

[Summarized Information](#)

[Informations résumées](#) Français

[Samengevatte informatie](#) Nederlands

Summarized Information_English

Product Name	Givosiran 189 mg/mL solution for injection
Active substance	givosiran
Indication and conditions of use	<p>Within the compassionate use program, givosiran is indicated for the treatment of acute hepatic porphyria (AHP) in adults and adolescents (≥12 years of age).</p> <p>Patients will be administered givosiran 2.5 mg/kg as a subcutaneous injection once monthly.</p> <p>Therapy with givosiran should be initiated under the supervision of a healthcare professional experienced in the management of porphyria and attached to an EPNET (European Porphyria Network) centre (https://porphyria.eu/en/content/porphyria-centres). Givosiran should be injected into the abdomen, upper arms, or thighs.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p><u>Conditions for Entry into the Compassionate Use Program:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The patient is not eligible for a clinical trial running with givosiran and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. • The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. <p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Male or female, ≥ 12 years of age • Documented diagnosis of acute intermittent porphyria (AIP), hereditary coproporphyrinuria (HCP), variegate porphyria (VP), or ALA dehydratase deficient porphyria (ADP) • Patient must be able to understand, willing and able to comply with the program requirements and to provide written informed consent. In patients under the age of legal consent, the legal guardian(s) must provide informed consent and the patient should provide assent per local requirements. <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <p>Patients should be excluded from the Givosiran Compassionate Use Program</p>

	<p>if any of the following criteria apply:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Have any of the following laboratory parameter assessments at screening: <ol style="list-style-type: none"> a) ALT >2× upper limit of normal (ULN) b) Total bilirubin (TBL) > 1.5×ULN. Patients with elevated TBL that is secondary to documented Gilbert’s syndrome are eligible if the TBL is < 2×ULN c) eGFR < 15 mL/min/1.73 m² using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula or the Schwartz Bedside Formula • Currently enrolled in an investigational device or drug study(s), or less than 30 days or 5 half- lives, whichever is longer, since ending another investigational device or drug study(s), or receiving other investigational agent(s). • Currently participating in a givosiran clinical trial. • History of multiple drug allergies or history of allergic reaction to an oligonucleotide or to N-acetylgalactosamine (GalNAc). • History of intolerance to SC injection(s). <p><u>Handling of the Request:</u></p> <p>The treating physician informs the patient or the patient’s legal representative regarding the lack of therapeutic alternative to treat the pathology, the modalities to make givosiran available and the benefit and the risk of this new treatment. The treating physician completes and submits a Patient Access Form to managedaccess@clinigengroup.com. Alnylam will review within 3 working days the request to determine the eligibility of the patient and will request the authorisation from the Responsible Physician to enrol the patient in the program. Givosiran will only be made available to the treating physician if the advice of the Responsible Physician is positive.</p> <p>The Responsible Physician should provide his approval in a timely manner, preferably within 3 working days of receiving the written request from the treating physician.</p>
Duration of the program	<p>Givosiran will be provided free of charge by Alnylam on an individual patient basis following the criteria stated in this program, from the set-up of the Compassionate Use Program, until the product is commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p>
Conditions of distribution	<p>As soon as the request is approved by the Responsible Physician, the treating physician will be informed that the patient is approved and he/she will confirm the ordering of the givosiran to Alnylam through their partner, Clinigen Group, who will manage the distribution of givosiran to site. The medication will be delivered to the hospital pharmacy within 7 days. Therapy with givosiran should be initiated under the supervision of a healthcare professional experienced in the management of porphyria and attached to an EPNET</p>

	(European Porphyrin Network) centre (https://porphyria.eu/en/content/porphyria-centres).
Responsible of the program	<p>Alnylam Netherlands B.V. Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, The Netherlands</p> <p><i>Medical contact person:</i> Sébastien Tilleux, Medical Lead Benelux Rond Point Robert Schuman 6, Brussels, 1040, Belgium Tel: 0032 471 98 29 73 Email: stilleux@alnylam.com</p> <p>For questions related to the drug supply: Clinigen Group Customer Services Tel: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 managedaccess@clinigengroup.com</p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medication needs to be returned to Alnylam or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Compassionate Use Program. The medication delivered for an individual patient request in the context of a Compassionate Use Program can only be used for that particular patient.</p>

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

Adverse events experienced by patients included in the program will be reported by the requesting physician to: drugsafety@clinigengroup.com

Summary of the Safety Profile

The most frequently occurring adverse reactions reported in patients treated with givosiran are injection site reactions (ISRs) (36 %), nausea (32.4 %) and fatigue (22.5 %). The adverse reactions resulting in discontinuation of givosiran were elevated transaminases (0.9 %) and anaphylactic reaction (0.9 %).

Tabulated List of Adverse Reactions

The adverse reactions are presented as MedDRA preferred terms under the MedDRA Systems Organ Class (SOC) by frequency. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. The frequency of the adverse reactions is expressed according to the following categories:

- Very common (≥ 1/10)
- Common (≥ 1/100 to < 1/10)
- Uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100)

Table 1: Adverse Reactions

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency
Immune system disorders	Anaphylactic reaction	Uncommon
	Hypersensitivity	Common
Gastrointestinal disorders	Nausea	Very common
Hepatobiliary disorders	Transaminase elevations	Very common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^a	Very common
Renal and urinary disorders	Glomerular filtration rate decreased ^b	Very common
General disorders and administration site conditions	Injection-site reactions	Very common
	Fatigue	Very common
Investigations	Blood homocysteine increased ^c	Common

^a Includes pruritus, eczema, erythema, rash, rash pruritic, urticaria

^b Includes blood creatinine increased, glomerular filtration rate decreased, chronic kidney disease (decreased eGFR), renal impairment.

^c Includes blood homocysteine abnormal, hyperhomocysteinemia, blood homocysteine increased.

Description of selected adverse reactions

Liver function tests

In the placebo-controlled study, 7 (14.6 %) patients treated with givosiran and one (2.2 %) patient treated with placebo had an increased alanine aminotransferase (ALT) more than 3 times the ULN. In 5 patients treated with givosiran the transaminase elevations resolved with ongoing dosing at 2.5 mg/kg. Per protocol, one patient (with variegate porphyria) with ALT more than 8 times the ULN discontinued treatment and one patient with ALT more than 5 times the ULN interrupted treatment and resumed dosing at 1.25 mg/kg. ALT elevations in both patients resolved.

Injection site reactions

In placebo-controlled and open-label clinical studies, injection site reactions have been reported in 36 % of patients and generally have been mild or moderate in severity, mostly transient and resolved without treatment. The most commonly reported symptoms included erythema, pain, and pruritus. Injection-site reactions occurred in 7.8 % of injections and did not result in discontinuation of treatment. Three patients (2.7 %) experienced single, transient, recall reactions of erythema at a prior injection site with a subsequent dose administration.

Immunogenicity

In placebo-controlled and open-label clinical studies, 1 of 111 patients with AHP (0.9 %), developed treatment emergent anti-drug antibodies (ADA) during treatment with givosiran. ADA titres were low and transient with no evidence of an effect on clinical efficacy, safety, pharmacokinetic or pharmacodynamic profiles of the medicinal product.

Informations résumées_Français

Nom du médicament	Givosiran 189 mg/ml solution pour injection
Nom de la substance active	givosiran
Indication et conditions d'utilisation	<p>Dans le cadre du programme d'usage compassionnel, le givosiran est indiqué pour le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents (âgés d'au moins 12 ans).</p> <p>Les patients se verront administrer 2,5 mg/kg de givosiran par voie sous-cutanée et à raison d'une fois par mois.</p> <p>La thérapie avec le givosiran doit être lancée sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de la porphyrie et attaché à un centre EPNET (European Porphyria Network ; https://porphyria.eu/en/content/porphyria-centres). Le givosiran doit être injecté dans le ventre, la partie supérieure des bras ou les cuisses.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p><u>Conditions de participation au programme d'usage compassionnel :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le/la patient(e) n'est pas admissible à un essai clinique avec du givosiran et/ou un essai clinique suivant l'indication prévue de ce programme. • Le/la patient(e) ne peut pas être traité(e) de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et commercialisés, conformément aux directives cliniques, pour des raisons d'efficacité et/ou des questions de sécurité. <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Homme ou femme, ≥ 12 ans. • Diagnostic documenté de porphyrie aiguë intermittente (PAI), de coproporphyrine héréditaire (CH), de porphyrie variegata (PV) ou de porphyrie par déficit en ALA déshydratase (ADP). • Les patients doivent être en mesure de comprendre les exigences du programme, être disposés à s'y conformer et en être capables, et doivent fournir un consentement éclairé écrit. Chez les patients n'ayant pas atteint l'âge du consentement légal, le(s) tuteur(s) légal(aux) doit(vent) fournir un consentement éclairé et le/la patient(e) doit fournir un assentiment selon les exigences locales. <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <p>Les patients doivent être exclus du programme d'usage compassionnel du givosiran dans le cas où l'un des critères suivants s'applique :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Un des paramètres de laboratoire suivants a été décelé chez le/la patient(e) lors du dépistage : <ul style="list-style-type: none"> d) ALT > 2× limite supérieure à la normale (LSN) ; e) Bilirubine totale (BLT) >1,5×LSN. Les patients dont la LSN élevée est secondaire au syndrome de Gilbert documenté répondent aux conditions de participation si leur BLT est < 2×LSN ; f) eGFR < 15 ml/min/1,73 m² en utilisant la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ou la formule de Schwartz ; • Actuellement inscrits dans une/des étude(s) portant sur un médicament ou dispositif expérimental, ou ayant quitté cette/ces étude(s) depuis moins de 30 jours ou 5 demi-vies, la période la plus longue, ou recevant un autre (d'autres) agent(s) expérimental(aux). • Participent actuellement à un essai clinique portant sur le givosiran. • Antécédents de plusieurs allergies à des médicaments ou de réaction allergique à un oligonucléotide ou à la N-acétylgalactosamine (GalNAc). • Antécédents d'intolérance à une/des injection(s) sous-cutanée(s). <p><u>Traitement de la Demande :</u></p> <p>Le médecin traitant informe le/la patient(e) ou le représentant légal du/de la patient(e) du manque d'alternative thérapeutique pour traiter la pathologie, des modalités de mise à disposition du givosiran, et des avantages et risques que présente ce nouveau traitement. Le médecin traitant complète et envoie un formulaire d'accès du/de la patient(e) à managedaccess@clinigengroup.com. Alnylam étudiera la demande dans les 3 jours ouvrables pour déterminer l'éligibilité du/de la patient(e) et demandera l'autorisation du médecin responsable pour inscrire le/la patient(e) au programme. Le givosiran sera mis à disposition du médecin traitant uniquement si l'avis du médecin responsable est positif.</p> <p>Le médecin responsable doit donner son approbation dans les plus brefs délais, de préférence dans les 3 jours ouvrables après réception de la demande du médecin traitant.</p>
Durée	<p>Le givosiran sera fourni gratuitement par Alnylam au cas par cas, en suivant les critères indiqués dans ce programme, à partir de la mise en place du programme d'usage compassionnel, jusqu'à ce que le produit soit commercialisé en Belgique dans l'indication envisagée ou jusqu'à ce que, selon l'avis du médecin traitant, la poursuite du traitement n'apporte plus de bienfaits au/à la patient(e), en fonction de ce qui survient en premier.</p>
Conditions de distribution	<p>Dès que la demande sera approuvée par le médecin responsable, le médecin traitant sera informé(e) que le/la patient(e) est admis(e) et qu'il/elle confirme la commande de givosiran à Alnylam à travers son partenaire, le groupe Clinigen, qui prendra en charge la distribution de givosiran vers le site. Les médicaments seront livrés à la pharmacie de l'hôpital dans les 7 jours. La thérapie avec le givosiran doit être lancée sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de la porphyrie et attaché à un centre EPNET</p>

	(European Porphyria Network ; https://porphyria.eu/en/content/porphyria-centres).
Responsable	<p>Alnylam Netherlands B.V. Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Pays-Bas</p> <p><i>Personne à contacter pour raison médicale :</i> Sébastien Tilleux, Responsable médical Benelux Rond Point Robert Schuman 6, Brussels, 1040, Belgique Tél. : 0032 471 98 29 73 E-mail : stilleux@alnylam.com</p> <p>Pour des questions liées à l'approvisionnement en médicament : Services clients Clinigen Group Tél. : +32 2 200 86 79 Fax : +32 2 200 86 80 managedaccess@clinigengroup.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament non utilisé doit être renvoyé à Alnylam ou détruit dans un espace approprié dès que possible après la fin de la participation du/de la patient(e) au programme d'usage compassionnel. Les médicaments fournis à la suite d'une demande pour un/une patient(e) spécifique dans le contexte d'un programme d'usage compassionnel ne pourront être utilisés que pour ce/cette patient(e).</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p>Les effets indésirables dont souffrent les patients participant au programme seront rapportés par le médecin demandeur à l'adresse : drugsafety@clinigengroup.com</p> <p><u>Résumé du Profil de Sécurité</u> Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par givosiran sont les réactions au site d'injection (RSI, 36 %), les nausées (32,4 %) et la fatigue (22,5 %). Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été une élévation des transaminases (0,9 %) et une réaction anaphylactique (0,9 %).</p> <p><u>Liste des effets indésirables sous forme de tableau</u> Les effets indésirables sont présentés par fréquence selon la terminologie privilégiée MedDRA dans la classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très fréquent (≥ 1/10) • Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) • Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) <p>Tableau 2 : Effets Indésirables</p>

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique	Peu fréquent
	Hypersensibilité	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Très fréquent
Affections hépatobiliaires	Élévations des transaminases	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ^a	Très fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Diminution du débit de filtration glomérulaire ^b	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection	Très fréquent
	Fatigue	Très fréquent
Investigations	Élévations du taux d'homocystéine ^c	Fréquent

^a Inclut prurit, eczéma, érythème, rash, rash prurigineux, urticaire.

^b Inclut créatinine sanguine augmentée, débit de filtration glomérulaire diminué, insuffisance rénale chronique (diminution du DFG_e), insuffisance rénale.

^c Inclut taux anormal d'homocystéine, hyperhomocystéinémie, élévations du taux d'homocystéine.

Description des effets indésirables sélectionnés

Tests de la fonction hépatique

Au cours de l'étude contrôlée contre placebo, 7 patients (14,6 %) traités par givosiran et un patient (2,2 %) sous placebo ont présenté une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) à plus de 3 fois supérieure à la LSN. Chez 5 patients traités par givosiran, les élévations des transaminases se sont résolues avec la posologie en cours de 2,5 mg/kg. Conformément au protocole, un patient (atteint de porphyrie variegata) présentant un taux d'ALT plus de 8 fois supérieur à la LSN a arrêté le traitement et un patient présentant un taux d'ALT plus de 5 fois supérieur à la LSN a interrompu le traitement et a repris l'administration à la dose de 1,25 mg/kg. Les élévations de l'ALT chez ces deux patients se sont résolues.

Réactions au site d'injection

Au cours des études cliniques contrôlées contre placebo et en ouvert, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 36 % des patients, ont généralement été de sévérité légère à modérée, la plupart transitoires et résolues sans traitement. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont inclus érythème, douleur et prurit. Des réactions au site d'injection sont survenues dans 7,8 % des injections et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Trois patients (2,7 %) ont présenté des réactions « de rappel », transitoires et uniques d'érythème à un site d'injection précédent suite à l'administration ultérieure d'une dose.

Immunogénicité

Au cours des études cliniques contrôlée contre placebo et en ouvert, 1 des 111 patients présentant une PHA (0,9 %) a développé des anticorps anti-

	médicaments (AAM) au cours du traitement par givosiran. Les titres d'AAM ont été faibles et transitoires, sans aucune preuve d'impact sur les profils d'efficacité clinique, de sécurité, pharmacocinétique ou pharmacodynamique du traitement.
--	---

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Givosiran 189 mg/ml oplossing voor injectie
Naam actieve substantie	givosiran
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>In het compassionate use programma is givosiran geïndiceerd voor de behandeling van acute hepatische porfyrie (AHP) bij volwassenen en adolescenten (≥ 12 jaar oud).</p> <p>Patiënten krijgen givosiran 2,5 mg/kg eenmaal per maand toegediend als subcutane injectie.</p> <p>Behandeling met givosiran dient gestart te worden onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring met het omgaan met porfyrie en verbonden met een EPNET (European Porphyria Network) centrum (https://porphyria.eu/en/content/porphyria-centres). Givosiran dient te worden geïnjecteerd in de buik, bovenarmen of dijen.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p><u>Voorwaarden voor deelname aan het compassionate use programma:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met givosiran en/of een klinische studie betreffende de beoogde indicatie van dit programma. • De patiënt kan niet naar tevredenheid behandeld worden met de goedgekeurde commercieel beschikbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, vanwege problemen met werkzaamheid en/of veiligheid. <p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Man of vrouw, ≥ 12 jaar oud • Gedocumenteerde diagnose van acute intermitterende porfyrie (AIP), hereditaire coporfyrie (HCP), porphyria variegata (PV), of porfyrie door ALAD-deficiëntie (ADP) • Patiënt dient in staat te zijn de vereisten van het programma te begrijpen en bereid zijn deze na te leven en schriftelijk geïnformeerde toestemming te

	<p>geven. Bij minderjarige patiënten die zelf geen toestemming kunnen geven, dienen de wettelijk(e) voogd(en) geïnformeerde toestemming te geven en de patiënt dient in te stemmen volgens de lokale vereisten.</p> <p><u>Exclusiecriteria:</u> Patiënten dienen uit het Givosiran Compassionate Use Programma geëxcludeerd te worden indien een of meerdere van de volgende van toepassing zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heeft tijdens het geschiktheidsonderzoek de volgende beoordeling van laboratoriumwaarden: <ul style="list-style-type: none"> g) ALT > 2× bovenlimiet van normaalwaarde (upper limit of normal, ULN) h) Totaal bilirubine (TBL) > 1,5×ULN. Patiënten met verhoogde TBL die secundair is aan gedocumenteerd syndroom van Gilbert komen in aanmerking indien de TBL < 2×ULN is i) eGFR < 15 ml/min/1,73 m² met de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formule of de Schwartz Bedside Formule • Momenteel ingeschreven in een studie met een experimenteel hulpmiddel of geneesmiddel(en), of minder dan 30 dagen of 5 halfwaardetijden, dat wat het langste is, sinds het einde van een studie met een experimenteel hulpmiddel of geneesmiddel(en) of krijgt andere experimentele stof(fen). • Momenteel mee aan een klinische studie met givosiran. • Voorgeschiedenis van allergieën op meerdere geneesmiddelen of een voorgeschiedenis van een allergische reactie op een oligonucleotide of op N-acetylgalactosamine (GalNAc). • Voorgeschiedenis van intolerantie voor SC injectie(s). <p><u>Behandeling van de Aanvraag:</u></p> <p>De behandelend arts informeert de patiënt of de wettelijke vertegenwoordiger van de patiënt over het gebrek aan alternatieve behandelingen voor de pathologie, de modaliteit die givosiran beschikbaar maken en het voordeel en risico van deze nieuwe behandeling. De behandelend arts vult een Toegangsformulier voor de patiënt in en stuurt deze naar managedaccess@clinigengroup.com. Alnylam beoordeelt de aanvraag binnen 3 werkdagen om de geschiktheid van de patiënt vast te stellen en zal autorisatie vragen van de verantwoordelijk arts om de patiënt in het programma in te schrijven. Givosiran wordt alleen beschikbaar gesteld voor de behandelend arts als het advies van de verantwoordelijke arts positief is.</p> <p>De verantwoordelijk arts dient zijn goedkeuring tijdig te geven, bij voorkeur binnen 3 werkdagen na ontvangst van de schriftelijke aanvraag van de behandelend arts.</p>
Looptijd	<p>Alnylam verstrekt givosiran kosteloos op individuele patiënt-basis volgens de criteria vastgesteld in dit programma, van het moment van het opzetten van het Compassionate Use Programma, totdat het product commercieel beschikbaar is in België voor de beoogde indicatie of totdat, naar klinisch oordeel van de behandelend arts, de patiënt geen baat meer heeft bij voortzetting van de behandeling, indien dat eerder is.</p>

Distributievoorzwaarden	Zodra de aanvraag is goedgekeurd door de verantwoordelijk arts, wordt de behandelend arts geïnformeerd dat de patiënt is goedgekeurd en hij/zij zal de bestelling van givosiran aan Alnylam bevestigen via hun partner, Clinigen Group, die het verstrekken van givosiran aan het centrum zal regelen. De medicatie wordt binnen 7 dagen geleverd aan de ziekenhuisapotheek. Behandeling met givosiran dient gestart te worden onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring met het omgaan met porfyrie en verbonden met een EPNET (European Porphyria Network) centrum (https://porphyria.eu/en/content/porphyria-centres).
Verantwoordelijke	Alnylam Netherlands B.V. Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Nederland <i>Medisch contactpersoon:</i> Sébastien Tilleux, Medical Lead Benelux Rond Point Robert Schuman 6, Brussels, 1040, België Tel: 0032 471 98 29 73 E-mail: stilleux@alnylam.com Voor vragen over levering van het geneesmiddel: Clinigen Group Klantenservice Tel: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 managedaccess@clinigengroup.com
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk geretourneerd worden aan Alnylam of vernietigd worden in een passende faciliteit, na verwijdering van de patiënt uit het Compassionate Use programma. De medicatie die in het kader van een Compassionate Use programma wordt geleverd voor de aanvraag voor een individuele patiënt mag uitsluitend voor die bepaalde patiënt worden gebruikt.
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	Bijwerken die patiënten die deelnemen aan het programma worden ervaren, worden door de aanvragend arts gemeld bij: drugsafety@clinigengroup.com <u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</u> De vaakst voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met givosiran zijn reacties op de injectieplaats (36%), misselijkheid (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 3: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie	Soms
	Overgevoeligheid	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Zeer vaak
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde transaminasewaarden	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag ^a	Zeer vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Lagere glomerulaire filtratiesnelheid ^b	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats	Zeer vaak
	Vermoeidheid	Zeer vaak
Onderzoeken	Verhoogd homocysteïnespiegel ^c	Vaak

^a Omvat jeuk, eczeem, erytheem, huiduitslag, jeukende huiduitslag, netelroos.

^b Omvat verhoogde bloedcreatinewaarden, lagere glomerulaire filtratiesnelheid, chronische nierziekte (lagere eGFR), nierfunctiestoornis.

^c Omvat abnormale homocysteïnespiegel, hyperhomocysteïnemie, verhoogde homocysteïnespiegel.

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 (ALT-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 variegate porfyrie) met ALT-waarden van meer dan 8 keer de ULN met de behandeling en werd de behandeling bij één patiënt met ALT-waarden van meer dan 5 keer de ULN onderbroken en hervat met een dosering van 1,25 mg/kg. Bij beide patiënten daalden de ALT-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 mild 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.

Immunogeniciteit

Tijdens placebogecontroleerde en open-label klinisch onderzoek ontwikkelde 1 van de 111 patiënten met AHP (0,9%) behandelingsgerelateerde anti-drugantilichamen (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.