

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

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 darauf folgende 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).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (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.

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 Vorichtsmaßnahmen 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 Koproporphyrinase (HCP), Porphyria variegata (PV) und ALA-Dehydratase-Mangel-Porphyrinase (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 Transaminasenerhöhungen 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 Unterbrechung aufgrund eines erhöhten Transaminasespiegels vor (siehe Abschnitt 4.8).

Auswirkungen auf die Nierenfunktion

Während der Behandlung mit Givosiran wurde über erhöhte Serumkreatinin- und verringerte eGFR-Werte berichtet. In der placebokontrollierten Studie betrug der mediane Anstieg des Kreatinins in Monat 3 6,5 μ mol/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 Nierenfunktionsstörung 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 in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Givosiran in die Milch ausgeschieden wird (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 (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Siehe Tabelle 1

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-Erhöhungen 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.

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.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn Website: <http://www.bfarm.de> 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.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	Gelegentlich
	Überempfindlichkeit	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr 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 ^b	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle	Sehr häufig
	Erschöpfung	Sehr häufig

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

^b Einschließlich erhöhter Blutkreatininwert, verringerte glomeruläre Filtrationsrate, chronische Nierenerkrankung (verringerte eGFR), Nierenfunktionsstörung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Givosiran ist eine doppelsträngige, kleine interferierende Ribonukleinsäure (small interfering Ribonucleic Acid; siRNA), die den Abbau von Aminolävulinat-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 Aminolävulinat (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.

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 (i. v.) 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 Behandlungssarme 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.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

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).

Siehe Abbildung 1 auf Seite 5

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 im bei Menschen beobachteten Konzentrationsbereich mit einer Dosis von 2,5 mg/kg einmal monatlich zu mehr als 90 % an Plasmaproteine gebunden. 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 auf die 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 1,22 bis 9,19 l/h bei Givosiran und 1,40 bis 12,34 l/h beim aktiven Metaboliten.

Linearität/Nicht-Linearität

Givosiran und sein aktiver Metabolit wiesen im Dosisbereich von 0,35 bis 2,5 mg/kg

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.

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 Wir-

kung 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 ≤ 1×ULN und AST > 1×ULN oder Bilirubin > 1×ULN bis 1,5×ULN) wiesen eine vergleichbare Plasmaexposition von Givosiran und seines aktiven Metaboliten und eine ähnliche Pharmakody-

namik (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).

Nierenfunktionsstörung

Erwachsene Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²), mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) oder schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 15 bis < 30 ml/min/1,73 m²) 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 (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) 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

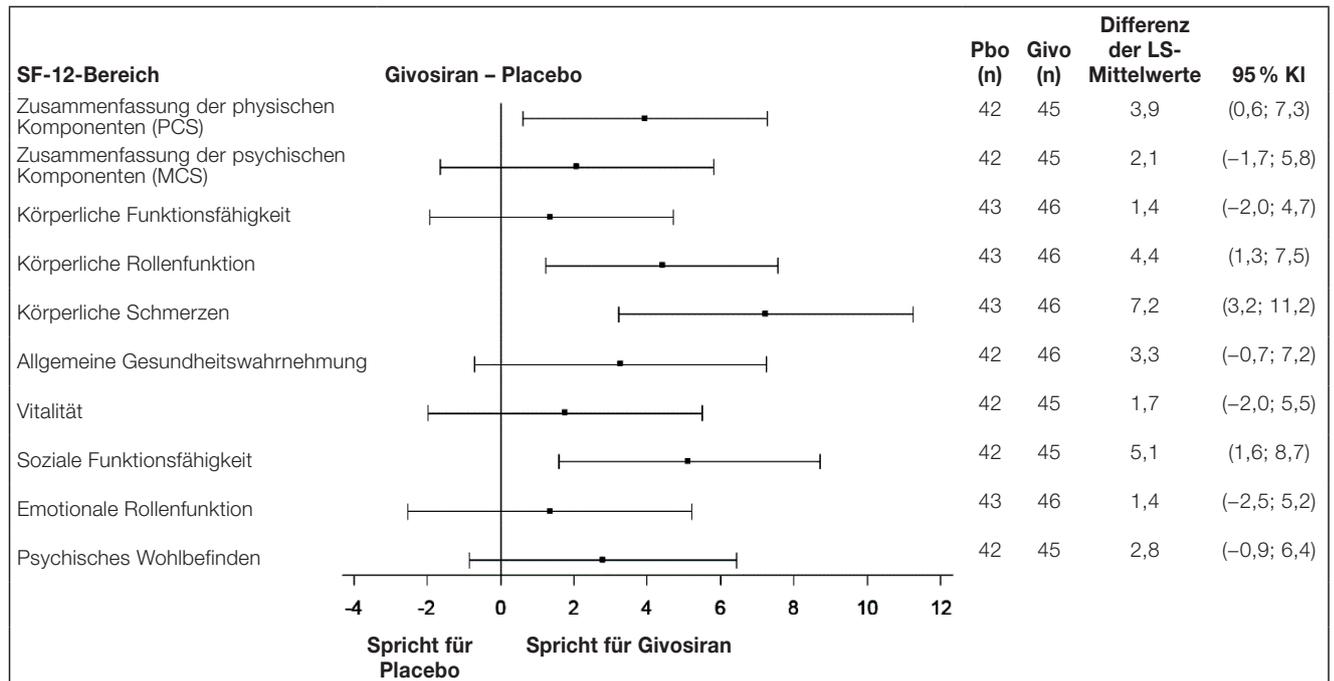
Givosiran zeigte weder *in vitro* noch *in vivo* ein genotoxisches Potenzial.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Beurteilung des karzinogenen Potentials von Givosiran durchgeführt.

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

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.

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 PTFE-beschichteten Chlorbutyl-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.
Strawinskylaan 3051,
1077 ZX 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

10. STAND DER INFORMATION

02/03/2020

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt