

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Givlaari 189 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml oplossing bevat givosirannatrium dat gelijk staat aan 189 mg givosiran.

Elke injectieflacon bevat 189 mg givosiran.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze tot gele oplossing (pH ongeveer 7,0; osmolaliteit: 275–295 mOsm/kg).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Givlaari is geïndiceerd voor de behandeling van acute hepatische porfyrie (AHP) bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de behandeling van porfyrie.

Dosering

De aanbevolen dosering van Givlaari is 2,5 mg/kg, eenmaal per maand toegediend door middel van subcutane injectie. De dosering is gebaseerd op het daadwerkelijke lichaamsgewicht.

De patiëntdosering (in mg) en het volume (in ml) moeten als volgt worden berekend:

Lichaamsgewicht patiënt (kg) × dosering (2,5 mg/kg) = totale hoeveelheid (mg) geneesmiddel die moet worden toegediend.

Totale hoeveelheid (mg) gedeeld door concentratie van injectieflacon (189 mg/ml) = totale hoeveelheid (ml) geneesmiddel die moet worden geïnjecteerd.

Gemiste dosis

Als een dosis wordt overgeslagen, moet de behandeling zo spoedig mogelijk alsnog worden toegediend. De dosering moet worden hervat met maandelijkse intervallen na toediening van de gemiste dosis.

Dosisaanpassingen voor bijwerkingen

Bij patiënten met klinisch relevante verhoogde transaminasewaarden die een dosis overslaan en bij wie het transaminasegehalte daarna verbetert, kan een dosishervatting van 1,25 mg/kg of 2,5 mg/kg eenmaal per maand worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (bilirubine $\leq 1 \times$ de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) en aspartaataminotransferase (ASAT) $> 1 \times$ ULN of bilirubine $> 1 \times$ ULN tot $1,5 \times$ ULN). Givlaari is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] ≥ 15 tot < 90 ml/min/1,73 m²). Givlaari is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen of dialysepatiënten (zie rubriek 4.4.).

Pediatrische patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten van ≥ 12 tot < 18 jaar (zie rubriek 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van Givlaari bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Alleen voor subcutaan gebruik.

Dit geneesmiddel wordt geleverd als een gebruiksklare oplossing in een injectieflacon voor eenmalig gebruik.

- Het vereiste volume Givlaari moet worden berekend op basis van de aanbevelen, op het gewicht gebaseerde, dosis.
- Het maximaal aanvaardbare enkelvoudige injectievolume is 1,5 ml. Als de dosis meer dan 1 ml is, is er meer dan één injectieflacon nodig.
- Dosissen van meer dan 1,5 ml moeten worden toegediend door middel van meerdere injecties (waarbij de totale maandelijkse dosis gelijkmatig moet worden verdeeld over de spuiten en iedere injectie ongeveer dezelfde hoeveelheid moet bevatten) om eventueel ongemak op de injectieplaats te minimaliseren vanwege het injectievolume.
- Dit geneesmiddel moet subcutaan in de buik worden geïnjecteerd; andere injectieplaatsen zijn onder andere het dijbeen of de bovenarm.
- In het geval van opeenvolgende injecties of dosissen wordt aanbevolen om van injectieplaats te veranderen.
- Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend in littekenweefsel of gebieden die rood, ontstoken of opgezwollen zijn.

Voor gedetailleerde instructies, zie de gebruiksinstructies die alleen bestemd zijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en in de bijsluiters worden gegeven.

4.3 Contra-indicaties

Ernstige overgevoeligheid (zoals anafylaxie) voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met AHP-subtypes anders dan acute intermitterende porfyrie (AIP)

De werkzaamheids- en veiligheidsgegevens bij patiënten met AHP-subtypes anders dan AIP (hereditaire coproporfyrie (HCP), porphyria variegata (PV) en ALA-dehydratasedeficiënte porfyrie (ADP)) zijn beperkt (zie rubriek 5.1). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het beoordelen van de baten-risicoverhouding voor individuele patiënten met één van deze zeldzame subtypes van AHP.

Anafylactische reactie

Tijdens de klinische onderzoeken is er anafylaxie opgetreden bij één patiënt met een voorgeschiedenis van allergisch astma en atopie (zie rubriek 4.8). Er dient te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van anafylaxie. Als er sprake is van anafylaxie moet de toediening van dit geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet en moet de patiënt geschikte medische behandeling krijgen.

Verhoogde transaminasewaarden

Er zijn verhoogde transaminasewaarden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met givosiran. De verhoogde transaminasewaarden traden voornamelijk op tussen de 3 tot 5 maanden na de start van de behandeling (zie rubriek 4.8.)

Leverfunctietests moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan de start van de behandeling. Deze tests moeten maandelijks worden herhaald tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling, en daarna zoals klinisch geïndiceerd. Er moet worden overwogen om de behandeling te onderbreken of stop te zetten in het geval van klinisch relevante verhoogde transaminasewaarden. In geval van daaropvolgende verbetering van de transaminasewaarden moet hervatten van de behandeling met een dosis van 1,25 mg/kg na onderbreking worden overwogen (zie rubriek 4.2). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van de lagere dosis, vooral bij patiënten bij wie eerder verhoogde transaminasewaarden optraden. Er zijn geen gegevens over het opeenvolgend verhogen van de dosis van 1,25 mg/kg naar de dosis van 2,5 mg/kg na dosisonderbreking voor verhoogde transaminasewaarden (zie rubriek 4.8).

Bloed homocysteïne verhoogd

Het gehalte homocysteïne in het bloed kan verhoogd zijn bij patiënten met AHP, vitaminedeficiënties of chronische nieraandoening. Tijdens de behandeling met givosiran zijn verhogingen van het gehalte homocysteïne in het bloed waargenomen in vergelijking met de niveaus vóór de behandeling (zie rubriek 4.8). De klinische relevantie van de stijgingen van bloed homocysteïne tijdens de behandeling met givosiran is onbekend. Stijgingen in homocysteïne zijn echter eerder in verband gebracht met een verhoogd risico op trombo-embolische voorvallen.

Meting van het gehalte homocysteïne in het bloed vóór aanvang van de behandeling en controle op veranderingen tijdens de behandeling met givosiran wordt aanbevolen. Bij patiënten met een verhoogd gehalte homocysteïne kan een homocysteïneverlagende behandeling worden overwogen.

Effecten op de nierfunctie

Er zijn verhoogde serumcreatininewaarden en verlaagde eGFR-waarden gemeld tijdens de behandeling met givosiran (zie rubriek 4.8). Tijdens het placebogecontroleerde onderzoek was de mediane stijging van creatininewaarden in maand 3 6,5 $\mu\text{mol/l}$ (0,07 mg/dl). De veranderingen eindigden of stabiliseerden in maand 6 met een continue maandelijks behandeling met 2,5 mg/kg givosiran.

Progressie van nierfunctiestoornis is waargenomen bij sommige patiënten met reeds bestaande nierziekte. Het zorgvuldig bewaken van de nierfunctie tijdens de behandeling is in dergelijke gevallen vereist.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tijdens een klinisch onderzoek naar de interactie met andere geneesmiddelen zorgde givosiran voor een zwakke tot matige afname van de activiteit van bepaalde CYP450-enzymen in de lever, waardoor de plasmablootstellingen toenamen:

- CYP1A2: 1,3-voudige toename van C_{\max} en 3,1-voudige toename van $AUC_{0-\infty}$ van cafeïne
- CYP2D6: 2,0-voudige toename van C_{\max} en 2,4-voudige toename van $AUC_{0-\infty}$ van dextromethorfan
- CYP2C19: 1,1-voudige toename van C_{\max} en 1,6-voudige toename van $AUC_{0-\infty}$ van omeprazol
- CYP3A4: 1,2-voudige toename van C_{\max} en 1,5-voudige toename van $AUC_{0-\infty}$ van midazolam
- CYP2C9: geen effect op de blootstelling aan losartan

Ga voorzichtig te werk bij het gebruik van geneesmiddelen die substraten zijn van CYP1A2 of CYP2D6 bij patiënten die worden behandeld met Givlaari, aangezien Givlaari het therapeutische effect van deze geneesmiddelen kan vergroten of verlengen of de bijwerkingsprofielen hiervan kan veranderen. Overweeg het verlagen van de dosis van de CYP1A2- of CYP2D6-substraten in overeenstemming met de goedgekeurde productinformatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van givosiran bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken in aanwezigheid van maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Tijdens een zwangerschap moet er goed worden nagedacht over het gebruik van dit geneesmiddel, waarbij de verwachte gezondheidsvoordelen voor de vrouw en de mogelijke risico's voor de foetus in overweging moeten worden genomen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of givosiran/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat givosiran/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Givlaari moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van givosiran op de vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek werd geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Givlaari heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met givosiran zijn injectieplaatsreacties (36%), nausea (32,4%) en vermoeidheid (22,5%). De bijwerkingen die zorgden voor stopzetting van de behandeling waren verhoogde transaminasewaarden (0,9%) en anafylactische reactie (0,9%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gesorteerd op frequentie aan de hand van de MedDRA-voorkeurstermen binnen de MedDRA systeem/orgaanklassen (SOC). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De frequentie van de bijwerkingen wordt weergegeven volgens de volgende categorieën:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Vaak
	Anafylactische reactie	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	Zeer vaak
	Pancreatitis	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash ^a	Zeer vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) verlaagd ^b	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreacties	Zeer vaak
	Vermoeidheid	Zeer vaak
Onderzoeken	Bloed homocysteïne verhoogd ^c	Vaak

^a Omvat pruritus, eczeem, erytheem, rash, rash pruritus, urticaria.

^b Omvat bloed creatinine verhoogd, GFR verlaagd, chronische nieraandoening (geschatte GFR (eGFR) verlaagd), nierfunctie verminderd.

^c Omvat bloed homocysteïne abnormaal, hyperhomocysteinemie, bloed homocysteïne verhoogd.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Leverfunctietests

Tijdens het placebogecontroleerde onderzoek waren er 7 patiënten (14,6%) die werden behandeld met givosiran en één patiënt (2,2%) die werd behandeld met een placebo bij wie verhoogde alanineaminotransferasewaarden (ALAT-waarden) optraden (meer dan 3 keer de ULN). Bij 5 patiënten die werden behandeld met givosiran daalden de transaminasewaarden weer bij een aanhoudende dosering van 2,5 mg/kg. Conform het protocol stopte één patiënt (met porphyria variegata) met ALAT-waarden van meer dan 8 keer de ULN met de behandeling en werd de behandeling bij één patiënt met ALAT-waarden van meer dan 5 keer de ULN onderbroken en hervat met een dosering van 1,25 mg/kg. Bij beide patiënten daalden de ALAT-waarden vervolgens weer.

Reacties op de injectieplaats

Tijdens placebogecontroleerd en open-label klinisch onderzoek werden er bij 36% van de patiënten reacties op de injectieplaats gemeld. Deze waren over het algemeen licht of matig in ernst, meestal van korte duur en verdwenen zonder behandeling. De vaakst gemelde symptomen waren erytheem, pijn en jeuk. Reacties op de injectieplaats traden op bij 7,8% van de injecties en resulteerden niet in stopzetting van de behandeling. Drie patiënten (2,7%) kregen last van enkelvoudige, kortstondige,

uitgestelde reacties (erytheem) op de plaats van een eerdere injectie toen er een daaropvolgende dosis werd toegediend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld. In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te controleren op klachten of verschijnselen van bijwerkingen en een gepaste symptomatische behandeling in te stellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij metabole aandoeningen, overige, ATC-code: A16AX16

Werkingsmechanisme

Givosiran is een dubbelstrengs klein interfererend ribonucleïnezuur (siRNA) dat zorgt voor degradatie van messenger-ribonucleïnezuur (mRNA) van aminolevulinezuursynthase 1 (*ALAS1*) in hepatocyten door middel van RNA-interferentie, wat leidt tot een verlaging van de geïnduceerde *ALAS1*-mRNA-waarden in de lever naar normale waarden. Dit leidt tot lagere circulerende spiegels van de neurotoxische tussenproducten aminolevulinezuur (ALA) en porfobilinogeen (PBG), de belangrijkste causale factoren van aanvallen en andere ziektemanifestaties van AHP.

Farmacodynamische effecten

Tijdens het placebogecontroleerde onderzoek bij patiënten met AHP die eenmaal per maand 2,5 mg/kg givosiran kregen (ENVISION), werden er 14 dagen na de eerste dosis ten opzichte van de baseline mediane verlagingen waargenomen in de urinaire ALA- en PBG-waarden van respectievelijk 83,7% en 75,1%. De maximale verlagingen van de ALA- en PBG-waarden werden ongeveer in maand 3 bereikt, met mediane verlagingen ten opzichte van de baseline van 93,8% voor ALA en 94,5% voor PBG, die aanhielden bij herhaaldelijke maandelijkse dosering.

Uit de gegevens en modellen bleek dat een maandelijkse dosering met 2,5 mg/kg givosiran leidde tot een grotere verlaging en minder schommeling van de ALA-waarden in vergelijking met dosissen van minder dan 2,5 mg/kg of een dosering van eenmaal per 3 maanden.

Immunogeniciteit

Tijdens placebogecontroleerde en open-label klinisch onderzoek ontwikkelde 1 van de 111 patiënten met AHP (0,9%) behandelingsgerelateerde anti-drug-antilichamen (*anti-drug antibodies*, ADA) tijdens de behandeling met givosiran. De ADA-titers waren laag en van korte duur, zonder bewijs van effecten op de klinische werkzaamheid, de veiligheid of de farmacokinetische of farmacodynamische profielen van het geneesmiddel.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van givosiran is vastgesteld tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multinational onderzoek (ENVISION).

ENVISION

In totaal werden er 94 patiënten met AHP (89 patiënten met acute intermitterende porfyrie (AIP), 2 patiënten met porphyria variegata (PV), 1 patiënt met hereditaire coproporfyrie (HCP) en 2 patiënten met een niet-geïdentificeerde mutatie in een porfyrie-gerelateerd gen) 1:1 gerandomiseerd. Ze kregen eenmaal per maand subcutane injecties van 2,5 mg/kg givosiran of placebo gedurende een dubbelblinde periode van 6 maanden. De groep patiënten die werd gerandomiseerd in de givosiran-groep bestond uit 46 patiënten met AIP, 1 patiënt met PV en 1 patiënt met HCP. Voor dit onderzoek bestonden de inclusiecriteria uit een minimum van 2 porfyrieanvallen waarvoor ziekenhuisopname nodig was, een dringend bezoek aan een gezondheidszorginstelling of intraveneuze heminetoediening bij de patiënt thuis in de 6 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek. Het gebruik van hemine werd tijdens het onderzoek toegestaan om acute porfyrieanvallen te behandelen. De mediane leeftijd van de patiënten uit het ENVISION-onderzoek was 37,5 jaar (bereik van 19 tot 65 jaar); 89,4% van de patiënten was vrouwelijk en 77,7% was blank. De behandelgroepen waren in balans met betrekking tot het aantal porfyrieanvallen per jaar in het verleden (met een mediaan baselineaantal van 8 aanvallen per jaar), eerder gebruik van hemine als profylaxe, het gebruik van opioïden als geneesmiddelen en door de patiënt gerapporteerde chronische symptomen tussen de aanvallen door.

De belangrijkste maatstaf van de werkzaamheid was het aantal aanvallen per jaar (AAJ) van alle porfyrieanvallen bij elkaar tijdens de dubbelblinde periode van 6 maanden. Deze maatstaf bestond uit drie onderdelen: aanvallen waarvoor ziekenhuisopname nodig was, een dringend bezoek aan een gezondheidszorginstelling of intraveneuze heminetoediening bij de patiënt thuis. Deze samengestelde werkzaamheidsmaatstaf werd beoordeeld als primair eindpunt bij patiënten met AIP en als secundair eindpunt bij de algemene populatie van patiënten met AHP. De behandeling met dit geneesmiddel leidde tot een significante verlaging van het AAJ van alle porfyrieanvallen bij elkaar in vergelijking met de placebo. Deze verlaging was 74% bij patiënten met AIP (Tabel 2). De resultaten van patiënten met AHP waren vergelijkbaar, met een verlaging van 73%. Er werden consistente resultaten waargenomen voor alle 3 onderdelen van het samengestelde eindpunt met betrekking tot porfyrieanvallen.

De resultaten na 6 maanden hielden aan tot en met maand 12 met een mediaan AAJ (Q1, Q3) van 0,0 (0,0, 3,5) bij patiënten met voortgezette dosering met het geneesmiddel tijdens de open-label verlengingsperiode.

Givosiran verminderde het aantal porfyrieanvallen in vergelijking met de placebo bij patiënten met AHP. Dit gold voor alle vooraf vastgestelde subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, ras, regio, body mass index (BMI) bij baseline, eerder gebruik van hemineprofylaxe, aantal aanvallen in de medische voorgeschiedenis, eerder chronisch gebruik van opioïden wanneer de patiënt geen aanval had, en de aanwezigheid van eerdere chronische symptomen wanneer de patiënt geen aanval had.

Bij patiënten met AIP werden er nog bijkomende eindpunten beoordeeld met betrekking tot de klinische werkzaamheid. Deze worden samengevat in Tabel 2.

Tabel 2: Resultaten van de klinische werkzaamheid bij patiënten met AIP tijdens de dubbelblinde periode van 6 maanden van het ENVISION-onderzoek

Eindpunt	Placebo (N = 43)	Givosiran (N = 46)
Aantal aanvallen per jaar van alle porfyrieanvallen bij elkaar^a		
Gemiddeld AAJ (95% BI) ^b	12,5 (9,4; 16,8)	3,2 (2,3; 4,6)
AAJ-verhouding (95% BI) ^b (givosiran/placebo)	0,26 (0,16; 0,41)	
P-waarde ^b	< 0,001	
Mediaan AAJ (Q1, Q3)	10,7 (2,2; 26,1)	1,0 (0,0; 6,2)
Aantal patiënten met 0 aanvallen (%)	7 (16,3)	23 (50,0)
Aantal dagen hemegebruik per jaar		
Gemiddelde (95% BI) ^b	29,7 (18,4; 47,9)	6,8 (4,2; 10,9)
Verhouding (95% BI) ^b (givosiran/placebo)	0,23 (0,11; 0,45)	
P-waarde ^b	< 0,001	
Dagelijkse score voor ergste pijn^c		
Baseline, mediaan (Q1, Q3)	3,3 (1,9; 5,6)	2,2 (1,2; 4,5)
Mediaan van verschil tussen behandelingen (95% BI) (givosiran-placebo)	-10,1 (-22,8; 0,9)	
P-waarde	< 0,05	
PCS van SF-12^d		
Baseline, gemiddelde (SD)	38,4 (9,4)	39,4 (9,6)
Verandering ten opzichte van baseline in maand 6, gemiddelde kleinste kwadraat (95% BI)	1,4 (-1,0; 3,9)	5,4 (3,0; 7,7)
Gemiddeld verschil tussen kleinste kwadraten (95% BI) (givosiran-placebo)	3,9 (0,6; 7,3)	
Nominale P-waarde	< 0,05	

AAJ, aantal aanvallen per jaar; AIP, acute intermitterende porfyrie; BI, betrouwbaarheidsinterval; Q1, kwartiel 1; Q3, kwartiel 3; PCS, Physical Component Summary (overzicht van fysieke componenten); SF-12, korte vragenlijst met 12 vragen over de gezondheid

^a Alle porfyrieanvallen bij elkaar; bestaan uit drie onderdelen: aanvallen waarvoor ziekenhuisopname nodig was, een dringend bezoek aan een gezondheidszorginstelling, of intraveneuze heminetoediening bij de patiënt thuis.

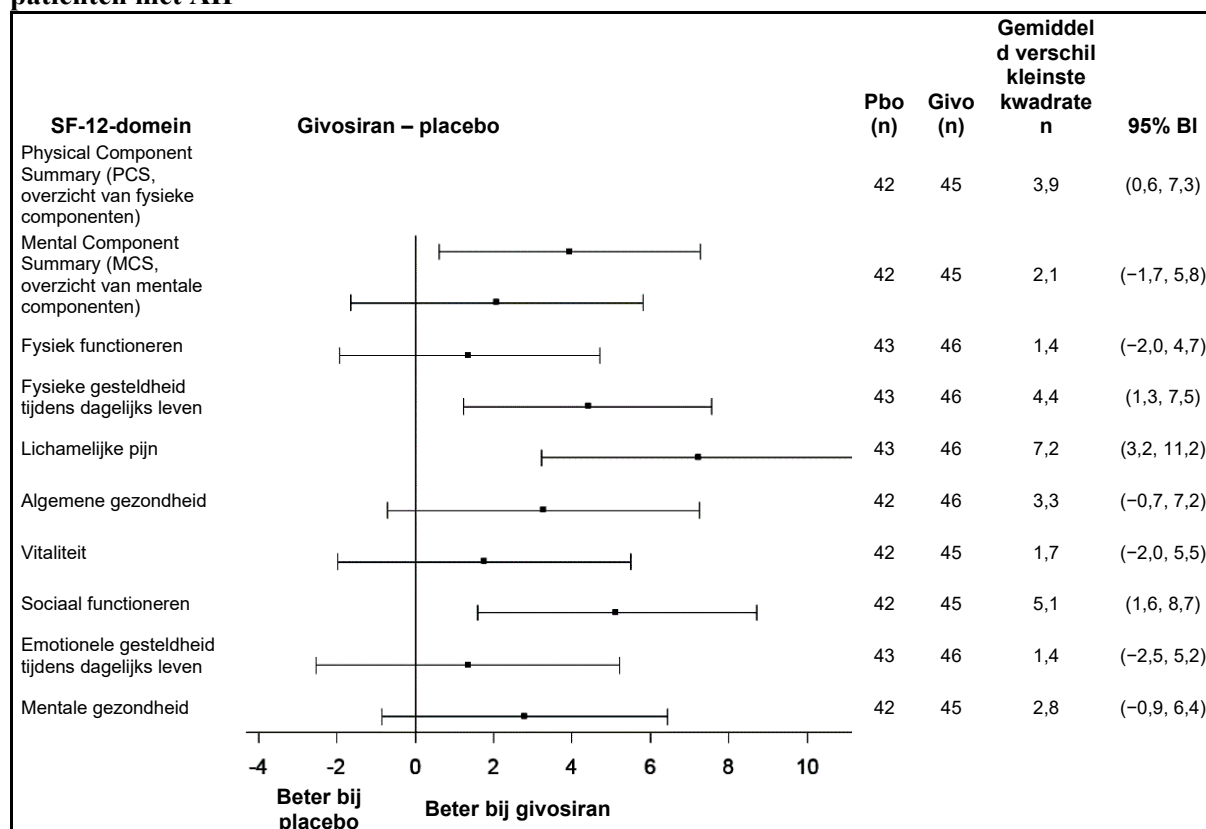
^b Gebaseerd op een negatief binomiaal regressiemodel. Een verhouding van < 1 duidt op een gunstig resultaat voor givosiran.

^c De patiënten beoordeelden zelf dagelijks hun ergste pijn op basis van een schaal van 0 tot 10. Een lagere score betekende minder symptomen. De mediaan van het verschil tussen de behandelingen en het BI werden geschat aan de hand van de Hodges-Lehmann-methode; de *p*-waarde werd gebaseerd op de rangtekentoets van Wilcoxon, die post-hoc werd uitgevoerd nadat gegevens een significante afwijking van de normale distributie lieten zien.

^d Een hogere score duidde op een verbeterde gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, die werd geanalyseerd aan de hand van het mixed-effectmodel met herhaalde metingen. Het eindpunt werd niet formeel getest voor statistische significantie; er werd een nominale *p*-waarde gemeld.

Naast de grotere verbetering in maand 6 van de SF-12 PCS-score ten opzichte van de baseline in vergelijking met patiënten die werden behandeld met een placebo, was er consistent bewijs van de gunstige effecten van dit geneesmiddel met betrekking tot lichamelijke pijn, fysieke gesteldheid tijdens dagelijks leven en sociaal functioneren, maar niet met betrekking tot de algemene gezondheid, fysiek functioneren, emotionele gesteldheid tijdens dagelijks leven, vitaliteit en mentale gezondheid (Figuur 1).

Figuur 1: Veranderingen in maand 6 van de SF-12-domeinscores ten opzichte van de baseline bij patiënten met AIP



AIP, acute intermitterende porfyrie; BI, betrouwbaarheidsinterval; Givo, givosiran; Pbo, placebo; LS, Least Square (kleinste kwadraat); MCS, Mental Component Summary (overzicht van mentale componenten); PCS, Physical Component Summary (overzicht van fysieke componenten); SF-12, korte vragenlijst met 12 vragen over de gezondheid (versie 2).

Tijdens een algemene patiëntenbeoordeling (PGIC, globale impressie van de patiënt met betrekking tot veranderingen) gaf een groter deel van de patiënten met AIP die werden behandeld met givosiran (61,1%) ten opzichte van de patiënten die behandeld werden met placebo (20%) aan dat hun algemene status 'erg veel' of 'veel' was verbeterd sinds het begin van het onderzoek.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met dit geneesmiddel in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van AHP (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening werd givosiran snel geabsorbeerd met een tijd tot maximale plasmaconcentratie (t_{max}) van 0,5 tot 2 uur. Bij een maandelijks dosis van 2,5 mg/kg waren de hoogste plasmaconcentraties van givosiran in stabiele toestand (C_{max}) en het gebied onder de curve vanaf de tijd van dosering tot 24 uur na de dosering (AUC_{24}) respectievelijk 321 ± 163 ng/ml en 4130 ± 1780 ng h/ml, en de corresponderende waarden voor de actieve metaboliet waren respectievelijk $123 \pm 79,0$ ng/ml en 1930 ± 1210 ng h/ml.

Distributie

Givosiran wordt voor meer dan 90% gebonden aan plasma-eiwitten binnen het concentratiebereik dat werd waargenomen bij mensen bij een maandelijks dosis van 2,5 mg/kg. De populatieschatting voor

het schijnbare distributievolume in stabiele toestand (V_d/F) was 10,4 l voor givosiran en de actieve metaboliet. Givosiran en de actieve metaboliet worden voornamelijk gedistribueerd naar de lever na subcutane toediening.

Biotransformatie

Givosiran wordt door nucleasen gemetaboliseerd tot kortere oligonucleotiden. De actieve metaboliet AS(N-1)3' givosiran (met dezelfde werkzaamheid als givosiran) was een belangrijke metaboliet in plasma met 45% blootstelling (AUC_{0-24}) ten opzichte van givosiran bij een maandelijks dosering van 2,5 mg/kg. In-vitro-onderzoeken tonen aan dat givosiran niet wordt gemetaboliseerd door CYP450-enzymen.

Eliminatie

Givosiran en zijn actieve metaboliet worden voornamelijk uit plasma geëlimineerd door middel van metabolisering, met een geschatte terminale halfwaardetijd van 5 uur. De populatieschatting voor de schijnbare plasmaklaring was 36,6 l/h voor givosiran en 23,4 l/h voor AS(N-1)3' givosiran. Na subcutane toediening werd respectievelijk tot 14% en 13% van de toegediende dosis givosiran uitgescheiden in urine als givosiran en de actieve metaboliet, over een periode van 24 uur. De renale klaring varieerde van 1,22 tot 9,19 l/h voor givosiran en 1,40 tot 12,34 l/h voor zijn actieve metaboliet.

Lineariteit/non-lineariteit

Givosiran en zijn actieve metaboliet vertoonden lineaire farmacokinetiek in plasma binnen een dosisbereik van 0,35 tot 2,5 mg/kg. Bij dosissen hoger dan 2,5 mg/kg, steeg de plasmablootstelling iets meer dan dosisverhoudingsgewijs. Givosiran vertoonde tijdonafhankelijke farmacokinetiek bij chronische dosering met de aanbevolen maandelijks dosis van 2,5 mg/kg. Er was geen sprake van accumulatie van givosiran of de actieve metaboliet in plasma na herhaaldelijke maandelijks dosering.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De plasmaconcentraties van givosiran vormen geen weerspiegeling van de mate of duur van de farmacodynamische activiteit. Aangezien givosiran een behandeling is die zich op de lever richt, dalen de concentraties in plasma snel doordat het wordt opgenomen in de lever. In de lever vertoont givosiran een lange halfwaardetijd, wat leidt tot een langduriger farmacodynamisch effect dat tijdens het maandelijks doseringsinterval aanhoudt.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten > 65 jaar. Leeftijd was niet een significante covariaat bij de farmacokinetiek van givosiran.

Geslacht en ras

Tijdens klinische onderzoeken was er geen verschil in de farmacokinetiek of farmacodynamiek van givosiran op basis van geslacht of ras.

Leverfunctiestoornis

Volwassen patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (bilirubine $\leq 1 \times \text{ULN}$ en ASAT $> 1 \times \text{ULN}$, of bilirubine $> 1 \times \text{ULN}$ tot $1,5 \times \text{ULN}$) hadden een vergelijkbare blootstelling aan givosiran en zijn actieve metaboliet en een vergelijkbare farmacodynamiek (procentuele afname van ALA- en PBG-waarden in urine) als patiënten met een normale leverfunctie. Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornis

Volwassen patiënten met een lichte nierfunctiestoornis ($\text{eGFR} \geq 60$ tot $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), een matige nierfunctiestoornis ($\text{eGFR} \geq 30$ tot $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) of een ernstige nierfunctiestoornis

(eGFR ≥ 15 tot < 30 ml/min/1,73 m²) hadden een vergelijkbare plasmablootstelling aan givosiran en zijn actieve metaboliet en een vergelijkbare farmacodynamiek (procentuele afname van ALA- en PBG-waarden in urine) als patiënten met een normale nierfunctie (eGFR \geq tot 90 ml/min/1,73 m²). Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten met eindstadium nierfalen of dialysepatiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens suggereren dat lichaamsgewicht, maar niet leeftijd, een significante covariaat was bij de farmacokinetiek van givosiran. Bij een dosis van 2,5 mg/kg is een vergelijkbare blootstelling verwacht bij jongeren van 12 jaar en ouder als bij volwassenen met hetzelfde lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Uit de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering bij ratten en apen bleek dat de rat het meest gevoelig was voor givosiran-gerelateerde gevolgen, waarbij de lever werd aangeduid als het primaire doelorgaan van toxiciteit bij zowel ratten als apen. Er werden geen negatieve resultaten in verband gebracht met chronische wekelijks toediening van givosiran bij ratten en apen met dosissen die respectievelijk leidden tot 3,5- en 26,3-voudige blootstelling in vergelijking met de blootstelling die werd bereikt bij patiënten die de maximale aanbevolen menselijke dosis kregen.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Givosiran vertoonde *in vitro* en *in vivo* geen potentiële genotoxiciteit.

Er werden onderzoeken naar carcinogeniciteit uitgevoerd bij Tg-rasH2-muizen en Sprague Dawley-ratten. Bij de beoordeling van givosiran in een 26 weken durend onderzoek naar carcinogeniciteit bij Tg-rasH2-muizen werden geen aanwijzingen gevonden van carcinogeniciteit bij dosisniveaus tot 1.500 mg/kg/maand. Het 2-jarige onderzoek naar carcinogeniciteit bij ratten resulteerde in neoplastische effecten die beperkt waren tot een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen bij mannetjes bij een dosis van 100 mg/kg/maand (een blootstelling aan plasmaspiegels van 42 keer de maximale aanbevolen dosis bij de mens (MRHD, *maximum recommended human dose*), gebaseerd op de AUC). Bovendien werden proliferatieve preneoplastische laesies in de lever waargenomen bij vrouwtjes bij doses van 50 mg/kg/maand (een blootstelling aan plasmaspiegels van 15 keer de MRHD, gebaseerd op de AUC). De relevantie van deze bevinding voor de beoogde doelpopulatie is onbekend.

Reproductietoxiciteit

Er zijn embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen tijdens organogenese. Givosiran toonde aanzienlijke maternale toxiciteit aan bij konijnen (waaronder een gemiddeld matернаal gewichtsverlies) en leidde tot meer post-implantatieverliezen vanwege toegenomen vroegtijdige resorptie en een lage incidentie van skeletvariaties. Deze bevindingen werden beschouwd als een indirect gevolg secundair aan maternale toxiciteit. Er werden geen negatieve gevolgen waargenomen bij ratten waarbij de matернаal toxische dosis werd toegediend (ongeveer 9 keer de genormaliseerde maximale aanbevolen menselijke dosis).

Tijdens een postnataal ontwikkelingsonderzoek bij ratten was er geen effect op de groei en ontwikkeling van de nakomelingen.

Er werden geen negatieve gevolgen waargenomen met betrekking tot de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten waarbij givosiran werd toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Fosforzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Zodra de injectieflacon is geopend, moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon met een rubberstop met fluorpolymeercoating en aluminium flip-offverzegeling.
Elke injectieflacon bevat 1 ml oplossing voor injectie.

Verpakking met één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1428/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 maart 2020
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Givlaari 189 mg/ml oplossing voor injectie
givosiran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat givosirannatrium dat gelijk staat aan 189 mg givosiran in 1 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Natriumhydroxide

Fosforzuur

Water voor injecties

Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

189 mg/1 ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1428/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Givlaari

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Givlaari 189 mg/ml oplossing voor injectie
givosiran
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

189 mg/1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Givlaari 189 mg/ml, oplossing voor injectie givosiran

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Givlaari en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Givlaari en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Givlaari?

Givlaari bevat de werkzame stof ‘givosiran’.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van acute hepatische porfyrie bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

Wat is acute hepatische porfyrie?

Acute hepatische porfyrie is een zeldzame erfelijke ziekte. Deze wordt veroorzaakt door een defect in een van de eiwitten die een molecuul aanmaken in de lever dat ‘heem’ heet. Doordat er een probleem is met een van de eiwitten die nodig is om heem te maken, ontstaat er een ophoping van enkele van de stoffen die worden gebruikt om heem te produceren, namelijk aminolevulinezuur (ALA) en porfobilinogeen (PBG). Te veel ALA en PBG kan zenuwen beschadigen en ernstige aanvallen van pijn, misselijkheid, spierzwakte en veranderingen in het geestelijk functioneren veroorzaken. Sommige mensen met acute hepatische porfyrie kunnen tussen de aanvallen door ook last krijgen van verschijnselen als pijn en misselijkheid. Langduriger complicaties die kunnen worden waargenomen bij mensen met acute hepatische porfyrie zijn onder andere een hoge bloeddruk, chronische nierziekte en leverziekte.

Hoe werkt dit middel?

Dit middel verlaagt de hoeveelheid van een enzym dat ‘ALAS1’ wordt genoemd. Dit enzym regelt hoeveel ALA en PBG wordt aangemaakt door de lever.

- Door de hoeveelheid ALAS1 te verlagen, maakt de lever minder ALA en PBG aan.
- Hierdoor kunnen de gevolgen van de ziekte afnemen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U heeft in het verleden een ernstige allergische reactie gekregen door givosiran of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

Ernstige allergische reactie

- Neem direct contact op met uw arts of verpleegkundige als u last krijgt van verschijnselen van een ernstige allergische reactie. Deze verschijnselen staan vermeld onder 'Ernstige bijwerkingen' in rubriek 4.
- Als u een ernstige allergische reactie krijgt, zal uw arts of verpleegkundige de behandeling met het geneesmiddel onmiddellijk stopzetten. Mogelijk moet u andere geneesmiddelen gebruiken om de verschijnselen te bestrijden.

Leverproblemen

Het gebruik van dit geneesmiddel kan invloed hebben op uw lever. U zult bloedonderzoeken ondergaan om uw leverfunctie te controleren voordat u begint met de behandeling met dit middel en periodiek tijdens de behandeling. Als deze onderzoeken abnormale resultaten opleveren, zal uw arts of verpleegkundige bepalen of de behandeling met dit middel tijdelijk moet worden onderbroken of volledig moet worden gestopt. Abnormale resultaten zijn waargenomen bij sommige patiënten die werden behandeld met dit geneesmiddel, met name tussen 3 en 5 maanden na het begin van de behandeling.

Nierproblemen

Het gebruik van dit geneesmiddel kan invloed hebben op uw nieren, vooral wanneer bij u al een diagnose van nierproblemen is gesteld. Uw arts zal de werking van uw nieren controleren terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, met name als u al nierproblemen heeft.

Tests op het gehalte homocysteïne

Tijdens het gebruik van dit middel kan uit bloedonderzoek blijken dat het gehalte homocysteïne (een soort aminozuur) is gestegen vergeleken met het gehalte homocysteïne voordat u met de behandeling begon. Uw arts zal het gehalte homocysteïne in uw bloed vóór en tijdens de behandeling controleren. Als uw gehalte homocysteïne is verhoogd, kan uw arts u een behandeling geven die het gehalte homocysteïne verlaagd.

Kinderen

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen die jonger zijn dan 12 jaar, aangezien er geen ervaring is met het gebruik van het geneesmiddel in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Givlaari nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Wanneer u bepaalde geneesmiddelen gebruikt, kan dit geneesmiddel ervoor zorgen dat het effect hiervan langer duurt of toeneemt, of dat de bijwerkingen ervan veranderen.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Borstvoeding

Onderzoeken met dieren suggereren dat dit geneesmiddel kan overgaan in de moedermelk. Als u borstvoeding geeft, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts bepaalt dan of borstvoeding of de behandeling met dit middel moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor uw kind en het voordeel van behandeling voor u in overweging moeten worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Givlaari bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Hoeveel van dit middel wordt er toegediend?

Uw arts besluit hoeveel geneesmiddel moet worden toegediend. De dosis is afhankelijk van uw lichaamsgewicht.

- De aanbevolen dosering is 2,5 milligram per kilo lichaamsgewicht.
- U krijgt het geneesmiddel eenmaal per maand (iedere 4 weken)
- Als de bloedonderzoeken problemen met uw lever aantonen, kan uw arts de behandeling met dit middel onderbreken of volledig stopzetten. Uw arts kan overwegen om de behandeling opnieuw op te starten met een lagere dosis.

Hoe wordt dit middel toegediend?

Dit geneesmiddel wordt u eenmaal per maand toegediend door een arts of verpleegkundige. Het wordt met een injectie onder de huid toegediend (subcutaan) in uw buikgebied (abdomen) of, in sommige gevallen, in uw bovenarm of dijbeen. De plaats van de injectie wordt afgewisseld. Als de dosis meer dan 1 ml is, zijn er meer injectieflacons nodig en moeten er mogelijk meerdere subcutane injecties worden toegediend.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

In het onwaarschijnlijke geval dat uw arts of verpleegkundige u te veel toedient (een overdosis), zal hij of zij controleren of u bijwerkingen heeft.

Heeft u een dosis gemist?

Als u een afspraak voor een injectie heeft gemist, moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts of verpleegkundige.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Ernstige allergische reacties (soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Neem direct contact op met uw arts of verpleegkundige als u last krijgt van een van de volgende verschijnselen van een ernstige allergische reactie (anafylactische reactie) - de injectie moet dan worden gestopt en mogelijk moet u andere geneesmiddelen gebruiken om de reactie onder controle te houden:

- zwelling – voornamelijk de lippen, tong of keel, waardoor het moeilijk is om te slikken of te ademen
- ademhalingsproblemen of piepende ademhaling
- duizeligheid of flauwvallen
- huiduitslag, netelroos
- jeuk

Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Misselijkheid
- Bloedonderzoeken tonen verhoogde transaminasewaarden; dit zijn leverenzymen (een teken van mogelijke leverontsteking)
- Huiduitslag, waaronder een rode, jeukende of droge huid, eczeem of galbulten
- Bloedonderzoeken tonen een stijging van de creatiniewaarde, een stof die door uw nieren uit uw lichaam wordt verwijderd, of een afname van de glomerulaire filtratiesnelheid (tekenen van mogelijke nierproblemen)
- Roodheid, pijn, jeuk of zwelling op de plaats van de injectie (reactie op de injectieplaats)
- Vermoeidheid

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Een soort allergische reactie (overgevoeligheid) met verschijnselen zoals netelroos, huiduitslag, opgezwollen ogen, mond of gezicht, moeite met ademen, jeuk
- Ontsteking van de alveesklier (pancreatitis)
- Bloedonderzoek toont een gestegen gehalte homocysteïne (een type aminozuur)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Zodra het product is geopend, moet het onmiddellijk worden gebruikt.

Bewaren beneden 25 °C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw arts of verpleegkundige zal alle geneesmiddelen afvoeren die niet meer worden gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is givosiran.
- Elke ml bevat givosirannatrium dat gelijk staat aan 189 mg givosiran.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumhydroxide, fosforzuur en water voor injecties. Zie rubriek 2, 'Givlaari bevat natrium'.

Hoe ziet Givlaari eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een heldere, kleurloze tot gele oplossing voor injectie.

Iedere verpakking bevat één injectieflacon met 1 ml oplossing voor injectie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 0800 81 443 (+32 234 208 71)
medinfo@alnylam.com

Luxembourg/Luxemburg

Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 80085235 (+352 203 014 48)
medinfo@alnylam.com

България

Genesis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 969 3227
medinfo@genesishpharmagroup.com

Malta

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

Slovenija

Genesis Biopharma SL d.o.o.

Tel: +386 1 292 70 90

medinfo@genesishpharmagroup.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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruiksaanwijzingen

Alleen voor subcutaan gebruik.

- Verzamel de materialen die niet in de verpakking zitten, maar die u wel nodig hebt voor de toediening, namelijk een steriele spuit (1 ml of 3 ml), een naald van 21-gauge (G) of groter, een naald van 25 G of 27 G en een container voor scherp afval.
- Bereken het vereiste volume Givlaari op basis van de aanbevolen dosis die op het gewicht is gebaseerd. Als de dosis meer dan 1 ml is, moet u meer dan één injectieflacon gebruiken en moeten er mogelijk meerdere subcutane injecties worden toegediend. Het maximaal aanvaardbare enkelvoudige injectievolume dat mag worden toegediend, is 1,5 ml.
- Om de spuit te vullen met Givlaari moet u de injectieflacon recht houden of licht kantelen en de vlakke rand van de naald omlaag houden.
- Vul tot aan het aangegeven injectievolume met behulp van een naald van 21 G of groter.
- Verdeel de dosissen met een volume van meer dan 1,5 ml gelijkmatig over meerdere spuiten, waarbij iedere injectie ongeveer hetzelfde volume moet bevatten.
- Houd de naald en spuit recht omhoog en tik tegen de spuit zodat eventuele luchtbelletjes naar boven komen. Zodra de luchtbelletjes naar boven zijn gekomen, drukt u de plunjer voorzichtig in om de luchtbelletjes uit de spuit te duwen. Controleer of er nog steeds de juiste hoeveelheid geneesmiddel in de injectiespuit zit.
- Zodra de dosis is voorbereid en in de toedieningsspuit zit, vervangt u de naald van 21 G of groter met een naald van 25 G of 27 G.
- Opmerking: duw het geneesmiddel niet in de naald van 25 G of 27 G.
- Het geneesmiddel kan in de buik, of zo nodig de achterkant of zijkant van de bovenarmen, of de dijen worden geïnjecteerd. Het wordt aanbevolen om steeds van injectieplaats te veranderen. Het geneesmiddel mag niet worden toegediend in littekenweefsel of gebieden die rood, ontstoken of opgezwollen zijn.
- Opmerking: wanneer het geneesmiddel subcutaan in de buik wordt geïnjecteerd, moet het gebied met een diameter van 5,0 cm rond de navel worden vermeden.
- Reinig het gebied dat u wilt injecteren met een alcoholdoekje en laat het volledig opdrogen.
- Gebruik een geschikte injectietechniek. Injecteer niet in een ader of spier.
- Pak de huid op de gekozen injectieplaats vast en trek ze omhoog. Breng de naald in onder een rechte hoek (90°) om de injectie net onder de huid toe te dienen. Als de patiënt weinig subcutaan weefsel heeft of als de naald langer is dan 2,5 cm, moet de naald worden ingebracht onder een hoek van 45°.
- Duw de plunjer niet omlaag terwijl u de naald inbrengt in de huid. Zodra de naald is ingebracht in de huid, laat u de vastgepakte huid los en dient u de dosis langzaam en gelijkmatig toe. Zodra het geneesmiddel is toegediend, telt u minimaal tot 5 voordat u de naald uit de huid haalt. Druk voorzichtig met een gaasje of watje op de injectieplaats indien nodig. Plaats de naaldhuls niet terug.
- Opmerking: aspireer niet nadat de naald is ingebracht om weefselschade, bloeduitstortingen en blauwe plekken te voorkomen.
- Als er meer dan één injectie nodig is voor één dosis Givlaari, moeten de injectieplaatsen minimaal 2 cm uit elkaar liggen.
- De injectieflacon mag slechts één keer worden gebruikt. Nadat u de dosis hebt geïnjecteerd, moet u al het ongebruikte geneesmiddel afvoeren in overeenstemming met de plaatselijke regelgeving.

- De spuiten, overloopnaalden en injectienaalden mogen slechts één keer worden gebruikt. Gebruikte spuiten en naalden moeten worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale vereisten.