Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο givosiran περιλαμβάνονταν 46 ασθενείς με AIP, 1 ασθενής με VP και 1 ασθενής με HCP. Σε αυτήν τη μελέτη, τα κριτήρια εισαγωγής προσδιόριζαν την ύπαρξη τουλάχιστον 2 κρίσεων πορφυρίας κατά τις οποίες απαιτούνταν νοσηλεία, την επείγουσα επίσκεψη σε επαγγελματία υγείας ή την ενδοφλέβια (IV) χορήγηση αιμίνης στο σπίτι 6 μήνες πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Η χρήση αιμίνης κατά τη διάρκεια της μελέτης επιτρεπόταν για τη θεραπεία των οξείων κρίσεων πορφυρίας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών στη μελέτη ENVISION ήταν 37,5 έτη (εύρος 19 έως 65 ετών). Ποσοστό 89,4% των ασθενών ήταν γυναίκες και 77,7% ήταν λευκοί. Τα σκέλη της θεραπείας εξισορροπήθηκαν όσον αφορά το ιστορικό ετησιοποιημένο ποσοστό κρίσεων πορφυρίας (συνολικό διάμεσο ποσοστό αναφοράς 8 ανά έτος), την προηγούμενη προφυλακτική θεραπεία με αιμίνη, τη χρήση οπιοειδών φαρμακευτικών προϊόντων και τα αναφερόμενα από τους ασθενείς μέτρα αντιμετώπισης των χρόνιων συμπτωμάτων μεταξύ των κρίσεων.

Το κύριο μέτρο αποτελεσματικότητας ήταν το ετησιοποιημένο ποσοστό κρίσεων (AAR) των σύνθετων κρίσεων πορφυρίας κατά τη διάρκεια της 6μηνης διπλά τυφλής περιόδου που αποτελούνταν από τρεις συνιστώσες: τις κρίσεις κατά τις οποίες απαιτούνταν νοσηλεία, τις επείγουσες επισκέψεις σε επαγγελματία υγείας ή τη χορήγηση IV αιμίνης στο σπίτι. Αυτό το σύνθετο μέτρο αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε ασθενείς με AIP και ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο στον συνολικό πληθυσμό των ασθενών με AHP. Η θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του AAR των σύνθετων κρίσεων πορφυρίας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε ποσοστό 74% των ασθενών με AIP (Πίνακας 2). Στους ασθενείς με AHP παρουσιάστηκαν συγκρίσιμα αποτελέσματα, με μείωση κατά 73%. Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν για καθεμία από τις 3 συνιστώσες του καταληκτικού σημείου των σύνθετων κρίσεων πορφυρίας ήταν σύμφωνα μεταξύ τους.

Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν μετά τους 6 μήνες διατηρήθηκαν έως τον μήνα 12, με διάμεσο AAR (Q1, Q3) ίσο με 0,0 (0,0, 3,5) να παρατηρείται για τους ασθενείς με συνεχή χορήγηση δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της ανοικτής περιόδου επέκτασης.

Το givosiran μείωσε τις κρίσεις πορφυρίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με AHP σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων για την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, την περιοχή, τον αρχικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), την προηγούμενη προφυλακτική χρήση αιμίνης, το ποσοστό ιστορικών κρίσεων, την προηγούμενη χρήση οπιοειδών όταν δεν υφίσταντο κρίσεις και την παρουσία προηγούμενων χρόνιων συμπτωμάτων όταν δεν υφίσταντο κρίσεις.

Πρόσθετα καταληκτικά σημεία κλινικής αποτελεσματικότητας μελετήθηκαν σε ασθενείς με AIP και συνοψίζονται στον Πίνακα 2.



**Πίνακας 2: Αποτελέσματα της κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με AIP κατά τη διάρκεια της 6μηνης διπλά τυφλής περιόδου της μελέτης ENVISION**

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο (N=43)	Givosiran (N=46)
<b>Ετησιοποιημένο ποσοστό κρίσεων των σύνθετων κρίσεων πορφύρας<sup>α</sup></b>		
Μέση τιμή AAR (CI 95%) <sup>β</sup>	12,5 (9,4, 16,8)	3,2 (2,3, 4,6)
Αναλογία ποσοστού (CI 95%) <sup>β</sup> (givosiran/εικονικό φάρμακο)	0,26 (0,16, 0,41)	
Τιμή P <sup>β</sup>	<0,001	
ΔιάμεσοAAR, (Q1, Q3)	10,7 (2,2, 26,1)	1,0 (0,0, 6,2)
Αριθμός ασθενών με 0 κρίσεις (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
<b>Ετησιοποιημένες ημέρεςχρήσης αιμίνης</b>		
Μέσητιμή (CI 95%) <sup>β</sup>	29,7 (18,4, 47,9)	6,8 (4,2, 10,9)
Αναλογία (CI 95%) <sup>β</sup> (givosiran/εικονικό φάρμακο)	0,23 (0,11, 0,45)	
Τιμή P <sup>β</sup>	<0,001	
<b>Ημερήσια χειρότερη βαθμολογία πόνου<sup>γ</sup></b>		
Αξιολόγηση αναφοράς, διάμεση τιμή (Q1, Q3)	3,3 (1,9, 5,6)	2,2 (1,2, 4,5)
Διάμεση τιμή διαφοράς θεραπείας (95%) (givosiran-εικονικό φάρμακο)	-10,1 (-22,8, 0,9)	
Τιμή P	<0,05	
<b>PCS τουSF12<sup>δ</sup></b>		
Αξιολόγηση αναφοράς, μέση τιμή (SD)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Μεταβολή από την αξιολόγηση αναφοράς τον μήνα 6, μέση τιμή LS (CI 95%)	1,4 (-1,0, 3,9)	5,4 (3,0, 7,7)
Μέση διαφορά LS (CI 95%) (givosiran-εικονικό φάρμακο)	3,9 (0,6, 7,3)	
Ονομαστική τιμή P	<0,05	

AAR: Ετησιοποιημένο ποσοστό κρίσεων, AIP: Οξεία διαλείπουσα πορφύρα, CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, Q1: Τεταρτημόριο 1, Q3: Τεταρτημόριο 3, LS: Ελάχιστα τετράγωνα, PCS: Συνοπτική κλίμακα φυσικής υγείας, SF12: Σύντομη έκδοση του ερωτηματολογίου για την υγεία 12 στοιχείων

<sup>α</sup> Οι σύνθετες κρίσεις πορφύρας περιλαμβάνουν τρεις συνιστώσες: κρίσεις κατά τις οποίες απαιτούνταν νοσηλεία, επείγουσες επισκέψεις σε επαγγελματία υγείας ή IV χορήγηση αιμίνης στο σπίτι.

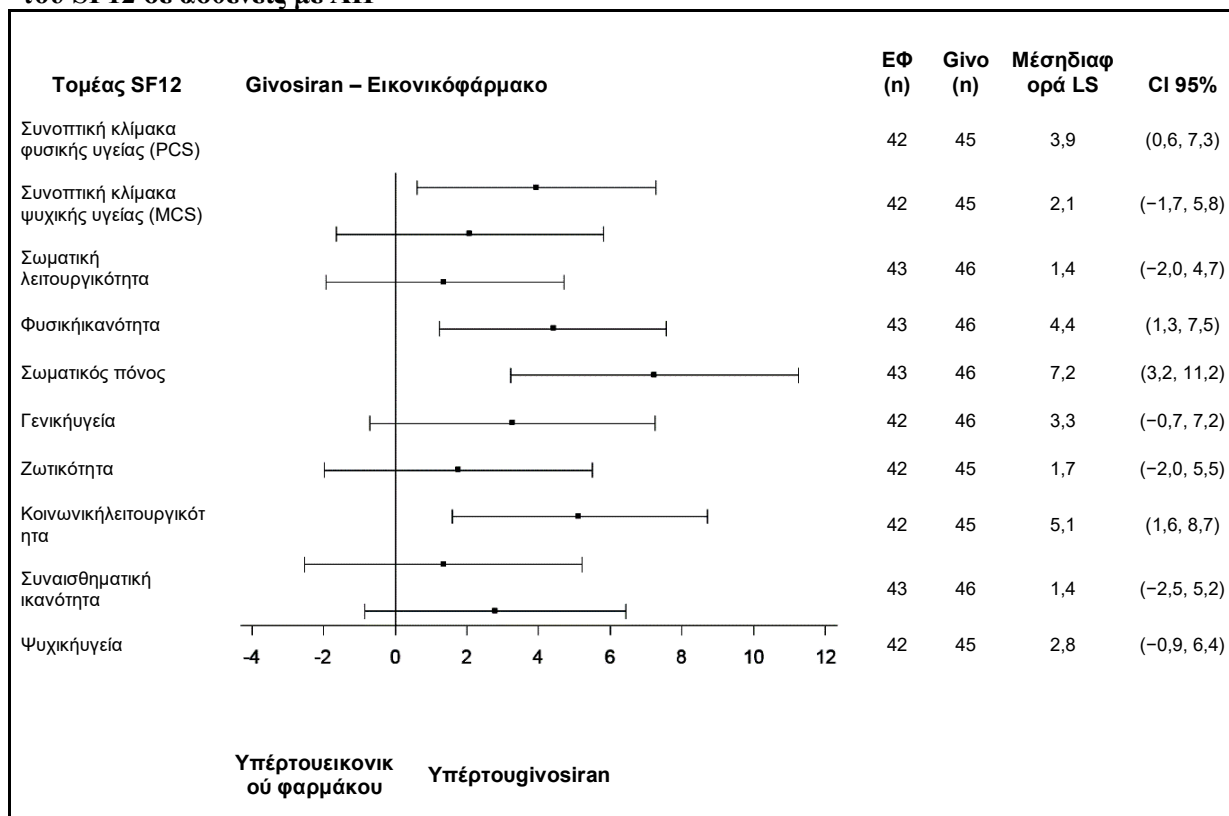
<sup>β</sup> Με βάση το αρνητικό διωνυμικό μοντέλο παλινδρόμησης. Μία αναλογία ποσοστών <1 αναπαριστά θετική έκβαση για το givosiran.

<sup>γ</sup> Οι ασθενείς παρέιχαν καθημερινή αυτοαξιολόγηση του χειρότερου πόνου τους βάσει μιας αριθμητικής κλίμακας αξιολόγησης (NRS) από το 0 έως το 10. Η χαμηλότερη βαθμολογία υποδεικνύει λιγότερα συμπτώματα. Η διάμεση τιμή της διαφοράς θεραπείας και το CI εκτιμήθηκαν με χρήση της μεθόδου Hodges-Lehmann. Η τιμή p υπολογίστηκε με βάση τον έλεγχο αθροίσματος διατάξεων του Wilcoxon, ο οποίος διεξήχθη εκ των υστέρων αφού τα δεδομένα κατέδειξαν σημαντική απόκλιση από τη φυσιολογική κατανομή.

<sup>δ</sup> Η υψηλότερη βαθμολογία υποδεικνύει βελτιωμένη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητας ζωής. Αναλύθηκε με χρήση της μεθόδου μικτού μοντέλου επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (MMRM). Το καταληκτικό σημείο δεν ελέγχθηκε επισήμως ως προς τη στατιστική σημαντικότητα. Αναφέρθηκε μια ονομαστική τιμή p.

Επιπλέον της μεγαλύτερης βελτίωσης στη βαθμολογία PCS του SF12 από τις τιμές αξιολόγησης αναφοράς σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο τον μήνα 6, υπήρχαν συγκλίνοντα στοιχεία ως προς την επίδραση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στους τομείς σωματικού πόνου, φυσικής ικανότητας και κοινωνικής λειτουργικότητας, όχι όμως στους τομείς γενικής υγείας, σωματικής λειτουργικότητας, συναισθηματικής ικανότητας, ζωτικότητας και ψυχικής υγείας (Εικόνα 1).

**Εικόνα 1: Μεταβολή από την αξιολόγηση αναφοράς έως τον μήνα 6 στις τομεακές βαθμολογίες του SF12 σε ασθενείς με AIP**



AIP: Οξεία διαλείπουσα πορφυρία, CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, Givo: Givosiran, ΕΦ: Εικονικό φάρμακο, LS: Ελάχιστα τετράγωνα, MCS: Συνοπτική κλίμακα ψυχικής υγείας, PCS: Συνοπτική κλίμακα φυσικής υγείας, SF12: Σύντομη έκδοση του ερωτηματολογίου για την υγεία 12 στοιχείων, έκδοση 2.

Σε μια συνολική αξιολόγηση των ασθενών (συνολική εντύπωση ασθενών για τη μεταβολή, PGIC), μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με AIP που έλαβαν θεραπεία με givosiran (61,1%) αξιολόγησαν τη συνολική τους κατάσταση ως «πάρα πολύ βελτιωμένη» ή «πολύ βελτιωμένη» από την έναρξη της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (20%).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της AHP (βλ. παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Κατόπιν υποδόριας χορήγησης, το givosiranaπορροφάται ταχέως με χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $t_{max}$ ) 0,5 έως 2 ώρες. Με τη δόση 2,5 mg/kg μία φορά τον μήνα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του givosiran στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη χρόνου από τον χρόνο χορήγησης έως 24 ώρες μετά τη χορήγηση ( $AUC_{24}$ ) ήταν

321 ± 163 ng/ml και 4130 ± 1780 ng·h/ml, αντίστοιχα και οι αντίστοιχες τιμές του ενεργού μεταβολίτη ήταν 123 ± 79,0 ng/ml και 1930 ± 1210 ng·h/ml, αντίστοιχα.

### Κατανομή

Το givosiran προσδένεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μεγαλύτερο από 90%, στο εύρος συγκεντρώσεων που έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο για τη δόση των 2,5 mg/kg μία φορά τον μήνα. Ο πληθυσμιακός εκτιμητής του φαινομενικού όγκου κατανομής σταθερής κατάστασης ( $V_d/F$ ) του givosiran και του ενεργού μεταβολίτη ήταν 10,4 l. Το givosiran και ο ενεργός μεταβολίτης του κατανομούνται κυρίως στο ήπαρ μετά από υποδόρια χορήγηση.

### Βιομετασχηματισμός

Το givosiran μεταβολίζεται από νουκλεάσες σε ολιγονουκλεοτίδια μικρότερου μήκους. Ο ενεργός μεταβολίτης του givosiran, το AS(N1)3' (με ισοδύναμη δραστικότητα όπως εκείνη του givosiran), ήταν ο κύριος μεταβολίτης που βρέθηκε στο πλάσμα με έκθεση 45% ( $AUC_{0-24}$ ) σε σχέση με το givosiran στη δόση 2,5 mg/kg μία φορά τον μήνα. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το givosiran δεν μεταβολίζεται από τα ένζυμα CYP450.

### Αποβολή

Το givosiran και ο ενεργός μεταβολίτης του αποβάλλονται από το πλάσμα κυρίως μέσω μεταβολισμού με εκτιμώμενο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5 ώρες. Ο πληθυσμιακός εκτιμητής της φαινομενικής κάθαρσης του πλάσματος ήταν 36,6 l/h για το givosiran και 23,4 l/h για το AS(N1)3' givosiran. Μετά από υποδόρια χορήγηση, έως 14% και έως 13% της χορηγούμενης δόσης givosiran ανακτήθηκε στα ούρα ως givosiran και ως ενεργός μεταβολίτης του, αντίστοιχα, σε διάστημα 24 ωρών. Η νεφρική κάθαρση κυμάνθηκε από 1,22 έως 9,19 l/h για το givosiran και από 1,40 έως 12,34 l/h για τον ενεργό μεταβολίτη.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Το givosiran και ο ενεργός μεταβολίτης του παρουσίασαν γραμμική φαρμακοκινητική στο πλάσμα στο εύρος δόσεων 0,35 έως 2,5 mg/kg. Για δόσεις μεγαλύτερες από 2,5 mg/kg, η έκθεση πλάσματος αυξήθηκε ελαφρώς περισσότερο από ότι αναλογικά με τη δόση. Το givosiran εμφάνισε χρονοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική με τη χρόνια χορήγηση του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος των 2,5 mg/kg μία φορά τον μήνα. Δεν υπήρχε συσσώρευση του givosiran ή του ενεργού μεταβολίτη του στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά τον μήνα.

### Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση

Οι συγκεντρώσεις του givosiran στο πλάσμα δεν αναπαριστούν την έκταση ή τη διάρκεια της φαρμακοδυναμικής του δράσης. Εφόσον το givosiran είναι μια θεραπεία που στοχεύει το ήπαρ, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται ταχέως λόγω πρόσληψης από το ήπαρ. Το givosiran παρουσιάζει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής που έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση της παρατεταμένης διάρκειας των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων στο μηνιαίο διάστημα χορήγησης της δόσης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών. Η ηλικία δεν ήταν σημαντική συμμεταβλητή στη φαρμακοκινητική του givosiran.

#### Φύλο και φυλή

Στις κλινικές μελέτες δεν υπήρξε διαφορά στη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακοδυναμική του givosiran βάσει φύλου ή φυλής.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι ενήλικες ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη  $\leq 1 \times \text{ΑΦΟ}$  και  $\text{AST} > 1 \times \text{ΑΦΟ}$  ή χολερυθρίνη  $> 1 \times \text{ΑΦΟ}$  έως  $1,5 \times \text{ΑΦΟ}$ ) παρουσίαζαν συγκρίσιμη έκθεση στο givosiran και στον ενεργό μεταβολίτη του στο πλάσμα και παρόμοια φαρμακοδυναμική (ποσοστιαία μείωση του ALA και του PBG ούρων) με εκείνες των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. ενότητες 4.2 και 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι ενήλικες ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ( $\text{eGFR} \geq 60$  έως  $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ( $\text{eGFR} \geq 30$  έως  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $\text{eGFR} \geq 15$  έως  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) παρουσίαζαν συγκρίσιμη έκθεση στο givosiran και στον ενεργό μεταβολίτη του στο πλάσμα και παρόμοια φαρμακοδυναμική (ποσοστιαία μείωση του ALA και του PBG ούρων) με εκείνες των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ( $\text{eGFR} \geq$  έως  $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το σωματικό βάρος, όχι όμως η ηλικία, ήταν σημαντική συμμεταβλητή στη φαρμακοκινητική του givosiran. Στη δόση των  $2,5 \text{ mg/kg}$ , αναμένεται στους εφήβους ηλικίας 12 ετών ή άνω παρόμοια έκθεση με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικους με το ίδιο σωματικό βάρος.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που διενεργήθηκαν σε αρουραίους και πιθήκους, ο αρουραίος προσδιορίστηκε ως το πιο ευαίσθητο είδος στις επιδράσεις που σχετίζονται με το givosiran, ενώ το ήπαρ προσδιορίστηκε ως το κύριο όργανο-στόχος τοξικότητας τόσο στον αρουραίο όσο και στον πίθηκο. Κανένα ανεπιθύμητο εύρημα δεν σχετίστηκε με τη χρόνια, εβδομαδιαία χορήγηση του givosiran σε αρουραίους και πιθήκους σε δόσεις με τις οποίες επιτεύχθηκε έκθεση πολλαπλάσια κατά 3,5 και 26,3 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις εκθέσεις που επιτεύχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση.

#### Γονοτοξικότητα/καρκινογένεση

Το givosiran δεν εμφάνισε γονοτοξικό δυναμικό *in vitro* και *in vivo*.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του δυναμικού καρκινογένεσης του givosiran.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Έχουν διεξαχθεί μελέτες για την ανάπτυξη του εμβρύου σε αρουραίους και κουνέλια κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Το givosiran επέδειξε αξιοσημείωτη τοξικότητα στη μητέρα στα κουνέλια (συμπεριλαμβανομένης της μέσης απώλειας σωματικού βάρους της μητέρας) και είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη απώλεια εμβρύων μετά την εμφύτευση ως αποτέλεσμα αυξημένων πρώιμων απορροφήσεων και σκελετικών παραλλαγών με χαμηλή επίπτωση. Τα ευρήματα αυτά θεωρούνται έμμεση επίδραση, δευτεροπαθής της μητρικής τοξικότητας. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αναπτυξιακές επιδράσεις σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε η τοξική για τη μητέρα δόση που ήταν περίπου 9 φορές μεγαλύτερη της κανονικοποιημένης μέγιστης συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης.

Σε μια μελέτη μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, δεν υπήρχε επίδραση στην ανάπτυξη των απογόνων.

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων κατά τη χορήγηση του givosiran.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)  
Φωσφορικό οξύ (για ρύθμιση του pH)  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Μόλις ανοιχτεί το φιαλίδιο, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.  
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου επικαλυμμένο με φθοριοπολυμερές και αποσπώμενο κάλυμμα αλουμινίου. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 ml ενέσιμου διαλύματος.

Μέγεθος συσκευασίας ενός φιαλιδίου.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μία χρήση μόνο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AlnylamNetherlandsB.V.  
AntonioVivaldistraat 150  
1083 HPAmsterdam  
Ολλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1428/001

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Μαρτίου 2020

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

AlnylamNetherlandsB.V.  
AntonioVivaldistraat 150  
1083 HPAmsterdam  
Ολλανδία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Givlaari 189 mg/ml ενέσιμο διάλυμα  
givosiran

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει νατριούχοgivosiran ισοδύναμο με 189 mggivosiran σε 1 ml διαλύματος.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα:

Νατρίου υδροξείδιο

Φωσφορικό οξύ

Υδωρ για ενέσιμα

Για περαιτέρω πληροφορίες, βλ. φυλλάδιο

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

189 mg/1 ml

1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Υποδόρια χρήση.

Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.  
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AlnylamNetherlandsB.V.  
AntonioVivaldistraat 150  
1083 HPAmsterdam  
Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1428/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Givlaari

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Givlaari 189 mg/ml ενέσιμο διάλυμα  
givosiran  
Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

189 mg/1 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Givlaari 189 mg/ml ενέσιμο διάλυμα givosiran

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Givlaari και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Givlaari
3. Πώς χορηγείται το Givlaari
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Givlaari
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Givlaari και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Givlaari

Το Givlaari περιέχει τη δραστική ουσία «givosiran».

##### Ποια είναι η χρήση του Givlaari

Το Givlaari χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οξείας ηπατικής πορφυρίας σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω.

##### Τι είναι η οξεία ηπατική πορφυρία

Η οξεία ηπατική πορφυρία είναι μια σπάνια ασθένεια, η οποία κληρονομείται σε οικογένειες. Προκαλείται από βλάβη σε μία από τις πρωτεΐνες που απαρτίζουν ένα μόριο το οποίο ονομάζεται αίμη στο ήπαρ. Εξαιτίας προβλήματος σε μία από τις πρωτεΐνες που απαιτούνται για την παραγωγή της αίμης, παρατηρείται συσσώρευση ορισμένων ουσιών από εκείνες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της αίμης και συγκεκριμένα του αμινολεβουλινικού οξέος (ALA) και του πορφοχολινογόνου (PBG). Η ύπαρξη μεγάλων ποσοτήτων ALA και PBG μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα νεύρα και να προκαλέσει σοβαρές κρίσεις πόνου, ναυτίας, μυϊκής αδυναμίας, καθώς και μεταβολές στη νοητική λειτουργία. Ορισμένα άτομα με οξεία ηπατική πορφυρία ενδέχεται να παρουσιάζουν συμπτώματα, όπως πόνο και ναυτία, μεταξύ των κρίσεων. Στις μακροχρόνιες επιπλοκές που μπορούν να παρατηρηθούν σε άτομα με οξεία ηπατική πορφυρία περιλαμβάνεται η υψηλή αρτηριακή πίεση, η χρόνια νεφρική νόσος και η ηπατική νόσος.

##### Πώς δρα το Givlaari

Το φάρμακο αυτό δρα μειώνοντας την ποσότητα ενός ενζύμου, που ονομάζεται ALAS1, το οποίο ελέγχει την ποσότητα ALA και PBG που παράγεται στο συκώτι. Με τη μείωση του ALAS1, το συκώτι παράγει λιγότερο ALA και PBG. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των επιπτώσεων αυτής της ασθένειας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Givlaari

### Δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί Givlaari:

- σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο givosiran ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

#### Σοβαρή αλλεργική αντίδραση

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παρουσιάσετε τυχόν συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης. Τα σημεία αυτά παρατίθενται στην ενότητα «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» της παραγράφου 4.
- Εάν έχετε εμφανίσει σοβαρή αλλεργική αντίδραση, ο γιατρός σας ή ο νοσοκόμος σας θα διακόψει τη χρήση του φαρμάκου και ενδέχεται να χρειαστεί να πάρετε άλλα φάρμακα για να ελέγξετε τα συμπτώματα.

#### Ηπατικά προβλήματα

Η χρήση αυτού του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει το συκώτι σας. Θα υποβληθείτε σε εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της λειτουργίας του συκωτιού σας προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με Givlaari και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν αυτές οι εξετάσεις δείξουν μη φυσιολογικά αποτελέσματα, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα αποφασίσει εάν θα διακόψει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία. Μη φυσιολογικά αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αυτό το φάρμακο, κυρίως μεταξύ 3 έως 5 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας.

#### Νεφρικά προβλήματα

Η χρήση αυτού του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει τους νεφρούς σας, ειδικά εάν έχετε ήδη διαγνωστεί με νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τον τρόπο λειτουργίας των νεφρών σας κατά τη διάρκεια χρήσης αυτού του φαρμάκου, ειδικά αν έχετε ήδη προβλήματα με τους νεφρούς.

### Παιδιά

Το φάρμακο αυτό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών επειδή δεν υπάρχει εμπειρία της χρήσης του φαρμάκου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### Άλλα φάρμακα και Givlaari

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κατά τη χρήση ορισμένων φαρμάκων, το παρόν φάρμακο ενδέχεται να παρατείνει ή να αυξήσει την επίδρασή τους ή να μεταβάλλει τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

### Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

### Θηλασμός

Σύμφωνα με μελέτες σε ζώα, αυτό το φάρμακο μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας συμβουλευθεί πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει στη συνέχεια να αποφασίσετε εάν θα σταματήσετε τον θηλασμό ή εάν θα σταματήσετε τη θεραπεία με το Givlaari, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί σας και το όφελος της θεραπείας για εσάς.



### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το φάρμακο αυτό δεν είναι πιθανό να έχει κάποια επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

### **Το Givlaari περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, δηλαδή είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς χορηγείται το Givlaari**

### **Πόση ποσότητα Givlaari χορηγείται**

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόση ποσότητα φαρμάκου θα σας χορηγήσει. Η ποσότητα θα εξαρτηθεί από το σωματικό σας βάρος.

- Η συνιστώμενη δόση είναι 2,5 χιλιοστόγραμμα για κάθε κιλό σωματικού βάρους σας.
- Το φάρμακο θα σας χορηγείται μία φορά τον μήνα (κάθε 4 εβδομάδες)
- Αν οι εξετάσεις αίματος δείξουν προβλήματα στο συκώτι σας, ο γιατρός σας ενδέχεται να διακόψει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία με Givlaari. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο εκ νέου έναρξης σε χαμηλότερη δόση.

### **Πώς χορηγείται το Givlaari**

Αυτό το φάρμακο θα σας χορηγείται μία φορά κάθε μήνα από γιατρό ή νοσοκόμο. Χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια) στην περιοχή του στομάχου σας (κοιλιακή χώρα) ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, στο άνω μέρος του βραχίονα ή στον μηρό. Το σημείο της ένεσης θα εναλλάσσεται. Εάν η δόση είναι μεγαλύτερη από 1 ml, θα είναι αναγκαία η χρήση περισσότερων του ενός φιαλιδίου και ενδέχεται να είναι αναγκαία η χορήγηση περισσότερων της μίας υποδόριας ένεσης.

### **Εάν σας χορηγηθεί πολύ μεγάλη ποσότητα Givlaari**

Στην απίθανη περίπτωση που ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας χορηγήσει πολύ υψηλή δόση (υπερδοσολογία), εκείνος θα πραγματοποιήσει έλεγχο σε εσάς για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Εάν παραλειφθεί μια δόση Givlaari**

Εάν χάσετε το ραντεβού της ένεσης, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας όσο το δυνατόν συντομότερα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (αναφυλακτική αντίδραση), καθώς θα χρειαστεί να σταματήσει η χορήγηση της ένεσης και ενδέχεται να χρειαστεί να πάρετε άλλα φάρμακα προκειμένου να διαχειριστείτε την αντίδραση:

- οίδημα, κυρίως στα χείλη, τη γλώσσα ή τον λαιμό, το οποίο καθιστά δύσκολη την κατάποση ή την αναπνοή
- προβλήματα αναπνοής ή συριγμός
- αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας
- εξάνθημα, κνίδωση
- φαγούρα

### **Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Ναυτία
- Ερυθρότητα, πόνος, φαγούρα ή οίδημα στο σημείο της ένεσης (αντίδραση στο σημείο της ένεσης)
- Δερματικά εξανθήματα, που συμπεριλαμβάνουν ερυθρό, κνησμώδες ή ξηρό δέρμα, έκζεμα ή κνίδωση
- Αίσθημα κόπωσης
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν αύξηση των τρανσαμινασών, οι οποίες είναι ηπατικά ένζυμα (σημάδι πιθανής φλεγμονής στο συκώτι)
- Εξετάσεις αίματος που δείχνουν αύξηση της κρεατινίνης, μιας ουσίας που απομακρύνεται από το σώμα σας μέσω των νεφρών σας, ή μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (σημάδια πιθανών προβλημάτων στους νεφρούς)

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Ένας τύπος αλλεργικής αντίδρασης (υπερευαισθησία), με συμπτώματα όπως κνησμό, εξάνθημα, οίδημα στα μάτια, το στόμα ή το πρόσωπο, δυσκολία στην αναπνοή, φαγούρα.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Givlaari**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία χρήση μόνο. Μόλις ανοιχθεί το προϊόν, χρησιμοποιήστε το αμέσως.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα πετάξουν οποιαδήποτε φάρμακα δεν βρίσκονται πλέον σε χρήση. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Givlaari**

- Η δραστική ουσία είναι το givosiran.
- Κάθε ml περιέχει νατριούχο givosiran ισοδύναμο με 189 mg givosiran.
- Τα άλλα συστατικά είναι υδροξείδιο του νατρίου, φωσφορικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

## **Εμφάνιση του Givlaari και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το φάρμακο αυτό είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο ενέσιμο διάλυμα.

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος του 1 ml.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

AlnylamNetherlandsB.V.

AntonioVivaldistraat 150

1083 HPAmsterdam

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

AlnylamNetherlandsB.V.

Tél/Tel: 0800 81 443 (+32 234 208 71)

medinfo@alnylam.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Alnylam Netherlands B.V.

Tél/Tel: 80085235 (+352 203 014 48)

medinfo@alnylam.com

#### **България**

Genesis Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 969 3227

medinfo@genesishpharmagroup.com

#### **Malta**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Tel: +357 22769946

medinfo@genesishpharmagroup.com

#### **Česká republika**

Alnylam Czech s.r.o.

Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)

medinfo@alnylam.com

#### **Nederland**

Alnylam Netherlands B.V.

Tel: 08002820025 (+31 203697861)

medinfo@alnylam.com

#### **Danmark**

Alnylam Sweden AB

Tlf: 433 105 15 (+45 787 453 01)

medinfo@alnylam.com

#### **Norge**

Alnylam Sweden AB

Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)

medinfo@alnylam.com

#### **Deutschland**

Alnylam Germany GmbH

Tel: 08002569526 (+49 8920190112)

medinfo@alnylam.com

#### **Österreich**

Alnylam Austria GmbH

Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)

medinfo@alnylam.com

#### **Ελλάδα**

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε

Τηλ: +30 210 87 71 500

medinfo@genesishpharmagroup.com

#### **Portugal**

Alnylam Portugal

Tel: 707201512 (+351 707502642)

medinfo@alnylam.com

#### **España**

Alnylam Pharmaceuticals Spain SL

Tel: 900810212 (+34 910603753)

medinfo@alnylam.com

#### **România**

Genesis Biopharma Romania SRL

Tel: +40 21 403 4074

medinfo@genesishpharmagroup.com

#### **France**

Alnylam France SAS

Tél: 0805542656 (+33 187650921)

medinfo@alnylam.com

#### **Slovenija**

Genesis Pharma Adriatic d.o.o

Tel: +385 1 5813 652

medinfo@genesishpharmagroup.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 7 667 05596)  
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 22769946  
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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----  
>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

**Οδηγίες χρήσης**

Μόνο για υποδόρια χρήση.

- Συγκεντρώστε τα υλικά που δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία και χρειάζονται για τη χορήγηση, τα οποία περιλαμβάνουν μια αποστειρωμένη σύριγγα (1 ml ή 3 ml), με βελόνα 21 gauge (G) ή μεγαλύτερη, βελόνα 25 G ή 27 G και περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων.
- Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του Givlaari βάσει της συνιστώμενης δόσης ανάλογα με το βάρος. Εάν η δόση είναι μεγαλύτερη από 1 ml, θα είναι αναγκαία η χρήση περισσότερων του ενός φιαλιδίου και ενδέχεται να είναι αναγκαία η χορήγηση περισσότερων της μίας υποδόριας ένεσης. Ο μέγιστος αποδεκτός όγκος μιας εφάπαξ ένεσης που μπορεί να χορηγηθεί είναι 1,5 ml.
- Για να λάβετε το Givlaari, κρατήστε κατακόρυφα το φιαλίδιο ή γείρετέ το υπό μικρή γωνία και βεβαιωθείτε ότι το επίπεδο άκρο της βελόνας είναι στραμμένο προς τα κάτω.
- Αναρροφήστε τον ενδεικνύμενο όγκο ένεσης με μια βελόνα 21 G ή μεγαλύτερη.
- Διαιρέστε ισομερώς τις δόσεις στις οποίες απαιτείται όγκος μεγαλύτερος από 1,5 ml σε πολλές σύριγγες, ώστε κάθε ένεση να περιέχει περίπου τον ίδιο όγκο.
- Στρέψτε τη βελόνα και τη σύριγγα προς τα επάνω και χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα προκειμένου να μετακινηθούν τυχόν φυσαλίδες προς τα επάνω. Μόλις οι φυσαλίδες είναι στην κορυφή, πιέστε ελαφρά το έμβολο για να τις απομακρύνετε από τη σύριγγα. Ελέγξτε και βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα εξακολουθεί να περιέχει τη σωστή ποσότητα του φαρμάκου.
- Μόλις προετοιμαστεί η δόση και ενώ βρίσκεται εντός της σύριγγας, αντικαταστήστε τη βελόνα 21 G ή τη μεγαλύτερη βελόνα με βελόνα είτε 25 G είτε 27 G.

- Σημείωση: Μην προωθήσετε αυτό το φάρμακο στο εσωτερικό της βελόνας 25 G ή 27 G.
- Η ένεση μπορεί να πραγματοποιηθεί στην κοιλιακή χώρα ή, εφόσον απαιτείται, στο πίσω ή πλάγιο μέρος των βραχιόνων ή στους μηρούς. Εξετάστε το ενδεχόμενο να εναλλάσσετε τα σημεία της ένεσης. Μην χορηγείτε σε ουλώδη ιστό ή σε ερυθρές, φλεγμαίνουσες ή οιδηματώδεις περιοχές.
- Σημείωση: Κατά τη χορήγηση υποδόριων ενέσεων στην κοιλιακή χώρα, θα πρέπει να αποφεύγεται η κυκλική περιοχή διαμέτρου 5,0 cm γύρω από τον ομφαλό.
- Καθαρίστε την περιοχή όπου σκοπεύετε να πραγματοποιήσετε την ένεση με έναν στυλεό με αλκοόλη και αναμείνετε έως ότου η περιοχή στεγνώσει εντελώς.
- Βεβαιωθείτε ότι εφαρμόζετε την κατάλληλη τεχνική ένεσης. Μην πραγματοποιήσετε την ένεση σε φλέβα ή σε μυ.
- Τσιμπήστε και ανασηκώστε το δέρμα στο επιλεγμένο σημείο της ένεσης. Εισαγάγετε τη βελόνα υπό ορθή γωνία (90 μοίρες) για να χορηγήσετε την ένεση ακριβώς κάτω από το δέρμα. Σε ασθενείς με λίγο υποδόριο ιστό ή στην περίπτωση που το μήκος της βελόνας είναι μεγαλύτερο από 2,5 cm, η βελόνα πρέπει να εισέρχεται υπό γωνία 45 μοιρών.
- Μην πιέσετε το έμβολο προς τα κάτω ενόσω διαπερνάτε το δέρμα. Μόλις η βελόνα εισαχθεί διαμέσου του δέρματος, αφήστε το τσιμπημένο δέρμα και χορηγήστε τη δόση με αργό και σταθερό τρόπο. Μόλις χορηγηθεί το φάρμακο, μετρήστε για τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα πριν αφαιρέσετε τη βελόνα από το δέρμα. Πιέστε ελαφρά μια γάζα ή ένα κομμάτι βαμβάκι στο σημείο της ένεσης, όπως απαιτείται. Μη τοποθετείτε ξανάτο καπάκιστη βελόνα.
- Σημείωση: Μην αναρροφάτε μετά την εισαγωγή της βελόνας, ώστε να αποφευχθούν η ιστική βλάβη, το αιμάτωμα και οι μώλωπες.
- Εάν για μια εφάπαξ δόση Givlaagi απαιτούνται περισσότερες από μία ενέσεις, τα σημεία της ένεσης θα πρέπει να απέχουν τουλάχιστον 2 cm από τις προηγούμενες θέσεις ένεσης.
- Χρησιμοποιήστε το φιαλίδιο μόνο μία φορά. Μετά την πραγματοποίηση της ένεσης της δόσης, απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιηθέν φάρμακο που βρίσκεται στο φιαλίδιο σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.
- Χρησιμοποιήστε τις σύριγγες, τις βελόνες μεταφοράς και τις βελόνες ένεσης μόνο μία φορά. Απορρίψτε τυχόν χρησιμοποιημένες σύριγγες και βελόνες σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.