

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Givlaari 189 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält Givosiran-Natrium, entsprechend 189 mg Givosiran.

Jede Durchstechflasche enthält 189 mg Givosiran.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose bis gelbe Lösung (pH ca. 7,0; Osmolalität: 275–295 mOsm/kg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Givlaari ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte unter der Aufsicht eines Arztes stattfinden, der Erfahrung mit der Behandlung einer Porphyrie hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Givlaari beträgt 2,5 mg/kg einmal monatlich, verabreicht als subkutane Injektion. Die Dosierung richtet sich nach dem tatsächlichen Körpergewicht.

Die dem Patienten zu verabreichende Menge (in mg) und das Volumen (in ml) sollten wie folgt berechnet werden:

Körpergewicht des Patienten (kg) × Dosis (2,5 mg/kg) = zu verabreichende Gesamtmenge (mg) des Arzneimittels.

Gesamtmenge (mg) geteilt durch die Konzentration der Durchstechflasche (189 mg/ml) = zu injizierendes Gesamtvolumen des Arzneimittels (ml).

Verpasste Dosis

Wenn eine Dosis verpasst wurde, muss diese so bald wie möglich verabreicht werden. Nach der Verabreichung einer verpassten Dosis sollte die Gabe in monatlichen Intervallen wieder aufgenommen werden.

Dosismodifikation bei Nebenwirkungen

Bei Patienten mit einer klinisch relevanten Erhöhung der Transaminasen, bei denen eine Unterbrechung der Behandlung und eine darauffolgende Verbesserung der Transaminasespiegel stattgefunden hat, kann eine Wiederaufnahme der Dosierung mit 1,25 mg/kg einmal monatlich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin $\leq 1 \times$ der oberen Normgrenze (ULN) und Aspartataminotransferase (AST) $> 1 \times$ ULN oder Bilirubin $> 1 \times$ ULN bis $1,5 \times$ ULN) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Givlaari wurde nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerwiegender Leberfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerwiegender Nierenfunktionsbeeinträchtigung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 15 bis < 90 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Givlaari wurde nicht bei Patienten mit terminalem Nierenversagen oder bei Dialysepatienten untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Bei Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Givlaari bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Dieses Arzneimittel wird als gebrauchsfertige Lösung in einer Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung zur Verfügung gestellt.

- Das benötigte Volumen von Givlaari wird anhand der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis berechnet.
- Das maximal zulässige Volumen für eine Einzelinjektion beträgt 1,5 ml. Wenn die Dosis 1 ml übersteigt, wird mehr als eine Durchstechflasche benötigt.
- Dosierungen, bei denen mehr als 1,5 ml benötigt werden, sollten als Mehrfachinjektionen verabreicht werden (die monatliche Gesamtdosis sollte gleichmäßig auf mehrere Spritzen verteilt werden, sodass jede Injektion in etwa dasselbe Volumen enthält), um potenzielle Beschwerden an der Injektionsstelle aufgrund des Injektionsvolumens zu vermeiden.
- Dieses Arzneimittel sollte subkutan in den Bauch injiziert werden; als alternative Injektionsstellen kommen Oberschenkel oder Oberarm in Betracht.
- Bei nachfolgenden Injektionen oder Dosen wird ein Wechsel der Injektionsstelle empfohlen.
- Dieses Arzneimittel sollte nicht in Narbengewebe oder Hautareale verabreicht werden, die gerötet, entzündet oder geschwollen sind.

Ausführliche Anwendungshinweise sind den Informationen für medizinisches Fachpersonal zu entnehmen, die der Gebrauchsinformation beiliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit AHP-Subtypen, ausgenommen der akuten intermittierenden Porphyrie (AIP)

Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit AHP-Subtypen, mit Ausnahme der AIP, (hereditäre Koproporphyrinurie (HCP), Porphyria variegata (PV) und ALA-Dehydratase-Mangel-Porphyrinurie (ADP)) liegen nur in begrenztem Umfang vor (siehe Abschnitt 5.1). Dies sollte bei der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bei diesen seltenen AHP-Subtypen berücksichtigt werden.

Anaphylaktische Reaktion

In klinischen Studien trat bei einem Patienten mit allergischem Asthma und Atopie in der Anamnese eine Anaphylaxie auf (siehe Abschnitt 4.8). Es sollte auf Anzeichen und Symptome einer Anaphylaxie geachtet werden. Beim Auftreten einer Anaphylaxie muss die Verabreichung dieses Arzneimittels sofort abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Erhöhte Transaminasewerte

Bei mit Givosiran behandelten Patienten wurden erhöhte Transaminasewerte beobachtet. Diese traten vorwiegend 3 bis 5 Monate nach Beginn der Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Beginn der Behandlung sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Diese Tests sollten während der ersten 6 Behandlungsmonate monatlich erfolgen und danach je nach klinischer Indikation. Bei klinisch relevanten Transaminaseerhöhungen sollte eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei einer anschließenden Normalisierung der Transaminasespiegel kann nach einer Unterbrechung eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer Dosis von 1,25 mg/kg erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Zur niedrigeren Dosierung liegen jedoch nur begrenzte Daten in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit vor, insbesondere für Patienten, bei denen zuvor erhöhte Transaminasewerte beobachtet wurden. Es liegen keine Daten zur sequenziellen Steigerung der Dosis von 1,25 mg/kg auf 2,5 mg/kg nach einer Behandlungsunterbrechung aufgrund eines erhöhten Transaminasespiegels vor (siehe Abschnitt 4.8).

Homocystein im Blut erhöht

Die Homocystein-Konzentrationen im Blut können bei Patienten mit AHP, Vitaminmangel oder chronischer Nierenerkrankung erhöht sein. Während der Behandlung mit Givosiran wurden Anstiege der Homocystein-Konzentrationen im Blut gegenüber den Konzentrationen vor der Behandlung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8.). Die klinische Relevanz der Erhöhungen des Homocysteins im Blut während der Behandlung mit Givosiran ist nicht bekannt. Erhöhungen des Homocysteins wurden jedoch in der Vergangenheit mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert.

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung die Homocystein-Konzentrationen im Blut zu messen und den Patienten auf Veränderungen während der Behandlung mit Givosiran zu überwachen. Bei Patienten mit erhöhten Homocystein-Konzentrationen kann eine Homocystein-senkende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Auswirkungen auf die Nierenfunktion

Während der Behandlung mit Givosiran wurde über erhöhte Serumkreatinin- und verringerte eGFR-Werte berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In der placebokontrollierten Studie betrug der mediane Anstieg des Kreatinins in Monat 3 6,5 µmol/l (0,07 mg/dl). Der Wert normalisierte oder stabilisierte sich bis Monat 6 bei einer fortgesetzten monatlichen Behandlung mit 2,5 mg/kg Givosiran.

Ein Fortschreiten der Nierenfunktionsbeeinträchtigung wurde bei einigen Patienten mit bereits bestehender Nierenerkrankung festgestellt. In diesen Fällen ist eine sorgfältige Kontrolle der Nierenfunktion während der Behandlung erforderlich.

Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer klinischen Studie zu Wechselwirkungen von Arzneimitteln führte Givosiran zu einer leicht bis mäßig reduzierten Wirksamkeit bestimmter CYP450-Enzyme in der Leber, wodurch sich die Plasmaexposition erhöhte:

- CYP1A2: 1,3-facher Anstieg der C_{\max} und 3,1-facher Anstieg des $AUC_{0-\infty}$ von Koffein
- CYP2D6: 2,0-facher Anstieg der C_{\max} und 2,4-facher Anstieg des $AUC_{0-\infty}$ von Dextromethorphan
- CYP2C19: 1,1-facher Anstieg der C_{\max} und 1,6-facher Anstieg des $AUC_{0-\infty}$ von Omeprazol
- CYP3A4: 1,2-facher Anstieg der C_{\max} und 1,5-facher Anstieg des $AUC_{0-\infty}$ von Midazolam
- CYP2C9: keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Losartan

Während der Behandlung mit Givlaari ist Vorsicht bei der Verwendung von Arzneimitteln geboten, die Substrate von CYP1A2 oder CYP2D6 sind, da sich die therapeutische Wirkung dieser Arzneimittel erhöhen oder verlängern oder sich deren Nebenwirkungsprofil verändern kann. Bei Anwendung von CYP1A2- oder CYP2D6-Substraten sollte eine Dosisreduzierung gemäß der genehmigten Produktinformation in Erwägung gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Givosiran bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei Vorliegen einer maternalen Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Wird eine Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft in Betracht gezogen, sollten der erwartete gesundheitliche Nutzen für die Frau und die potenziellen Risiken für den Fötus berücksichtigt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Givosiran/Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Givosiran/Metaboliten in die Milch ausgeschieden werden (nähere Informationen siehe Abschnitt 5.3). Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Givlaari unterbrochen bzw. darauf verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten über die Auswirkung von Givosiran auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Givlaari hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei mit Givosiran behandelten Patienten sind Reaktionen an der Injektionsstelle (36 %), Übelkeit (32,4 %), und Erschöpfung (22,5 %). Die zu einem Abbruch der Behandlung führenden Nebenwirkungen waren erhöhte Transaminasen (0,9 %) und anaphylaktische Reaktion (0,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA-Terminologie nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt in Kategorien eingeteilt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
	Anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr häufig
	Pankreatitis	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Transaminasewerte	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag ^a	Sehr häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Verringerte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ^b	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	Sehr häufig
	Erschöpfung	Sehr häufig
Untersuchungen	Homocystein im Blut erhöht ^c	Häufig

^a Einschließlich Pruritus, Ekzem, Erythem, Ausschlag, juckender Ausschlag, Urtikaria.

^b Einschließlich erhöhter Blutkreatinin-Wert, verringerte GFR, chronische Nierenerkrankung (geschätzte GFR [eGFR] verringert), Nierenfunktionsbeeinträchtigung.

^c Einschließlich Homocystein im Blut anormal, Hyperhomocysteinämie, Homocystein im Blut erhöht.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leberfunktionstests

In der placebokontrollierten Studie zeigten 7 (14,6 %) der mit Givosiran behandelten Patienten und einer (2,2 %) der mit Placebo behandelten Patienten eine erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) über dem 3-Fachen der oberen Normgrenze (ULN). Bei 5 mit Givosiran behandelten Patienten normalisierte sich die Transaminaseerhöhung bei fortlaufender Behandlung mit 2,5 mg/kg. Gemäß Prüfplan brach ein Patient (mit Porphyria variegata) mit einem ALT-Wert über dem 8-Fachen der ULN die Behandlung ab und ein Patient mit einem ALT-Wert über dem 5-Fachen der ULN unterbrach die Behandlung und setzte sie mit einer Dosis von 1,25 mg/kg wieder fort. Die ALT-Erhöhen beider Patienten normalisierten sich wieder.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In placebokontrollierten und offenen klinischen Studien wurden bei 36 % der Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle mit in der Regel leichtem oder mittlerem Schweregrad gemeldet, die meist vorübergehend waren und ohne Behandlung wieder abheilten. Die am häufigsten gemeldeten Symptome waren unter anderem Erythem, Schmerzen und Juckreiz. Reaktionen an der Injektionsstelle

traten bei 7,8 % der Injektionen auf und führten nicht zu einem Abbruch der Behandlung. Drei Patienten (2,7 %) zeigten an einer früheren Injektionsstelle einzelne, vorübergehende Recall-Reaktionen in Form eines Erythems bei einer nachfolgenden Dosisverabreichung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung gemeldet. Bei einer Überdosierung empfiehlt es sich, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: verschiedene Verdauungstrakt- und Stoffwechselprodukte, ATC-Code: A16AX16

Wirkmechanismus

Givosiran ist eine doppelsträngige, kleine interferierende Ribonukleinsäure (small interfering Ribonucleic Acid; siRNA), die den Abbau von Aminolävulinsäure-Synthase-1 (*ALAS1*)-Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) in den Leberzellen durch RNA-Interferenz bewirkt, wodurch es zu einer Verringerung von induzierter *ALAS1*-mRNA in der Leber in Richtung Normwert kommt. Dies führt zu geringeren Blutspiegeln der neurotoxischen Zwischenprodukte Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG), den wichtigsten kausalen Faktoren für Attacken und andere Erkrankungsmanifestationen der AHP.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der placebokontrollierten Studie an Patienten mit AHP, die einmal monatlich 2,5 mg/kg Givosiran erhielten (ENVISION), wurde 14 Tage nach der ersten Dosis eine mediane Reduktion von 83,7 % ALA bzw. 75,1 % PBG im Urin im Vergleich zur Baseline beobachtet. Die maximale Reduktion der ALA- und PBG-Werte wurde etwa in Monat 3 mit einer medianen Reduktion von 93,8 % bei ALA und von 94,5 % bei PBG im Vergleich zur Baseline erreicht. Bei der weiteren Verabreichung einmal pro Monat blieben die Werte konstant.

Die beobachteten Daten und Modellierungen zeigten, dass die Gabe von 2,5 mg/kg Givosiran einmal monatlich zu einer stärkeren Reduktion und geringeren Schwankungen der ALA-Werte führten als Dosierungen von weniger als 2,5 mg/kg oder Verabreichungen alle 3 Monate.

Immunogenität

In placebokontrollierten und offenen klinischen Studien entwickelte 1 von 111 Patienten mit AHP (0,9 %) während der Behandlung mit Givosiran therapiebedingte Anti-Drug-Antikörper (ADA). Die ADA-Titer waren niedrig und traten nur vorübergehend auf, ohne nachgewiesene Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit oder das pharmakokinetische oder pharmakodynamische Profil des Arzneimittels.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Givosiran wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multinationalen Studie (ENVISION) untersucht.

ENVISION

Insgesamt 94 Patienten mit AHP (89 Patienten mit akuter intermittierender Porphyrie (AIP), 2 Patienten mit Porphyria variegata (PV), 1 Patient mit hereditärer Koproporphyrinurie (HCP) und 2 Patienten ohne identifizierte Mutation in einem Porphyrie-Gen) wurden 1:1 randomisiert und erhielten während der 6-monatigen Doppelblind-Phase einmal monatlich subkutane Injektionen mit Givosiran 2,5 mg/kg oder Placebo. Unter den für Givosiran randomisierten Patienten befanden sich 46 Patienten mit AIP, 1 Patient mit PV und 1 Patient mit HCP. Als Einschlusskriterium für diese Studie galt das Auftreten von mindestens 2 Porphyrie-Attacken in den 6 Monaten vor Studienteilnahme, die einen Krankenhausaufenthalt, einen dringenden Arztbesuch oder die intravenöse Gabe von Hämin zu Hause notwendig machten. Während der Studie war die Anwendung von Hämin zur Behandlung akuter Porphyrie-Attacken erlaubt. Das mediane Alter der Patienten in der ENVISION-Studie betrug 37,5 Jahre (Bereich von 19 bis 65 Jahren); 89,4 % der Patienten waren weiblich und 77,7 % waren weiß. Die Behandlungsarme waren im Hinblick auf die annualisierte Porphyrie-Attackenrate bezüglich der Anamnese (mediane Gesamt-Baseline-Rate: 8 pro Jahr), der vorherigen Hämin-Prophylaxe, der Anwendung von Opioid-Arzneimitteln und der Patienteneinschätzung der chronischen Symptome zwischen den Attacken ausgeglichen.

Das wichtigste Maß für die Wirksamkeit war die annualisierte Attackenrate (AAR; annualised attack rate) der kombinierten Porphyrie-Attacken während der 6-monatigen Doppelblind-Phase und bestand aus 3 Komponenten: Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, einen dringenden Arztbesuch oder eine intravenöse Hämin-Verabreichung zu Hause erforderten. Dieses kombinierte Wirksamkeitsmaß wurde als primärer Endpunkt bei Patienten mit AIP und als sekundärer Endpunkt in der Gesamtpopulation der AHP-Patienten bewertet. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel führte bei Patienten mit AIP zu einer signifikanten Verringerung der AAR der kombinierten Porphyrie-Attacken von 74 % im Vergleich zum Placebo (Tabelle 2). Vergleichbare Ergebnisse konnten bei Patienten mit AHP beobachtet werden, bei denen die AAR um 73 % zurückging. Übereinstimmende Ergebnisse wurden für alle drei Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts „kombinierte Porphyrie-Attacken“ beobachtet.

Die über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachteten Ergebnisse blieben bis einschließlich Monat 12 bestehen, mit einer medianen AAR (Q1, Q3) von 0,0 (0,0; 3,5) bei Patienten, mit fortgesetzter Gabe des Arzneimittels während der offenen Verlängerungsphase.

Givosiran verringerte bei Patienten mit AHP im Vergleich zum Placebo die Porphyrie-Attacken in allen vordefinierten Untergruppen, einschließlich Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, Region, Baseline-Body-Mass-Index (BMI), vorheriger Anwendung der Hämin-Prophylaxe, Attackenrate in der Anamnese, früherer chronischer Opioid-Anwendung in der attackenfreien Phase und dem Auftreten früherer chronischer Symptome außerhalb Attacken.

Weitere Endpunkte der klinischen Wirksamkeit wurden bei AIP-Patienten untersucht und in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ergebnisse für die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit AIP während der 6-monatigen Doppelblind-Phase der ENVISION-Studie

Endpunkt	Placebo (N = 43)	Givosiran (N = 46)
Annualisierte Attackenrate der kombinierten Porphyrrie-Attacken ^a		
Mittlere AAR (95 % KI) ^b	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
Verhältnis der Raten (95 % KI) ^b (Givosiran/Placebo)	0,26 (0,16; 0,41)	
P-Wert ^b	<0,001	
Mediane AAR, (Q1, Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Anzahl der Patienten mit 0 Attacken (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Annualisierte Tage der Hämin-Anwendung		
Mittelwert (95 % KI) ^b	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Verhältnis (95 % KI) ^b (Givosiran/Placebo)	0,23 (0,11; 0,45)	
P-Wert ^b	<0,001	
Täglicher Worst-Pain-Score ^c		
Baseline, median (Q1, Q3)	3,3 (1,9; 5,6)	2,2 (1,2; 4,5)
Median der Behandlungsdifferenz (95 %) (Givosiran-Placebo)	−10,1 (−22,8; 0,9)	
P-Wert	<0,05	
PCS des SF-12 ^d		
Baseline, Mittelwert (SA)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Änderung von der Baseline in Monat 6, LS-Mittelwert (95 % KI)	1,4 (−1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) (Givosiran-Placebo)	3,9 (0,6; 7,3)	
Nominaler P-Wert	<0,05	

AAR, Annualised Attack Rate (annualisierte Attackenrate); AIP, Acute Intermittent Porphyria (akute intermittierende Porphyrrie); KI, Konfidenzintervall; Q1, Quartil 1; Q3, Quartil 3; LS, Least Square (Kleinste-Quadrate-Mittelwert); PCS, Physical Component Summary (Zusammenfassung der physischen Komponenten); SF-12, aus 12 Fragen bestehende Kurzform des Gesundheitsfragebogens

^a Die kombinierten Porphyrrie-Attacken umfassen drei Komponenten: Attacken, die einen Krankenhausaufenthalt, einen dringenden Arztbesuch oder eine intravenöse Hämin-Gabe zu Hause erfordern.

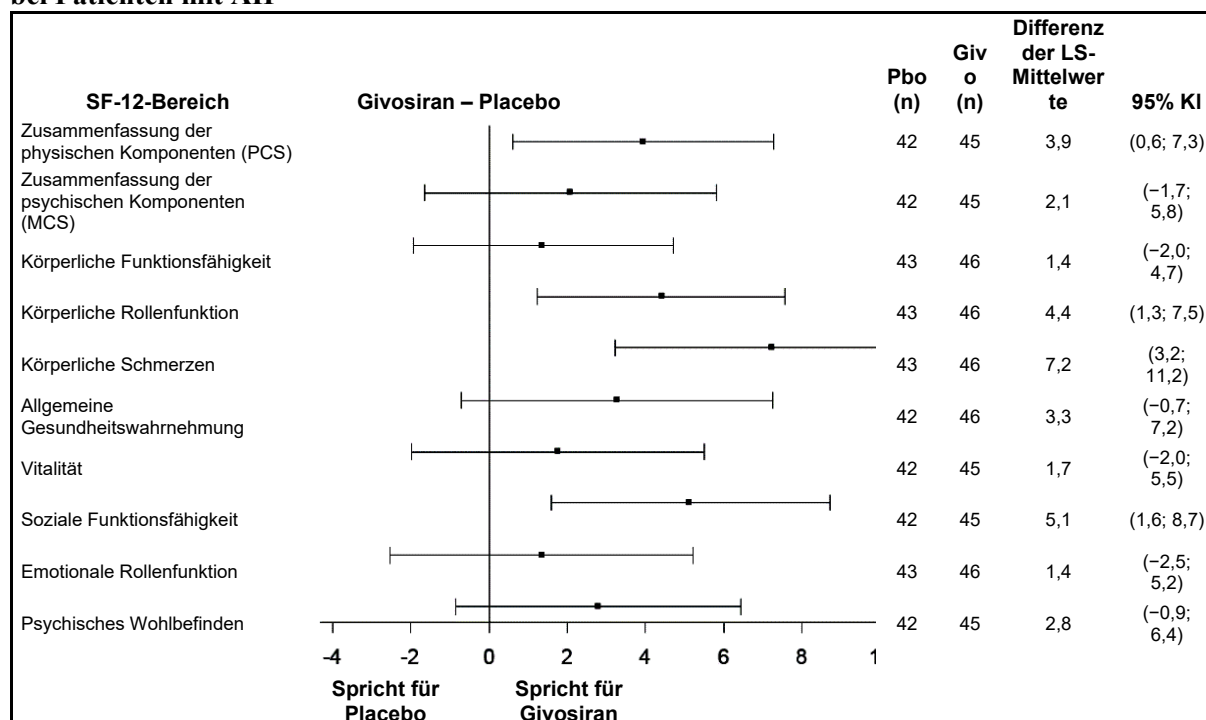
^b Basierend auf einem negativen binomialen Regressionsmodell. Ein Ratenverhältnis <1 stellt ein positives Ergebnis für Givosiran dar.

^c Die Patienten nahmen auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 eine tägliche Selbsteinschätzung ihrer schlimmsten Schmerzen vor. Eine niedrige Bewertung bedeutet weniger Symptome. Der Median der Behandlungsdifferenz und das KI wurden anhand der Hodges-Lehmann-Methode berechnet; der *p*-Wert basiert auf dem Wilcoxon-Rangsummentest, der nachträglich durchgeführt wurde, nachdem die Daten eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung aufwiesen.

^d Ein höherer Wert bedeutet eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität; analysiert mit der MMRM-Methode (mixed-effect model repeated measures method). Der Endpunkt wurde nicht formell auf statistische Signifikanz getestet; ein nominaler P-Wert wurde berichtet.

Neben der deutlicheren Verbesserung des SF-12 PCS Scores gegenüber der Baseline im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten in Monat 6 gab es konsistente Wirksamkeitsbelege für dieses Arzneimittel, in den Bereichen körperliche Schmerzen, körperliche Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit. Dies galt jedoch nicht für die Bereiche allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, Vitalität und psychisches Wohlbefinden (Abbildung 1).

Abbildung 1: Veränderung der Bewertungen der SF-12-Bereiche von der Baseline bis Monat 6 bei Patienten mit AIP



AIP, Acute Intermittent Porphyria (akute intermittierende Porphyrie); KI, Konfidenzintervall; Givo, Givosiran; Pbo, Placebo; LS, Least Square (kleinste Quadrate); MCS, Mental Component Summary (Zusammenfassung der psychischen Komponenten); PCS, Physical Component Summary (Zusammenfassung der körperlichen Komponenten); SF-12, Version 2 der aus 12 Fragen bestehenden Kurzform des Gesundheitsfragebogens.

In einer Gesamteinschätzung durch die Patienten (Patient Global Impression of Change – PGIC) bewertete ein größerer Anteil der Patienten mit AIP, die mit Givosiran (61,1 %) behandelt wurden ihren Gesamtstatus seit Studienbeginn als „sehr viel besser“ oder „viel besser“ als die mit Placebo behandelte Patienten (20 %).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für dieses Arzneimittel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von AHP gewährt (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der subkutanen Gabe wird Givosiran schnell resorbiert, mit einem Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) nach 0,5 bis 2 Stunden. Bei einer Dosis von 2,5 mg/kg einmal monatlich lagen die maximalen Plasmakonzentrationen von Givosiran im Steady-State (C_{max}) und die Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt der Dosierung bis zu 24 Stunden nach der Dosierung (AUC_{24}) bei 321 ± 163 ng/ml bzw. 4130 ± 1780 ng·h/ml und die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten bei $123 \pm 79,0$ ng/ml bzw. 1930 ± 1210 ng·h/ml.

Verteilung

Givosiran ist zu mehr als 90 % an Plasmaproteine gebunden in dem Konzentrationsbereich, der beim Menschen bei der einmal monatlichen Dosis von 2,5 mg/kg beobachtet wird. Das geschätzte scheinbare Verteilungsvolumen der Population im Steady-State (V_d/F) für Givosiran und für den

aktiven Metaboliten betrug 10,4 l. Givosiran und sein aktiver Metabolit verteilen sich nach der subkutanen Verabreichung vorrangig in der Leber.

Biotransformation

Givosiran wird von Nukleasen zu Oligonukleotiden kürzerer Länge verstoffwechselt. Der aktive Metabolit AS(N-1)3' Givosiran (mit gleicher Wirksamkeit wie Givosiran) war bei der einmal monatlich verabreichten Dosis von 2,5 mg/kg ein Hauptmetabolit im Plasma mit einer Exposition von 45 % (AUC_{0-24}) im Verhältnis zu Givosiran. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Givosiran keiner Verstoffwechslung durch CYP450-Enzyme unterliegt.

Elimination

Givosiran und sein aktiver Metabolit werden primär durch Verstoffwechslung mit einer geschätzten terminalen Halbwertszeit von ca. 5 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Der Schätzer der scheinbaren Plasma-Clearance der Population lag bei 36,6 l/h für Givosiran und bei 23,4 l/h für AS(N-1)3' Givosiran. Nach der subkutanen Gabe wurden bis zu 14 % bzw. 13 % der verabreichten Givosiran-Dosis als Givosiran bzw. als sein aktiver Metabolit über einen Zeitraum von 24 Stunden im Urin nachgewiesen. Die renale Clearance betrug bei Givosiran 1,22 bis 9,19 l/h und beim aktiven Metaboliten 1,40 bis 12,34 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Givosiran und sein aktiver Metabolit wiesen im Dosisbereich von 0,35 bis 2,5 mg/kg eine lineare Pharmakokinetik im Plasma auf. Bei einer Dosierung über 2,5 mg/kg stieg die Plasmaexposition leicht überproportional zur Dosis an. Bei der Langzeitanwendung wies Givosiran im empfohlenen Dosierungsschema von 2,5 mg/kg einmal monatlich eine zeitunabhängige Pharmakokinetik auf. Es gab keine Akkumulation von Givosiran oder des aktiven Metaboliten im Plasma nach der wiederholten einmal monatlichen Gabe.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Plasmakonzentrationen von Givosiran lassen keine Rückschlüsse auf den Umfang oder die Dauer der pharmakodynamischen Aktivität zu. Da Givosiran eine gezielte Lebertherapie darstellt, nehmen die Konzentrationen im Plasma aufgrund der Aufnahme in die Leber schnell ab. In der Leber weist Givosiran eine lange Halbwertszeit auf, durch die es zu einer Verlängerung und Aufrechterhaltung der pharmakodynamischen Wirkung während des monatlichen Dosierungsintervalls kommt.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Untersuchungen bei Patienten > 65 Jahren fanden nicht statt. Das Alter stellte in der Pharmakokinetik von Givosiran keine signifikante Kovariable dar.

Geschlecht und ethnische Herkunft

In klinischen Studien ergaben sich keine Unterschiede in der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Givosiran aufgrund des Geschlechts oder der ethnischen Herkunft.

Leberfunktionsstörung

Erwachsene Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin $\leq 1 \times$ ULN und AST $> 1 \times$ ULN oder Bilirubin $> 1 \times$ ULN bis $1,5 \times$ ULN) wiesen eine vergleichbare Plasmaexposition von Givosiran und seines aktiven Metaboliten und eine ähnliche Pharmakodynamik (prozentualer Rückgang von ALA und PBG im Urin) wie Patienten mit normaler Leberfunktion auf. Untersuchungen bei Patienten mit mäßiger bis schwerwiegender Leberfunktionsstörung liegen nicht vor (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Erwachsene Patienten mit leichter Nierenfunktionsbeeinträchtigung ($\text{eGFR} \geq 60$ bis $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), mäßiger Nierenfunktionsbeeinträchtigung ($\text{eGFR} \geq 30$ bis $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder schwerwiegender Nierenfunktionsbeeinträchtigung ($\text{eGFR} \geq 15$ bis $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) wiesen eine vergleichbare Plasmaexposition von Givosiran und seines aktiven Metaboliten und eine ähnliche Pharmakodynamik (prozentualer Rückgang von ALA und PBG im Urin) wie Patienten mit normaler Nierenfunktion ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) auf. Untersuchungen bei Patienten mit terminalem Nierenversagen oder bei Dialysepatienten liegen nicht vor (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die verfügbaren Daten legen nahe, dass das Körpergewicht im Gegensatz zum Alter einen signifikanten kovariablen Einflussfaktor in der Pharmakokinetik von Givosiran darstellt. Bei einer Dosis von 2,5 mg/kg wird bei Jugendlichen ab 12 Jahren eine ähnliche Exposition erwartet wie bei Erwachsenen mit demselben Körpergewicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In den an Ratten und Affen durchgeführten Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe erwies sich die Ratte als die empfindlichste Spezies gegenüber Givosiran-bedingten Wirkungen, wobei die Leber sowohl bei Ratten als auch bei Affen als primäres Zielorgan der Toxizität identifiziert wurde. Bei langfristiger, wöchentlicher Verabreichung von Givosiran an Ratten und Affen in Dosen, die zu dem 3,5- bzw. 26,3-Fachen der Exposition verglichen mit der Exposition von Patienten bei der maximalen beim Menschen empfohlenen Dosis führten, traten keine schädlichen Ereignisse auf.

Genotoxizität/Karzinogenität

Givosiran zeigte weder *in vitro* noch *in vivo* ein genotoxisches Potenzial.

Karzinogenitätsstudien wurden an Tg-rasH2-Mäusen und Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt. Die Untersuchung von Givosiran in einer 26-Wochen-Karzinogenitätsstudie an Tg-rasH2-Mäusen ergab bei Dosierungen bis zu 1500 mg/kg/Monat keine Hinweise auf eine Karzinogenität. In der 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten wurden neoplastische Effekte beobachtet, die auf eine erhöhte Inzidenz von Leberzelladenomen bei männlichen Tieren bei einer Dosis von 100 mg/kg/Monat (dem 42-Fachen der Plasmakonzentration, basierend auf der AUC, die bei der maximal empfohlenen Dosis für den Menschen (MRHD) erreicht wird) begrenzt waren. Zudem wurden proliferative präneoplastische Läsionen in der Leber von weiblichen Tieren bei Dosen von 50 mg/kg/Monat beobachtet (dem 15-Fachen der Plasmakonzentration, basierend auf der AUC, die bei der MRHD erreicht wird). Die Bedeutung dieses Ergebnisses für die beabsichtigte Zielpopulation ist nicht bekannt.

Reproduktionstoxizität

Embryo-fetale Entwicklungsstudien wurden an Ratten und Kaninchen während der Organogenese durchgeführt. Givosiran zeigte eine ausgeprägte maternale Toxizität bei Kaninchen (einschließlich einem mittleren Verlust des maternalen Körpergewichtes) und führte zu einer erhöhten Anzahl von postimplantären Verlusten aufgrund einer höheren Anzahl von Frühresorptionen und einer geringen Inzidenz von Skelettvariationen. Diese Befunde werden als indirekter Effekt infolge der maternalen Toxizität angesehen. Bei Ratten, die eine maternal toxische Dosis von ca. dem 9-Fachen der normalisierten maximal empfohlenen Dosis für den Menschen erhielten, wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet.

In einer postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten gab es keine Auswirkungen auf das Wachstum und die Entwicklung der Nachkommen.

Nach Gabe von Givosiran wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (pH-Einstellung)
Phosphorsäure 85 % (pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch der Durchstechflasche ist das Arzneimittel unverzüglich zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasdurchstechflasche mit einem Fluorpolymer-beschichteten Gummi-Verschluss und einer Flip-off-Versiegelung aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml Lösung für Injektionszwecke.

Verpackungsgröße: eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur für die einmalige Anwendung vorgesehen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/20/1428/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Givlaari 189 mg/ml Injektionslösung
Givosiran

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Givosiran-Natrium entsprechend 189 mg Givosiran in 1 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Natriumhydroxid
Phosphorsäure 85 %
Wasser für Injektionszwecke
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
189 mg/1 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1428/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Givlaari

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
--

ETIKETT AUF DER DURCHSTECHFLASCHE
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Givlaari 189 mg/ml Injektionslösung
Givosiran
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

189 mg/1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Givlaari 189 mg/ml Injektionslösung Givosiran

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Givlaari und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Givlaari beachten?
3. Wie ist Givlaari anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Givlaari aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Givlaari und wofür wird es angewendet?

Was ist Givlaari?

Givlaari enthält den Wirkstoff „Givosiran“.

Wofür wird Givlaari angewendet?

Givlaari wird zur Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrrie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren angewendet.

Was ist eine akute hepatische Porphyrrie?

Bei einer akuten hepatischen Porphyrrie handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die vererbbar ist. Sie wird durch einen Defekt in einem der Proteine verursacht, die für die Herstellung eines Moleküls namens Häm in der Leber verantwortlich sind. Da es ein Problem mit einem der für die Häm-Produktion benötigten Proteine gibt, kommt es zur Anreicherung einiger Substanzen, die für die Häm-Produktion verwendet werden, nämlich Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG). Zu viel ALA und PBG kann die Nerven schädigen und schwerwiegende Attacken mit Schmerzen, Übelkeit, Muskelschwäche und Veränderungen der geistigen Leistungsfähigkeit hervorrufen. Manche Patienten mit akuter hepatischer Porphyrrie zeigen auch zwischen den Attacken Symptome wie Schmerzen und Übelkeit. Lang anhaltende Komplikationen, die bei Patienten mit akuter hepatischer Porphyrrie beobachtet werden können, sind unter anderem Bluthochdruck sowie chronische Nieren- und Lebererkrankungen.

Wie Givlaari wirkt

Dieses Arzneimittel senkt die Menge eines Enzyms namens ALAS1, das für die Produktion von ALA und PBG in der Leber verantwortlich ist. Je weniger ALAS1 im Körper vorhanden ist, desto weniger ALA und PBG stellt die Leber her. Somit können die Auswirkungen der Erkrankung reduziert werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Givlaari beachten?

Givlaari darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie jemals allergisch auf Givosiran oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels reagiert haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Givlaari verabreicht wird.

Schwere allergische Reaktion

- Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion an sich entdecken. Die Anzeichen sind in Abschnitt 4 „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ aufgeführt.
- Wenn bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion auftritt, setzt Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal das Arzneimittel sofort ab und Sie müssen andere Arzneimittel einnehmen, um die Symptome zu kontrollieren.

Leberprobleme

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann Ihre Leber beeinträchtigen. Vor Beginn und regelmäßig während der Behandlung mit Givlaari werden bei Ihnen Bluttests zur Kontrolle Ihrer Leberfunktion durchgeführt. Wenn diese Tests ungewöhnliche Ergebnisse zeigen, entscheidet Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal, ob die Behandlung unterbrochen oder dauerhaft beendet wird. Abnormale Ergebnisse wurden bei manchen Patienten unter der Behandlung mit diesem Arzneimittel überwiegend zwischen 3 bis 5 Monate nach Behandlungsbeginn beobachtet.

Nierenprobleme

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann Ihre Nieren beeinträchtigen, insbesondere wenn bei Ihnen schon vorher Nierenprobleme diagnostiziert wurden. Ihr Arzt kontrolliert die Leistungsfähigkeit Ihrer Nieren, solange Sie dieses Arzneimittel anwenden, insbesondere wenn Sie bereits Nierenprobleme haben.

Tests der Homocystein-Konzentrationen

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel können Bluttests einen Anstieg des Homocysteins, einer Art Aminosäure, im Vergleich zu Ihrem Homocysteinspiegel vor Behandlungsbeginn zeigen. Ihr Arzt wird die Konzentrationen von Homocystein im Blut vor und während der Behandlung überprüfen. Wenn die Homocystein-Konzentrationen erhöht sind, kann Ihr Arzt Ihnen eine Homocystein-senkende Behandlung verordnen.

Kinder

Dieses Arzneimittel sollte nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden, da zur Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Altersgruppe keine Erfahrungen vorliegen.

Anwendung von Givlaari zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Bei der gleichzeitigen Anwendung bestimmter Medikamente kann dieses Arzneimittel deren Wirkung verlängern oder erhöhen oder ihre Nebenwirkungen verändern.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien legen nahe, dass dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen, bitten Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Ihr Arzt hilft Ihnen dann bei der Entscheidung, ob Sie das Stillen oder die Behandlung mit Givlaari beenden sollen. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für Ihr Kind als auch der Nutzen der Therapie für Sie zu berücksichtigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat voraussichtlich keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Givlaari enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Givlaari anzuwenden?

Wie viel Givlaari wird verabreicht?

Ihr Arzt berechnet, wie viel des Arzneimittels Sie erhalten. Die Menge hängt von Ihrem Körpergewicht ab.

- Die empfohlene Dosis beträgt 2,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht.
- Sie erhalten das Arzneimittel einmal im Monat (alle 4 Wochen).
- Wenn die Bluttests Hinweise auf Leberprobleme liefern, kann Ihr Arzt die Givlaari-Behandlung unterbrechen oder die Behandlung dauerhaft beenden. Ihr Arzt kann später die Behandlung mit einer niedrigeren Dosierung fortsetzen.

Wie ist Givlaari anzuwenden?

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal einmal monatlich verabreicht. Sie erhalten es als Injektion unter die Haut (subkutan) im Bauchbereich (Abdomen) oder in manchen Fällen in Ihren Oberarm oder Oberschenkel. Es findet ein Wechsel der Injektionsstelle statt. Wenn die Dosis 1 ml übersteigt, müssen mehr als eine Durchstechflasche und möglicherweise mehr als eine subkutane Injektion verabreicht werden.

Wenn Sie zu viel Givlaari erhalten

Im unwahrscheinlichen Fall, dass Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen zu viel verabreicht (eine Überdosis), werden Sie auf mögliche Nebenwirkungen kontrolliert.

Wenn Sie Ihre Givlaari-Dosis nicht erhalten haben

Wenn Sie einen Termin für eine Injektion versäumt haben, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Schwere allergische Reaktionen (gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie irgendwelche der folgenden Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion (anaphylaktischen Reaktion) an sich entdecken. Daraufhin werden die Injektionen gestoppt und Sie müssen womöglich andere Arzneimittel einnehmen, um die Reaktion in den Griff zu bekommen:

- Schwellung – hauptsächlich der Lippen, der Zunge oder im Hals, wodurch das Schlucken oder Atmen erschwert wird
- Atemprobleme oder Keuchen
- Schwindel oder Ohnmacht
- Hautausschlag, Nesselsucht
- Juckreiz

Sonstige Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen an sich entdecken:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Übelkeit
- Bluttests, die einen Anstieg der Transaminasen (Leberenzyme) zeigen (Zeichen einer möglichen Leberentzündung)
- Hautausschläge einschließlich roter, juckender oder trockener Haut, Ekzeme oder Nesselsucht
- Bluttests, die einen Anstieg des Kreatinins (Substanz, die von Ihrem Körper über die Nieren ausgeschieden wird) oder eine Senkung der glomerulären Filtrationsrate zeigen (Zeichen möglicher Nierenprobleme)
- Rötungen, Schmerzen, Juckreiz oder Schwellungen an der Injektionsstelle (Reaktion an der Injektionsstelle)
- Müdigkeit

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Eine Art allergischer Reaktion (Überempfindlichkeit) mit Symptomen wie Nesselsucht, Hautausschlag, Anschwellen von Augen, Mund oder Gesicht, Atembeschwerden, Juckreiz
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Erhöhung des Homocysteins (einer Art Aminosäure) im Bluttest

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Givlaari aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis/EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Dieses Arzneimittel ist nur für die einmalige Anwendung vorgesehen. Nach Anbruch des Arzneimittels unmittelbar verwenden.

Nicht über 25 °C lagern.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal entsorgen alle Arzneimittel, die nicht mehr verwendet werden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Givlaari enthält

- Der Wirkstoff ist Givosiran.
- Jeder ml enthält Givosiran-Natrium entsprechend 189 mg Givosiran.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumhydroxid, Phosphorsäure 85 % und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 „Givlaari enthält Natrium“.

Wie Givlaari aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel ist eine klare, farblose bis gelbe Lösung für Injektionszwecke.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit 1 ml Injektionslösung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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@genesispharmagroup.com

Malta

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

Česká republika

Alnylam Czech s.r.o.

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

medinfo@alnylam.com

Danmark

Alnylam Sweden AB

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

medinfo@alnylam.com

Deutschland

Alnylam Germany GmbH

Tel: 08002569526 (+49 8920190112)

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 5530 011

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

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.

Tel: 08002820025 (+31 203697861)

medinfo@alnylam.com

Norge

Alnylam Sweden AB

Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)

medinfo@alnylam.com

Österreich

Alnylam Austria GmbH

Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)

medinfo@alnylam.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 Biopharma SL d.o.o.

Tel: +386 1 292 70 90

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

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

Alnylam Netherlands B.V.

Tel/Sími: +31 20 369 7861

medinfo@alnylam.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

<----->

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Gebrauchsanweisung

Nur zur subkutanen Anwendung.

- Halten Sie Materialien bereit, die nicht in der Packung enthalten, aber für die Verabreichung notwendig sind, darunter eine sterile Spritze (1 ml oder 3 ml), eine 21-G-Nadel oder größere Nadel, eine 25-G- oder 27-G-Nadel und einen durchstichsicheren Behälter.
- Berechnen Sie die erforderliche Menge Givlaari anhand der empfohlenen gewichtsbasierten Dosis. Wenn die Dosis 1 ml übersteigt, müssen mehr als eine Durchstechflasche und möglicherweise mehr als eine subkutane Injektion verabreicht werden. Das maximal zulässige Volumen für eine Einzelinjektion beträgt 1,5 ml.
- Zum Aufziehen von Givlaari in die Spritze halten Sie die Durchstechflasche senkrecht oder in einem leichten Winkel. Achten Sie darauf, dass die abgeflachte Seite der Nadel nach unten zeigt.
- Ziehen Sie das angegebene Injektionsvolumen mit der 21-G-Nadel oder einer größeren Nadel auf.
- Verteilen Sie größere Volumina als 1,5 ml gleichmäßig auf mehrere Spritzen, wobei jede Injektion in etwa dieselbe Menge enthalten sollte.
- Halten Sie Nadel und Spritze gerade nach oben und klopfen Sie gegen die Spritze, damit alle Luftblasen aufsteigen. Sobald die Luftblasen oben sind, drücken Sie sanft auf den Kolben, um alle überschüssige Luft aus der Spritze zu entfernen. Überprüfen Sie, dass sich immer noch die korrekte Menge an Arzneimittel in der Spritze befindet.
- Wenn die Dosis vorbereitet ist und sich in der Anwendungsspritze befindet, ersetzen Sie die 21-G-Nadel oder größere Nadel gegen eine 25-G- oder 27-G-Nadel.
- Hinweis: Das Arzneimittel nicht in die 25-G- oder 27-G-Nadel drücken.
- Die Injektion kann in den Bauch oder bei Bedarf in den hinteren oder seitlichen Oberarm oder den Oberschenkel erfolgen. Denken Sie daran, die Injektionsstelle zu wechseln. Verabreichen Sie das Arzneimittel nicht in Narbengewebe oder Bereiche, die gerötet, entzündet oder angeschwollen sind.
- Hinweis: Bei der Verabreichung subkutaner Injektionen in den Bauch, sollte ein Abstand von 5,0 cm rund um den Nabel eingehalten werden.
- Reinigen Sie die vorgesehene Injektionsstelle mit einem in Alkohol getränkten Tupfer und lassen Sie sie komplett trocknen.
- Führen Sie die Injektion ordnungsgemäß durch. Nicht in eine Vene oder einen Muskel injizieren.
- Drücken Sie die Haut mit Daumen und Zeigefinger an der gewünschten Injektionsstelle zusammen und heben Sie sie an. Führen Sie die Nadel im rechten Winkel (90 Grad) ein, um die Injektion knapp unter die Haut abzugeben. Bei Patienten mit wenig subkutanem Gewebe oder wenn die Nadel länger als 2,5 cm ist, sollte die Nadel in einem 45-Grad-Winkel eingeführt werden.
- Drücken Sie nicht auf den Kolben, während Sie in die Haut stechen. Sobald die Nadel durch die Haut eingeführt wurde, lassen Sie die zusammengedrückte Haut los und geben die Dosis langsam und gleichmäßig ab. Nachdem Sie das Arzneimittel verabreicht haben, zählen Sie mindestens 5 Sekunden, bevor Sie die Nadel aus der Haut ziehen. Pressen Sie ggf. leicht mit einer Gaze oder einem Wattebausch auf die Injektionsstelle. Setzen Sie die Nadelkappe nicht wieder auf.
- Hinweis: Nach Einführen der Nadel nicht aspirieren, um Gewebeschäden, Hämatome und Blutergüsse zu vermeiden.
- Wenn mehr als eine Injektion für eine Einzeldosis Givlaari benötigt wird, sollten die Injektionsstellen mindestens 2 cm voneinander entfernt liegen.

- Die Durchstechflasche nur einmal verwenden. Nach Injektion der Dosis müssen alle unbenutzten Arzneimittel in der Durchstechflasche gemäß den geltenden Bestimmungen entsorgt werden.
- Verwenden Sie Spritzen, TransfERNadeln und Injektionsnadeln nur einmal. Entsorgen Sie benutzte Spritzen und Nadeln gemäß den geltenden Vorgaben.