

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Givlaari 189 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni fih givosiran sodium ekwivalenti għal 189 mg ta' givosiran.

Kull kunjett fih 189 mg ta' givosiran.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara, bla kulur sa safra (pH ta' madwar 7.0; ożmolalità: 275 – 295 mOsm/kg).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Givlaari huwa indikat għat-trattament ta' porfirja epatika akuta (AHP, *acute hepatic porphyria*) f'adulti u f'adolesxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-porfirja.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Givlaari hija ta' 2.5 mg/kg darba fix-xahar, mogħtija bħala injezzjoni taħt il-ġilda. Id-dożaġġ huwa bbażat fuq il-piż reali tal-ġisem.

Id-doża tal-pazjent (f' mg) u l-volum (f' mL) għandhom jiġu kkalkulati kif ġej:

Piż tal-ġisem tal-pazjent (kg) × doża (2.5 mg/kg) = l-ammont totali (mg) ta' prodott mediċinali li għandu jingħata.

L-ammont totali (mg) diviż bil-konċentrazzjoni tal-kunjett (189 mg/mL) = volum totali tal-prodott mediċinali (mL) li għandu jiġi injettat.

Meta wiehed jinsa jieħu doża

Jekk tinqabeż doża, it-trattament għandu jingħata mill-aktar fis possibbli. Id-dożaġġ għandu jkompli f'intervalli ta' xahar wara l-ghoti tad-doża li tkun intesiet.

Tibdil fid-doża għal reazzjonijiet avversi

F'pazjenti b'żidiet klinikament rilevanti fit-transaminase, li kellhom interruzzjoni fid-doża u sussegwentement kellhom titjib fil-livelli tat-transaminase, jista' jiġi kkunsidrat li d-dożaġġ jitkompla b'1.25 mg/kg darba fix-xahar (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta' > 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina $\leq 1 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) u aspartate aminotransferase (AST) $> 1 \times$ ULN, jew bilirubina $> 1 \times$ ULN sa $1.5 \times$ ULN). Givlaari ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat, jew sever (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] ≥ 15 sa < 90 mL/min/1.73 m²). Givlaari ma ġiex studjat f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju jew pazjenti fuq id-dijalisi (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal f'pazjenti minn età ta' ≥ 12 -il sena sa < 18 -il sena (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Givlaari fit-tfal b'età ta' < 12 -il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal taħt il-ġilda biss.

Dan il-prodott mediċinali huwa pprovdut bħala soluzzjoni lesta biex tintuża f'kunjett li jintuża darba biss.

- Il-volum meħtieġ ta' Givlaari għandu jiġi kkalkulat skont id-doża rakkomandata abbażi tal-piż.
- Il-volum massimu aċċettabbli ta' injezzjoni waħda hu ta' 1.5 mL. Jekk id-doża tkun aktar minn 1 mL, ikun meħtieġ aktar minn kunjett wieħed.
- Dożi li jeħtieġu aktar minn 1.5 mL għandhom jingħataw bħala injezzjonijiet multipli (id-doża totali ta' kull xahar maqsuma f'ammonti ndaqs f'siringi differenti b'kull injezzjoni jkun fiha madwar l-istess volum) biex jiġi minimizzat il-potenzjal ta' skonfort fis-sit tal-injezzjoni minhabba l-volum tal-injezzjoni.
- Dan il-prodott mediċinali għandu jkun injettat taħt il-ġilda fl-addome; siti tal-injezzjoni alternattivi jinkludu l-koxxa jew il-parti ta' fuq tad-driegħ.
- Għal injezzjonijiet jew dożi sussegwenti, huwa rakkomandat li tibdel is-sit tal-injezzjoni, b'sistema ċiklika.
- Dan il-prodott mediċinali m'għandux jingħata f'tessut taċ-ċikatriċi jew f'żoni fejn hemm ħmura, infjammati, jew minfuħa.

Għal istruzzjonijiet dettaljati, jekk jogħġbok irreferi għall-istruzzjonijiet dwar l-użu maħsuba għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss, ipprovduti mal-fuljett ta' tagħrif.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva (eż. anafilassi) għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti b'subtipi ta' AHP li mhumix porfirja intermittenti akuta (AIP, *acute intermittent porphyria*)

Id-*data* dwar l-effikaċja u s-sigurtà f'pazjenti b'subtipi ta' AHP li mhumix AIP (koproporfirja ereditarja (HCP, *hereditary coproporphyria*), porfirja varjegata (VP, *variegata porphyria*) u porfirja b'nuqqas ta' ALA dehydratase (ADP, *ALA dehydratase-deficient porphyria*)) hija limitata (ara sezzjoni 5.1). Dan għandu jiġi kkunsidrat fl-evalwazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju individwali f'dawn is-subtipi rari ta' AHP.

Reazzjoni anafilattika

Fi studji kliniċi, kien hemm anafilassi f'pazjent wieħed li kellu storja medika ta' azzma allergika u atopija (ara sezzjoni 4.8). Is-sinjali u s-sintomi ta' anafilassi għandhom jiġu mmonitorjati. Jekk isseħħ anafilassi, l-għoti ta' dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf minnufih, u għandu jinbeda trattament mediku xieraq.

Żidiet fil-livell ta' transaminase

Gew osservati żidiet fil-livell ta' transaminase f'pazjenti ttrattati b'givosiran. Żidiet fil-livell ta' transaminase seħħew primarjament bejn 3 u 5 xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Għandhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel jinbeda t-trattament. Dawn it-testijiet għandhom jerġghu jsiru kull xahar matul l-ewwel 6 xhur tat-trattament, u kif indikat klinikament wara dan. Għandhom jiġu kkunsidrati interruptjoni jew twaqqif tat-trattament għal żidiet klinikament rilevanti fil-livell ta' transaminase. F'każ ta' titjib sussegwenti fil-livelli ta' transaminase, jista' jiġi kkunsidrat li t-trattament jitkompla b'doża ta' 1.25 mg/kg wara interruptjoni (ara sezzjoni 4.2). Id-*data* li hemm dwar l-effikaċja u s-sigurtà tad-doża l-baxxa hi limitata, b'mod partikolari dwar pazjenti li fil-passat esperjenzaw żidiet fil-livell ta' transaminase. M'hemm l-ebda *data* dwar żieda sekwenzjali tad-doża ta' 1.25 mg/kg għad-doża ta' 2.5 mg/kg wara interruptjoni fid-doża għal żidiet fil-livell ta' transaminase (ara sezzjoni 4.8).

Żieda fl-omoċisteina fid-demm

Il-livelli ta' omoċisteina fid-demm jistgħu jiżdiedu f'pazjenti b'AHP, b'defiċjenzi ta' vitamini, jew b'marda kronika tal-kliwi. Waqt it-trattament b'givosiran, gew osservati żidiet fil-livelli ta' omoċisteina fid-demm meta mqabbla mal-livelli ta' qabel it-trattament (ara sezzjoni 4.8). Ir-rilevanza klinika taż-żidiet fl-omoċisteina fid-demm waqt it-trattament b'givosiran mhix magħrufa. Madankollu, żidiet fl-omoċisteina fil-passat kienu assoċjati ma' żieda fir-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi.

Huwa rakkomandat kejl tal-livelli ta' omoċisteina fid-demm qabel ma jinbeda t-trattament u monitoraġġ għal bidliet waqt it-trattament b'givosiran. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' omoċisteina, tista' tiġi kkunsidrata terapija li tnaqqas l-omoċisteina.

Effetti fuq il-funzjoni tal-kliwi

Żidiet fil-livelli tal-kreatinina fis-serum u tnaqqis fl-eGFR gew irrappurtati waqt it-trattament b'givosiran (ara sezzjoni 4.8). Fl-istudju kkontrollat bi placebo, iż-żieda medjana fil-kreatinina f'xahar 3 kienet 6.5 µmol/L (0.07 mg/dL) u għaddew jew stabilizzaw ruħhom sa xahar 6 bi tkompli tat-trattament ta' kull xahar bi 2.5 mg/kg ta' givosiran.

Gie osservat avvanz fl-indeboliment tal-kliwi f'xi pazjenti li kellhom mard tal-kliwi li kien hemm minn qabel. Hu meħtieġ li jkun hemm monitoraġġ b'attenzjoni tal-funzjoni tal-kliwi waqt it-trattament f'dawn il-każijiet.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull mL, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Fi studju kliniku ta' interazzjonijiet bejn mediċina u ohra, givosiran wassal għal tnaqqis baxx sa moderat fl-attività ta' ċerti enzimi CYP450 fil-fwied u b'hekk żied l-esponimenti fil-plażma:

- CYP1A2: żieda ta' 1.3 darbiet fis- C_{max} u żieda ta' 3.1 darbiet fl-AUC_{0-∞} tal-kafeina
- CYP2D6: żieda ta' 2.0 darbiet fis- C_{max} u żieda ta' 2.4 darbiet fl-AUC_{0-∞} ta' dextromethorphan
- CYP2C19: żieda ta' 1.1 darbiet fis- C_{max} u żieda ta' 1.6 darbiet fl-AUC_{0-∞} ta' omeprazole
- CYP3A4: żieda ta' 1.2 darbiet fis- C_{max} u żieda ta' 1.5 darbiet fl-AUC_{0-∞} ta' midazolam
- CYP2C9: l-ebda effett fuq l-esponiment ta' losartan

Hija rakkomandata kawtela waqt l-użu ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP1A2 jew CYP2D6 waqt it-trattament b'Givlaari għax dan il-prodott mediċinali jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku tagħhom jew jibdel il-profil ta' avvenimenti avversi tagħhom. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis tad-doża tas-substrat ta' CYP1A2 jew CYP2D6 skont l-informazzjoni approvata tal-prodott.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' givosiran f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fil-preżenza ta' tossiċità għall-omm (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' dan il-prodott mediċinali jista' jiġi kkunsidrat waqt it-tqala b'kunsiderazzjoni tal-benefiċċju għas-saħħa mistenni għall-mara u r-riskji potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk givosiran/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' givosiran/metaboliti fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3). Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Givlaari, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti ta' givosiran fuq il-fertilità tal-bniedem. Ma ġie osservat l-ebda impatt fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa fi studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Givlaari m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti rappurtati f'pazjenti ttrattati b'givosiran huma reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (ISRs, *injection site reactions*) (36%), nawsja (32.4%) u għeja (22.5%). Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għal twaqqif tat-trattament kienu żidiet fil-livelli tat-transaminases (0.9%) u reazzjoni anafilattika (0.9%).

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati bhala termini ppreferuti tal-MedDRA taht il-klassifika tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA (SOC, *system organ class*) skont il-frekwenza. F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta taghhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hi espressa skont il-kategoriji li ghejin:

- Komuni hafna ($\geq 1/10$)
- Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)
- Mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$)

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva	Komuni
	Reazzjoni anafilattika	Mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Nawsja	Komuni hafna
	Pankreatite	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żidiet fil-livell ta' transaminase	Komuni hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx ^a	Komuni hafna
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR) ^b	Komuni hafna
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni	Komuni hafna
	Għeja	Komuni hafna
Investigazzjonijiet	Żieda fl-omoċisteina fid-dem ^c	Komuni

^a Jinkludi prurite, ekzema, eritema, raxx, raxx bil-hakk, urtikarja.

^b Jinkludi żieda fil-kreatinina fid-dem, tnaqqis fil-GFR, marda kronika tal-kliwi (tnaqqis fil-GFR stmata (eGFR)), indeboliment tal-kliwi.

^c Tinkludi livelli mhux normali ta' omoċisteina fid-dem, iperomoċisteinemia, żieda fl-omoċisteina fid-dem.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied

Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo, 7 (14.6%) pazjenti ttrattati b'givosiran u pazjent wiehed (2.2%) ittrattat bi plaċebo kellhom żieda f'alanine aminotransferase (ALT) ta' aktar minn 3 darbiet il-ULN. F'5 pazjenti ttrattati b'givosiran, iż-żidiet fil-livell ta' transaminase għaddew bi tkompli tad-dożaġġ ta' 2.5 mg/kg. Skont il-protokoll, pazjent wiehed (b'porfirja varjegata) b'ALT aktar minn 8 darbiet aktar mill-ULN waqqaf it-trattament u pazjent wiehed b'ALT aktar minn 5 darbiet aktar mill-ULN kellu interruzzjoni fit-trattament u reġa' beda d-dożaġġ b'1.25 mg/kg. Iż-żidiet fl-ALT fiż-żewġ pazjenti għaddew.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Fi studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo u *open-label*, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ġew irrappurtati f'36% tal-pazjenti u ġeneralment kienu ta' severità hafifa jew moderata, u l-maġġoranza taghhom kienu temporanji u għaddew mingħajr trattament. L-aktar sintomi rappurtati b'mod komuni kienu jinkludu eritema, uġiġ, u prurite. Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni sehhew f'7.8% tal-injezzjonijiet u ma wasslux għal twaqqif tat-trattament. Tliet pazjenti (2.7%) esperjenzaw għal darba oħra reazzjonijiet ta' eritema li jghaddu f'sit tal-injezzjoni preċedenti bl-għoti ta' doża sussegwenti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma gie rrapportat l-ebda każ ta' doża eċċessiva. F'każ ta' doża eċċessiva, hu rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbeda trattament sintomatiku adattat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Diversi prodotti tal-kanal alimentari u l-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AX16

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Givosiran huwa *double-stranded* ribonucleic acid żgħir li jinterferixxi (siRNA, *small interfering ribonucleic acid*) li jikkawża degradazzjoni ta' aminolevulinic acid synthase 1 (*ALAS1*) messenger ribonucleic acid (mRNA) fiċ-ċelluli tal-fwied permezz ta' interferenza tal-RNA, li twassal għal tnaqqis fl-*ALAS1* mRNA indott tal-fwied lejn in-normal. Dan iwassal għal tnaqqis tal-livelli fiċ-ċirkolazzjoni tal-intermedji newrotossiċi aminolevulinic acid (ALA) u porphobilinogen (PBG), il-fatturi ewlenin li jikkawżaw attakki u manifestazzjonijiet ohra tal-marda ta' AHP.

Effetti farmakodinamiċi

Fl-istudju kkontrollat bi placebo f'pazjenti b'AHP li kienu qed jirċievu givosiran 2.5 mg/kg darba fix-xahar (ENVISION), tnaqqis medjan mil-linja bażi fl-ALA u PBG fl-awrina ta' 83.7% u 75.1%, rispettivament, kien osservat 14-il jum wara l-ewwel doża. It-tnaqqis massimu fil-livelli tal-ALA u PBG inkiseb madwar xahar 3 bi tnaqqis medjan mil-linja bażi ta' 93.8% għal ALA u 94.5% għal PBG u gie sostnut b'dożaġġ ripetut ta' darba fix-xahar.

Id-data osservata u l-immudellar urew li dożaġġ ta' darba fix-xahar b'2.5 mg/kg givosiran wassal għal aktar tnaqqis u anqas varjazzjonijiet fil-livelli tal-ALA meta mqabbel ma' doži ta' anqas minn 2.5 mg/kg jew ma' dożaġġ ta' darba kull 3 xhur.

Immunogeniċità

Fi studji kliniċi kkontrollati bi placebo u *open-label*, 1 minn 111-il pazjent b'AHP (0.9%) żviluppa antikorpi kontra l-medicina (ADA, *anti-drug antibodies*) li rriżultaw waqt trattament b'givosiran. It-titri tal-ADA kienu baxxi u temporanji mingħajr ebda evidenza ta' effett fuq l-effikaċja klinika, is-sigurtà, u l-profilu farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi tal-prodott medicinali.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' givosiran kienet evalwata fi studju multinazzjonali *double-blind* u kkontrollat bil-placebo, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (ENVISION).

ENVISION

Għadd totali ta' 94 pazjent b'AHP (89 pazjent b'porfirja intermittenti akuta (AIP, *acute intermittent porphyria*), 2 pazjenti b'porfirja varjegata (VP, *variegate porphyria*), pazjent wiehed b'koproporfirja ereditarja (HCP, *hereditary coproporphyria*), u 2 pazjenti mingħajr mutazzjoni identifikata f'gene relatati mal-porfirja) ntgħażlu b'mod każwali 1:1 biex darba fix-xahar jirċievu injezzjonijiet taħt il-gilda ta' givosiran 2.5 mg/kg jew placebo matul il-perjodu *double-blind* ta' 6 xhur. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal givosiran kienu jinkludu 46 pazjent b'AIP, pazjent wiehed b'VP, u

pazjent wiehed b'HCP. F'dan l-istudju, il-kriterji tal-inklużjoni speċifikaw minimu ta' 2 attakki ta' porfirja li kienu jehtieġu dħul fi sptar, vista urġenti għand professjonist tal-kura tas-saħħa, jew għoti ta' hemin ġol-vini d-dar fis-6 xhur ta' qabel id-dħul fl-istudju. L-użu ta' hemin waqt l-istudju kien permess għat-trattament ta' attakki ta' porfirja akuta. L-età medjana tal-pazjenti fl-istudju ENVISION kienet ta' 37.5 snin (medda ta' 19 sa 65 sena); 89.4% tal-pazjenti kienu nisa, u 77.7% kienu bojod. Il-gruppi tat-trattament kienu bbilanċjati fir-rigward tar-rata annwalizzata storika ta' attakki ta' porfirja (rata medjana globali fil-linja bażi ta' 8 fis-sena), profilassi preċedenti b'hemin, użu ta' prodotti mediċinali opjojdi, u kejl irrappurtat mill-pazjenti ta' sintomi kroniċi bejn l-attakki.

Il-kejl ewlieni tal-effikaċja kien ir-rata annwalizzata ta' attakki (AAR, *annualised attack rate*) ta' attakki ta' porfirja komposti matul il-perjodu *double-blind* ta' 6 xhur u kien jikkonsisti fi tliet komponenti: attakki li kienu jehtieġu dħul fi sptar, vista urġenti għand professjonist tal-kura tas-saħħa, jew għoti ta' hemin ġol-vini d-dar. Dan il-kejl kompost tal-effikaċja ġie evalwat bħala l-punt finali primarju f'pazjenti b'AIP, u bħala l-punt finali sekondarju fil-popolazzjoni globali ta' pazjenti b'AHP. It-trattament b'dan il-prodott mediċinali wassal għal tnaqqis sinifikanti fl-AAR ta' attakki ta' porfirja komposti, meta mqabbla ma' placebo, ta' 74% f'pazjenti b'AIP (Tabella 2). Riżultati komparabbli ġew osservati f'pazjenti b'AHP, bi tnaqqis ta' 73%. Riżultati konsistenti ġew osservati għal kull wiehed mit-3 komponenti tal-punt finali ta' attakki ta' porfirja komposti.

Ir-riżultati osservati fuq medda ta' 6 xhur ġew sostnuti sa Xahar 12, b'AAR medjana (Q1, Q3) ta' 0.0 (0.0, 3.5) osservata għal pazjenti li komplew bid-dożaġġ tal-prodott mediċinali matul il-perjodu ta' estensjoni *open-label*.

Givosiran naqqas l-attakki tal-porfirja meta mqabbel mal-placebo f'pazjenti b'AHP fis-subgruppi kollha speċifikati minn qabel, inklużi l-età, is-sess, ir-razza, ir-reġjun, l-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, *body mass index*) fil-linja bażi, użu preċedenti ta' profilassi b'hemin, rata storika ta' attakki, użu kroniku preċedenti ta' opjojdi meta ma kienx qed ikollhom attakki, u l-preżenza ta' sintomi kroniċi preċedenti meta ma kienx qed ikollhom attakki.

Punti finali addizzjonali tal-effikaċja klinika ġew studjati f'pazjenti b'AIP u huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 2.

Tabella 2: Riżultati tal-effikaċja klinika f'pazjenti b'AIP matul il-perjodu *double-blind* ta' 6 xhur tal-istudju ENVISION

Punt finali	Plaċebo (N=43)	Givosiran (N=46)
Rata annwalizzata ta' attakki ta' porfirja komposti ^a		
AAR medja (CI ta' 95%) ^b	12.5 (9.4, 16.8)	3.2 (2.3, 4.6)
Proporzjon tar-rata (CI ta' 95%) ^b (givosiran/plaċebo)	0.26 (0.16, 0.41)	
Valur p ^b	<0.001	
AAR medjana, (Q1, Q3)	10.7 (2.2, 26.1)	1.0 (0.0, 6.2)
Għadd ta' pazjenti b'0 attakki (%)	7 (16.3)	23 (50.0)
Jiem fis-sena ta' użu ta' hemin		
Medja (CI ta' 95%) ^b	29.7 (18.4, 47.9)	6.8 (4.2, 10.9)
Proporzjon (CI ta' 95%) ^b (givosiran/plaċebo)	0.23 (0.11, 0.45)	
Valur p ^b	<0.001	
L-agħar punteġġ ta' wġiġh f'gurnata ^c		
Linja bażi, medjan (Q1, Q3)	3.3 (1.9, 5.6)	2.2 (1.2, 4.5)
Medjan tad-differenza fit-trattament (CI ta' 95%) (givosiran-plaċebo)	−10.1 (−22.8, 0.9)	
valur-P	<0.05	
PCS ta' SF-12 ^d		
Linja bażi, medja (SD)	38.4 (9.4)	39.4 (9.6)
Bidla mil-linja bażi f'Xahar 6, LS medja (CI ta' 95%)	1.4 (−1.0, 3.9)	5.4 (3.0, 7.7)
Differenza f'LS medja (CI ta' 95%) (givosiran-plaċebo)	3.9 (0.6, 7.3)	
Valur-P nominali	<0.05	

AAR, Rata Annwalizzata ta' Attakki; AIP, Porfirja Intermittenti Akuta; CI, Intervall ta' Kunfidenza; Q1, L-Ewwel Kwartil; Q3, It-Tielet Kwartil; LS, *Least Square* (l-Inqas Kwadri); PCS, Sommarju tal-Komponent Fiziku; SF-12, l-Istharriġ tas-Saħħa fil-Forma l-Qasira ta' 12-il element

^a Attakki ta' porfirja komposti jinkludu tliet komponenti: attakki li kienu jehtiegu dhul fi sptar, vista urġenti għand professjonist tal-kura tas-saħħa, jew għoti ta' hemin ġol-vini d-dar.

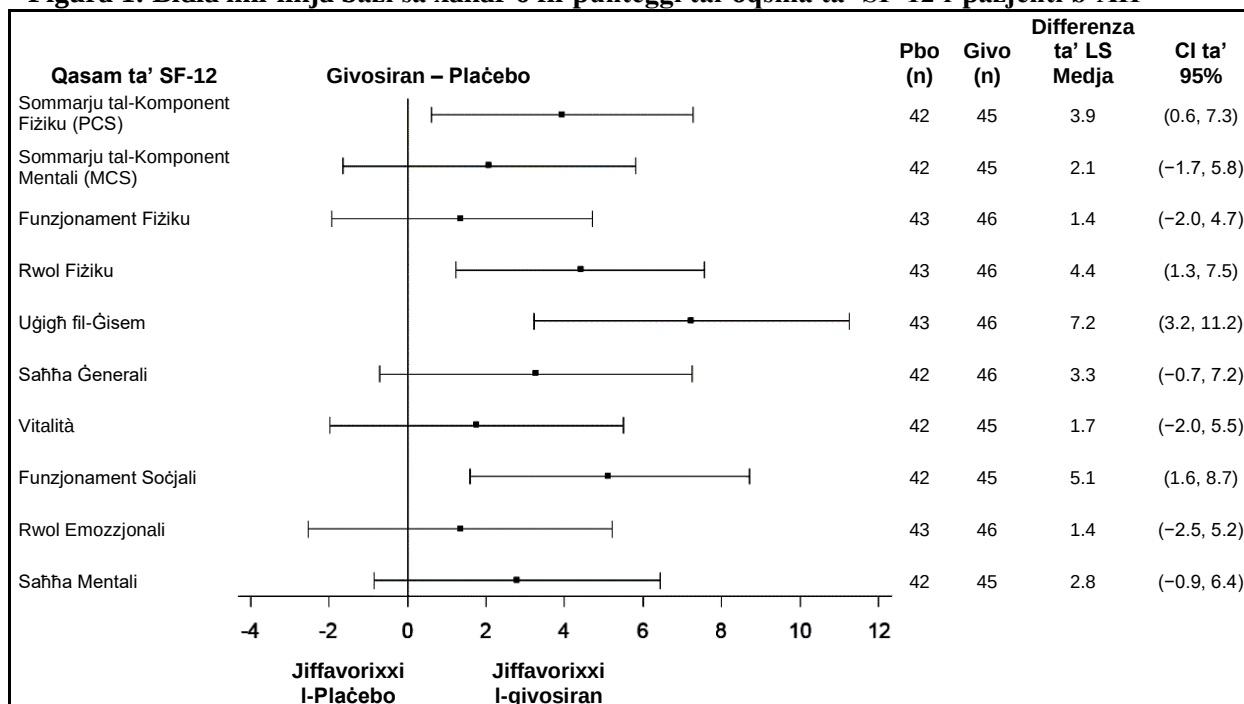
^b Abbażi ta' mudell ta' rigressjoni binomjali negattiva. Proporzjon tar-rata ta' < 1 jirrappreżenta riżultat favorevoli għal givosiran.

^c Il-pazjenti pprovdew valutazzjoni tagħhom stess kuljum tal-agħar uġiġh li hassew ibbażata fuq skala ta' klassifikazzjoni numerika (NRS, *numerical rating scale*) minn 0 sa 10. Punteġġ aktar baxx jindika anqas sintomi. Il-medjan tad-differenza fit-trattament u s-CI ġew stmati permezz tal-metodu ta' Hodges-Lehmann; Il-valur p kien ibbażat fuq test rank sum ta' Wilcoxon, li twettaq post-hoc wara li d-data wriet devjazzjoni sinifikanti mid-distribuzzjoni normali.

^d Punteġġ oghla jindika titjib fil-kwalità tal-hajja fejn għandha x'taqsam is-saħħa; analizzat permezz tal-metodu ta' kejl ripetut tal-mudell ta' effetti mħallta (MMRM, *mixed-effect model repeated measures*). Il-punt finali ma ġiex ittestjat b'mod formali għal sinifikat statistiku; ġie rrapportat valur-P nominali.

Minbarra titjib akbar mil-linja bażi fil-punteġġ tal-PCS ta' SF-12 meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati bi plaċebo f'Xahar 6, kien hemm evidenza konsistenti ta' effett li jiffavorixxi dan il-prodotti mediċinali fl-oqsma tal-uġiġh fil-ġisem, rwol-fiziku, u ta' funzjonament soċjali, iżda mhux fl-oqsma tas-saħħa ġenerali, funzjonament fiziku, rwol-emozzjonali, vitalità, u saħħa mentali (Figura 1).

Figura 1: Bidla mil-linja bażi sa xahar 6 fil-punteggi tal-oqsma ta' SF-12 f'pazjenti b'AIP



AIP, Porfirja Intermittenti Akuta; CI, Intervall ta' Kunfidenza; Givo, givosiran; Pbo, placebo; LS, Least Square (l-Inqas Kwadri); MCS, Sommarju tal-Komponent Mentali; PCS, Sommarju tal-Komponent Fiziku; SF-12, it-2 verżjoni tal-istħarriġ tas-saħħa fil-Forma l-Qasira ta' 12-il element.

F'valutazzjoni globali tal-pazjenti (Impressjoni ta' Bidla Globali tal-Pazjent - PGIC, *Patient Global Impression of Change*), proporzjon akbar ta' pazjenti b'AIP ittrattati b'givosiran (61.1%) milli dawk ittrattati bi placebo (20%) ikklassifikaw l-istat ġenerali tagħhom bħala “kien hemm titjib kbir ħafna” jew “kien hemm titjib kbir” mill-bidu tal-istudju.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'dan il-prodott medicinali f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-AHP (ara sezzjoni 4.2 u sezzjoni 5.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti taħt il-ġilda, givosiran jiġi assorbit malajr bi żmien sa konċentrazzjoni massima fil-plażma (t_{max} , *time to maximum plasma concentration*) ta' 0.5 sa 2 sigħat. Bid-doża ta' 2.5 mg/kg darba fix-xahar, l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma (C_{max} , *peak plasma concentrations*) fi stat fiss ta' givosiran u l-erja taħt il-kurva mill-ħin tad-dożaġġ sa 24 siegħa wara d-dożaġġ (AUC_{24}) kienu 321 ± 163 ng/mL u 4130 ± 1780 ng·h/mL, rispettivament, u l-valuri korrispondenti għall-metabolit attiv kienu 123 ± 79.0 ng/mL u 1930 ± 1210 ng·h/mL, rispettivament.

Distribuzzjoni

Givosiran huwa aktar minn 90% marbut mal-proteini tal-plażma fil-medda ta' konċentrazzjoni osservata fil-bnedmin bid-doża ta' 2.5 mg/kg darba fix-xahar. L-istima tal-popolazzjoni għall-volum ta' distribuzzjoni apparenti fi stat fiss (V_d/F) għal givosiran u għall-metabolit attiv kienet 10.4 L. Givosiran u l-metabolit attiv tiegħu jiġu distribwiti primarjament lejn il-fwied wara d-dożaġġ taħt il-ġilda.

Bijotrasformazzjoni

Givosiran hu metabolizzat minn nukleazi għal oligonukleotidi ta' tul iqsar. Il-metabolit attiv AS(N-1)3' givosiran (b'potenza ugħwali għal dik ta' givosiran) kien metabolit maġġuri fil-plażma b'esponiment ta' 45% (AUC_{0-24}) meta mqabbel ma' givosiran bid-doża ta' 2.5 mg/kg darba fix-xahar. Studji *in vitro* jindikaw li givosiran ma jiġix metabolizzat minn enzimi ta' CYP450.

Eliminazzjoni

Givosiran u l-metabolit attiv tiegħu huma eliminati mill-plażma primarjament permezz ta' metabolizmu b'*half-life* terminali stmata ta' madwar 5 sigħat. L-istima tal-popolazzjoni għat-tneħħija apparenti mill-plażma kienet 36.6 L/sieġha għal givosiran u 23.4 L/sieġha għal AS(N-1)3' givosiran. Wara d-dożaġġ taħt il-ġilda, sa 14% u 13% tad-doża mogħtija ta' givosiran kienu rkuprati fl-awrina bħala givosiran u l-metabolit attiv tiegħu, rispettivament, fuq medda ta' 24 sieġha. It-tneħħija renali varjat minn 1.22 sa 9.19 L/sieġha għal givosiran u 1.40 sa 12.34 L/sieġha għall-metabolit attiv.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Givosiran u l-metabolit attiv tiegħu wrew farmakokinetika lineari fil-plażma fil-medda tad-doži ta' 0.35 sa 2.5 mg/kg. B'doži akbar minn 2.5 mg/kg, l-esponiment fil-plażma żdied b'mod kemm kemm akbar milli b'mod proporzjonali għad-doża. Givosiran wera farmakokinetika indipendenti miż-żmien b'dożaġġ kroniku bil-kors tad-doża rakkomandat ta' 2.5 mg/kg darba fix-xahar. Ma kien hemm l-ebda akkumulazzjoni ta' givosiran jew tal-metabolit attiv fil-plażma wara dożaġġ ripetut ta' darba fix-xahar.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' givosiran ma jirriflettux l-estent jew it-tul tal-attività farmakodinamika. Peress li givosiran huwa terapija mmirata lejn il-fwied, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma jonqsu malajr minhabba teħid mill-fwied. Fil-fwied, givosiran juri *half-life* twila li twassal għal tul estiż tal-effett farmakodinamiku sostnut fuq l-intervall ta' dożaġġ kull xahar.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma twettaq l-ebda studju f'pazjenti b'età ta' > 65 sena. L-età ma kinitx kovarjant sinifikanti fil-farmakokinetika ta' givosiran.

Sess u razza

Fi studji kliniċi ma kien hemm l-ebda differenza fil-farmakokinetika jew farmakodinamika ta' givosiran ibbażata fuq is-sess jew ir-razza.

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti adulti b'indeboliment hafif tal-fwied ($\text{bilirubina} \leq 1 \times \text{ULN}$ u $\text{AST} > 1 \times \text{ULN}$, jew $\text{bilirubina} > 1 \times \text{ULN}$ sa $1.5 \times \text{ULN}$) kellhom esponiment fil-plażma komparabbli ta' givosiran u l-metabolit attiv tiegħu u farmakodinamika simili (tnaqqis perċentwali tal-ALA u PBG fl-awrina) għal pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali. Ma twettaq l-ebda studju f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

Pazjenti adulti b'indeboliment tal-kliwi hafif ($\text{eGFR} \geq 60$ sa < 90 mL/min/1.73 m²), indeboliment tal-kliwi moderat ($\text{eGFR} \geq 30$ sa < 60 mL/min/1.73 m²) jew indeboliment tal-kliwi sever ($\text{eGFR} \geq 15$ sa < 30 mL/min/1.73 m²) kellhom esponiment għal givosiran u l-metabolit attiv tiegħu fil-plażma komparabbli u farmakodinamika simili (tnaqqis perċentwali tal-ALA u PBG fl-awrina) għal pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali ($\text{eGFR} \geq 90$ mL/min/1.73 m²). Ma twettaq l-ebda studju f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju jew f'pazjenti fuq dijalisi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Id-*data* disponibbli tissuggerixxi li l-piż tal-ġisem, iżda mhux l-età, kien kovarjant sinifikanti fil-farmakokinetika ta' givosiran. Bid-doża ta' 2.5 mg/kg, hu mistenni esponiment simili f'adolesxenti b'età ta' 12-il sena jew aktar, bħal f'adulti bl-istess piż tal-ġisem.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Fl-istudji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti li twettqu fil-firien u fix-xadini, il-far kien identifikat bħala l-ispeċi l-aktar sensittiva għal effetti relatati ma' givosiran, bil-fwied ikun identifikat bħala l-organu fil-mira primarju tat-tossiċità kemm fil-far kif ukoll fix-xadina. L-ebda sejbiet avversi ma kienu assoċjati ma' għoti kroniku fil-ġimgha ta' givosiran lil firien u xadini b'dożi li kisbu multipli tal-esponiment ta' 3.5 u 26.3 darbiet aktar, rispettivament, meta mqabbla ma' esponimenti miksuba f'pazjenti li rċivew id-doża massima rakkomandata għall-bnedmin.

Ġenotossiċità/karċinoġeniċità

Givosiran ma weriex potenzjal tossiku fuq il-ġeni *in vitro* u *in vivo*.

Twettqu studji dwar il-karċinoġeniċità fi ġrieden Tg-rasH2 u firien Sprague Dawley. Evalwazzjoni ta' givosiran fi studju dwar il-karċinoġeniċità li dam 26 ġimgha fi ġrieden Tg-rasH2 ma wera l-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità b'livelli tad-doża sa 1 500 mg/kg/xahar. L-istudju dwar il-karċinoġeniċità fil-firien li dam sentejn wassal għal effetti neoplastiċi limitati għal żieda fl-inċidenza ta' adenomi epatoċellulari fil-firien maskili bid-doża ta' 100 mg/kg/xahar (42 darba l-livelli ta' esponiment fil-plażma miksuba bid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin (MRHD, maximum recommended human dose), abbażi tal-AUC). Barra minn hekk, ġew osservati leżjonijiet preneoplastiċi proliferattivi fil-fwied fil-firien femminili bid-dożi ta' 50 mg/kg/xahar (15-il darba l-livelli ta' esponiment fil-plażma miksuba bl-MRHD, abbażi tal-AUC). Ir-rilevanza ta' din is-sejba għall-popolazzjoni fil-mira intenzjonata mhix magħrufa.

Tossiċità riproduttiva

Studji dwar l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu twettqu fil-firien u fil-fniek waqt l-organogenezi. Givosiran wera tossiċità materna ċara fil-fniek (inkluż telf medju tal-piż tal-ġisem tal-omm) u wassal għal żieda fit-telf wara l-impjantazzjoni bħala riżultat ta' żieda fl-assorbimenti mill-ġdid bikrija u inċidenza baxxa ta' varjazzjonijiet skeletali. Dawn is-sejbiet huma meqjusa effett indirett, sekondarju għat-tossiċità fl-omm. Ma ġewx osservati effetti avversi fuq l-iżvilupp f'firien li ġew mogħtija d-doża tossika għall-omm ta' madwar 9 darbiet aktar mid-doża massima normalizzata rakkomandata għall-bnedmin.

Fi studju tal-iżvilupp wara t-twelid fil-firien, ma kienx hemm effett fuq it-tkabbir u l-iżvilupp tal-frieħ.

Ma ġewx osservati effetti avversi fuq il-fertilità tal-firien irġiel u nisa meta ġew mogħtija givosiran.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

Phosphoric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Ġaladarba l-kunjett jinfetaħ, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastku miksi bil-fluoropolymer u sigill *flip-off* tal-aluminju. Kull kunjett fih 1 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1428/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 2 ta' Marzu 2020

Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Novembru, 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Givlaari 189 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
givosiran

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih givosiran sodium ekwivalenti għal 189 mg ta' givosiran f'1 mL ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti:
Sodium hydroxide
Phosphoric acid
Ilma għall-injezzjonijiet
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
189 mg/1 mL
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.
Għall-użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150,
1083 HP Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1428/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Givlaari

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Givlaari 189 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
givosiran
Użu għal taht il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

189 mg/1 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Givlaari 189 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni givosiran

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Givlaari u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Givlaari
3. Kif jinghata Givlaari
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Givlaari
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Givlaari u għalxiex jintuża

X'inhu Givlaari

Givlaari fih is-sustanza attiva 'givosiran'.

Għalxiex jintuża Givlaari

Givlaari jintuża għat-trattament ta' porfirja akuta tal-fwied fl-adulti u fl-adolesxenti li għandhom 12-il sena jew iżjed.

X'inhom porfirja akuta tal-fwied

Porfirja akuta tal-fwied hija marda rari li ssehh f'ċerti familji. Hi kkawżata minn difett f'wahda mill-proteini li jagħmlu molekula li tissejjaħ haem fil-fwied. Peress li jkun hemm problema f'wahda mill-proteini meħtieġa biex issir il-haem, ikun hemm akkumulazzjoni ta' uħud mis-sustanzi li jintużaw biex jipproduċu l-haem, jiġifieri ta' aminolevulinic acid (ALA) u porphobilinogen (PBG). Li jkollok wisq ALA u PBG jista' jagħmel ħsara fin-nervituri u jwassal għal attakki serji ta' wġiġ, nawsja, dgħufija fil-muskoli u bidliet fil-funzjonament tal-moħħ. Xi nies b'porfirja akuta tal-fwied jista' jkollhom ukoll sintomi bejn l-attakki, bħal uġiġ u nawsja. Kumplikazzjonijiet aktar fit-tul li jistgħu jiġu osservati f'persuni b'porfirja akuta tal-fwied jinkludu pressjoni għolja, marda kronika tal-kliewi u mard tal-fwied.

Kif jahdem Givlaari

Din il-medicina taħdem billi tnaqqas l-ammont ta' enzima, magħrufa bħala ALAS1, li tikkontrolla kemm jipproduċi ALA u PBG il-fwied. Billi tnaqqas ALAS1, il-fwied jipproduċi inqas ALA u PBG. Dan jista' jgħin biex inaqas l-effetti ta' din il-marda.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Givlaari

M'ghandekx tinghata Givlaari

- jekk qatt kellek reazzjoni allergika severa għal givosiran jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata Givlaari.

Reazzjoni allergika severa

- Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk ikollok kwalunkwe sinjal ta' reazzjoni allergika severa. Is-sinjali huma elenkati taħt “Effetti sekondarji serji” f'sezzjoni 4.
- Jekk ikollok reazzjoni allergika severa, it-tabib jew l-infermier tiegħek jieqfu jużaw il-medicina immedjatement u jista' jkollok b'zonn tiegħu medicini oħra biex tikkontrolla s-sintomi.

Problemi fil-fwied

L-użu ta' din il-medicina jista' jaffettwalek il-fwied. Se jsirulek testijiet tad-demmm biex jiġi cċekkjat il-funzjonament tal-fwied tiegħek qabel tibda t-trattament b'Givlaari u minn żmien għal żmien waqt it-trattament. Jekk dawn it-testijiet juru riżultati anormali, it-tabib jew l-infermier tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-trattament għal ftit żmien jew għalkollox. Riżultati anormali ġew osservati f'xi pazjenti ttrattati b'din il-medicina, prinċipalment bejn 3 u 5 xhur wara li jinbeda t-trattament.

Problemi tal-kliewi

L-użu ta' din il-medicina jista' jaffettwalek il-kliewi, speċjalment jekk diġà nstab li għandek problemi tal-kliewi. It-tabib tiegħek se jiċċekkja kif qed jiffunzjonaw il-kliewi tiegħek waqt li tkun qed tuża din il-medicina, speċjalment jekk diġà għandek problemi tal-kliewi.

Testijiet għal-livelli ta' omoċisteina

Waqt li tkun qed tirċievi din il-medicina, testijiet tad-demmm jistgħu juru żieda fl-omoċisteina, tip ta' aċidu amminiku, meta mqabbla mal-livelli ta' omoċisteina tiegħek qabel ma tibda t-trattament. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-livelli ta' omoċisteina fid-demmm tiegħek qabel u waqt it-trattament. Jekk il-livelli ta' omoċisteina tiegħek ikunu għoljin, it-tabib tiegħek jista' jagħtik terapija li tnaqqas l-omoċisteina.

Tfal

Din il-medicina m'għandhiex tintuża fi tfal b'età ta' inqas minn 12-il sena għax m'hemm l-ebda esperjenza bl-użu tal-medicina f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Givlaari

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicini oħra.

Meta tuża ċerti medicini, din il-medicina tista' ttawwal jew iżżid l-effett tagħhom jew tibdel l-effetti sekondarji tagħhom.

Tqala

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

Treddigh

Studji f'annimali jissuġġerixxu li din il-medicina tista' tghaddi fil-halib tas-sider. Jekk qed tredda', staqsi lit-tabib tieghek għal parir qabel ma tuża din il-medicina. It-tabib se jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew twaqqaf it-trattament b'Givlaari, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija tieghek u l-benefiċċju tat-trattament għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina x'aktarx ma jkollha l-ebda effett fuq il-hila tieghek li ssuq jew thaddem magni.

Givlaari fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull mL, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif jinghata Givlaari

Kemm jinghata Givlaari

It-tabib tieghek se jikkalkula kemm se jagħtik medicina. L-ammont se jiddependi fuq il-piż tal-ġisem tieghek.

- Id-doża rakkomandata hija 2.5 milligrammi għal kull kilogramma li tizen
- Se tinghata l-medicina darba fix-xahar (kull 4 ġimgħat)
- Jekk it-testijiet tad-demem juru li għandek problemi bil-fwied tieghek, it-tabib tieghek jista' jwaqqaf it-trattament b'Givlaari għal ftit żmien jew għalkollox. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra jerga' jibdik b'doża aktar baxxa.

Kif jinghata Givlaari

Din il-medicina se tinghatalek darba fix-xahar minn tabib jew infermier. Din tinghata bħala injezzjoni taħt il-ġilda fil-parti tal-istonku (iż-żaqq), jew f'xi każijiet, fil-parti ta' fuq ta' dirgħajk jew fil-koxxa. Is-sit tal-injezzjoni se jiġi alternat. Jekk id-doża hija aktar minn 1 mL, se jkollu jintuża aktar minn kunjett wiehed u jista' jkun hemm bżonn li tinghata aktar minn injezzjoni waħda taħt il-ġilda.

Jekk tinghata Givlaari aktar milli suppost

Fil-każ mhux probabbli li t-tabib jew l-infermier tieghek jagħtik aktar milli suppost (doża eċċessiva), se jiċċekkjawk għal effetti sekondarji.

Jekk tinsa tiegħu doża ta' Givlaari

Jekk taqbez appuntament għall-injezzjoni tieghek, kellem lit-tabib jew lill-infermier tieghek malajr kemm jista' jkun.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekundarji serji

Reazzjonijiet allergiċi severi (mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe mis-sinjali li ġejjin ta' reazzjoni allergika severa (reazzjoni anafilattika) – l-injezzjoni se jkollha titwaqqaf u jista' jkollok bżonn tiegħu mediċini oħra biex timmaniġġja r-reazzjoni:

- nefha – l-iżjed tax-xofftejn, l-ilsien jew il-gerżuma li jagħmluha diffiċli biex tibra' jew tiegħu nifs
- problemi bin-nifs jew tharhir
- thossok stordut jew jagħtik hażin
- raxx, horriqija
- ħakk

Effetti sekundarji oħra

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekundarji li ġejjin:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- Dardir
- Testijiet tad-demmi li juru żieda fit-transaminases, li huma enzimi tal-fwied (sinjal ta' possibbiltà ta' infjammazzjoni tal-fwied)
- Raxxijiet tal-ġilda inkluż ġilda hamra, bil-ħakk, jew xotta, ekżema, jew horriqija
- Testijiet tad-demmi li juru żieda fil-kreatinina, sustanza li titneħħa minn ġismek permezz tal-kliwi, jew tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (sinjali ta' possibbiltà ta' problemi fil-kliwi)
- Ħmura, uġiġ, ħakk jew nefha fis-sit tal-injezzjoni (reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni)
- Thossok għajjen

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- Tip ta' reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) – b'sintomi bħal horriqija, raxx, nefha tal-għajnejn, ħalq jew wiċċ, diffikultà biex tiegħu n-nifs, ħakk
- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- Test tad-demmi li juri żieda fl-omoċisteina (tip ta' aċidu amminiku).

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Givlaari

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħxaq mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina tintuża darba biss. Ladarba jinfetaħ il-prodott, użah immedjatament.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jarmu kwalunkwe mediċini li m'għadhomx qed jintużaw. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Givlaari

- Is-sustanza attiva hi givosiran.
- Kull mL fih givosiran sodium ekwivalenti għal 189 mg ta' givosiran.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium hydroxide, phosphoric acid u ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 "Givlaari fih sodium".

Kif jidher Givlaari u l-kontenut tal-pakkett

Din il-mediċina hi soluzzjoni għall-injezzjoni ċara, bla kulur sa safra.

Kull pakkett fih kunjett wieħed b'1 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: +370 37 213824
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 343 336
medinfo.czechia@medisonpharma.com

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft
Tel.: +36 1 293 0955
medinfo.hungary@medisonpharma.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Alnylam Germany GmbH
Tel: 0800 2569526 (+49 89 20190112)
medinfo@alnylam.com

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 0800 282 0025 (+31 20 369 7861)
medinfo@alnylam.com

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: +372 679 5085
medinfo.estonia@medisonpharma.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: 0805 542 656 (+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

Ísland

Alnylam Netherlands B.V.
Sími: +31 20 369 7861
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

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: +371 67 717 847
medinfo.latvia@medisonpharma.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Norge

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

Österreich

Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800 070 339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 152 49 42
medinfo.poland@medisonpharma.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 21 269 8539)
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

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 201 109 65
medinfo.slovakia@medisonpharma.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

<----->

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Użu għal taħt il-ġilda biss.

- Iġbor il-materjali li mhumix inklużi fil-pakkett li huma meħtieġa għall-ġħoti u li se jinkludu siringa sterili (1 mL jew 3 mL), labra ta' 21-gauge (G) jew akbar, labra ta' 25 G jew 27 G u kontenitur għal oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta.
- Ikkalkola l-volum meħtieġ ta' Givlaari skont id-doża rakkomandata abbażi tal-piż. Jekk id-doża hija aktar minn 1 mL, se jkollu jintuża aktar minn kunjett wieħed u jista' jkun hemm bżonn li tingħata aktar minn injezzjoni waħda taħt il-ġilda. Il-volum massimu aċċettabbli ta' injezzjoni waħda li għandu jingħata hu 1.5 mL.
- Biex tiġbed Givlaari, żomm il-kunjett wieqaf jew mejlu kemm kemm f'angolu u kun ċert li t-tarf lixx tal-labra hu ppuntat 'l isfel.
- Iġbed il-volum tal-injezzjoni indikat bil-labra ta' 21 G jew akbar.
- Aqsam id-doża li jeħtieġu volumi akbar minn 1.5 mL b'mod ugwali f'diversi siringi, b'kull injezzjoni jkollha bejn wieħed u ieħor l-istess volum.
- Ipponta l-labra u s-siringa dritt 'il fuq u ttekk is-siringa biex tmexxi kwalunkwe bżieġaq 'il fuq. Ladarba l-bżieġaq ikunu fuq nett, imbotta l-plaġer bil-mod biex tisforza l-bżieġaq 'il barra mis-siringa. Iċċekkja biex taċċerta li għad għandek l-ammont korrett ta' mediċina fis-siringa.
- Ladarba d-doża tkun tnejniet u tpoġġiet fis-siringa tal-ġħoti, biddel il-labra ta' 21 G jew akbar ma' labra ta' 25 G jew 27 G.
- Nota: Timbuttax din il-mediċina fil-labra ta' 25 G jew 27 G.
- L-injezzjoni tista' ssir fl-addome, jew jekk meħtieġ, fin-naħa ta' wara jew fil-ġenb tal-parti ta' fuq tad-dirġajn, jew fil-koxox. Ikkunsidra li tibdel is-siti tal-injezzjoni. Tagħtix il-mediċina f'tessut taċ-ċikatriċi jew f'partijiet li huma ħomor, infjammati jew minfuħa.
- Nota: Meta tagħti injezzjonijiet taħt il-ġilda fl-addome, għandu jiġi evitat ċirku b'dijametru ta' 5.0 cm madwar iż-żokra.
- Naddaf il-parti li għandek il-ħsieb li tinjetta b'tajjara bl-alkoħol u stenna sakemm il-parti tinxf kompletament.
- Kun ċert li tuża teknika tal-injezzjoni tajba. Tinjettax go vina jew muskolu.
- Oqros u għolli l-ġilda fis-sit tal-injezzjoni magħżul. Daħhal il-labra f'angolu rett (90 grad) biex tagħti l-injezzjoni eżatt taħt il-ġilda. F'pazjenti bi ftit tessut ta' taħt il-ġilda jew jekk id-daqs tal-labra hu itwal minn 2.5 cm, il-labra għandha tiddaħhal f'angolu ta' 45 grad.
- Timbuttax 'l isfel fuq il-plaġer waqt li tkun qed iddaħhal il-labra għol-ġilda. Ladarba l-labra tkun daħlet għol-ġilda, itlaq il-ġilda maqrusa u aġti d-doża bil-mod u b'mod kostanti. Ladarba din il-mediċina tkun ingħatat, għodd mill-inqas 5 sekondi qabel tneħhi l-labra mill-ġilda. Bil-mod aghfas garża jew tajjara fuq is-sit tal-injezzjoni kif meħtieġ. Tergax tpoġġi l-għatu tal-labra fuq il-labra.
- Nota: Tiġbid 'il ġewwa wara li ddaħhal il-labra biex tevita ħsara fit-tessut, ematoma, u tbenġil.
- Jekk hemm bżonn ta' aktar minn injezzjoni waħda għal doża waħda ta' Givlaari, is-siti tal-injezzjoni għandhom ikunu mill-inqas 2 cm 'il bogħod mis-siti tal-injezzjoni preċedenti.
- Uża l-kunjett darba biss. Wara li tinjetta d-doża, armi kwalunkwe mediċina mhux użata li jifdal fil-kunjett skont il-liġijiet lokali.
- Uża s-siringi, il-labar tat-trasferiment u l-labar tal-injezzjoni darba biss. Armi kwalunkwe siringa u labra użati skont il-liġijiet lokali.