Summarized Information_English

Informations résumées_Français

Samengevatte informatie_Nederlands

Summarized information_English

Product name	Plozasiran Injection (also referred to as ARO-APOC3)
Active substance	Plozasiran (also known as ARO-APOC3)
Indication and conditions of use	Treatment of patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FSC) The patient will receive 25 mg plozasiran by SC injection on Day 1 and every three months.
Conditions, delays and further rules for participation of patients	**Patient inclusion criteria** Mandatory inclusion criteria per local Health Authority: 1. The patient is not eligible for a clinical trial running with plozasiran or another investigational medicinal product (IMP) in the CUP indication. 2. The patient is not eligible for treatment or cannot be adequately treated according to clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues, with an alternative pharmaceutical therapy that is commercially available in Belgium and that is reimbursed for the CUP indication. To be eligible for enrolment, the patient must meet all the following inclusion criteria: 3. Male or nonpregnant (who do not plan to become pregnant), nonlactating female ≥ 15 years and ≥ 35 kg weight. 4. Able and willing to provide written informed consent (if a child to provide assent and parental consent) prior to enrolling on the program. 5. Fasting TG ≥ 500 mg/dL (≥ 5.56 mmol/L) that is not sufficiently controlled on standard lipid-lowering therapy. 6. Established diagnosis of FCS based on a documented history of fasting TG levels in excess of 1000 mg/dL on repeated testing (for at least 3 prior occasions), and at least one of the following: a. A supportive genetic test. Supportive genetic testing includes but is not limited to homozygous, compound heterozygous, or double heterozygote for loss-of-function or otherwise inactivating mutations in genes affecting lipoprotein lipase activity including LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1, glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 (GPD1), or LMF1; or evidence of low LPL activity (<20% of normal); or b. Documented history of recurrent episodes of acute pancreatitis, not caused by alcohol or cholelithiasis; or c. Documented history of recurrent hospitalizations for severe abdominal pain without other explainable cause; or d. Documented history of childhood pancreatitis; or e. Family history of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis 7. Willing to follow dietary counselling as per treating physician judgment based on local standard of care, consistent with an intake of ≤20 g of fat per day. 8. If on medications for management of type 2 diabetes, the dosing regimen must be stable. 9. If the patient has a medical history of clinical ASCVD or has an elevated 10-year ASCVD risk (e.g., ≥7.5 % per American Heart Association / American College of Cardiology risk calculator), the patient must be on appropriate lipid-lowering therapy as per local

	standard of care (i.e., including moderate to high intensity statin, as indicated) prior to collection of qualifying TG levels. 10. Patients of childbearing potential must agree to use a highly effective form of contraception in addition to a male condom, during the program and for at least 90 days after the last dose of investigational product (IP). Women of childbearing potential on a hormonal contraceptive must be stable on the medication for ≥ 2 menstrual cycles prior to Day 1. Men must not donate sperm during the program and for at least 90 days after the last dose of IP. NOTE: All laboratory tests used as enrolment criteria will be assessed by local laboratory testing. All laboratory tests used as inclusion criteria may be repeated once and the repeat value may be used for inclusion purposes. **Patient exclusion criteria** A patient will be excluded from the program if any of the following criteria apply: 1. Diabetes mellitus with any of the following at Day 1: a. Newly diagnosed within the past 24 weeks. b. HbA1c ≥ 9.0 % within the past 4 weeks. c. Meaningful medical events relating to poor glycemic control (such as diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma, or hospitalizations) within the past 24 weeks. d. Changes in basal insulin regimen of more than ± 10 units within 12 weeks if insulin-dependent. 2. History of acute coronary syndrome events (myocardial infarction or unstable angina) or procedures (coronary revascularization, angioplasty, or stenting) within 24 weeks of Day 1. 3. History of major surgeries within 12 weeks of Day 1 (including cardiac and vascular surgeries, e.g. coronary artery bypass graft). 4. Any of the following laboratory values prior to Day 1: a. ALT or AST ≥ 2.5 × upper limit of normal (ULN) prior to Day 1. b. Total bilirubin ≥ 1.5 × ULN (if the patient has a prior diagnosis and documentation of Gilbert's syndrome, then total bilirubin must be ≤ 3 mg/dL prior to Day 1). c. Estimated glomerular filtration rate <44 mL/min/1.73 m^2 at screening, using the chronic kidney disease-epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation. d. Spot urine protein/spot urine creatinine ratio greater than 3 g per day. e. Clinically significant abnormality in prothrombin time, partial thromboplastin time, or INR. 5. New York Heart Association (NYHA) Class II, III, or IV heart failure or last known ejection fraction of <30 %. 6. History of stroke, transient ischemic attack, or peripheral artery disease within 24 weeks of first dose. 7. History of bleeding diathesis or coagulopathy. 8. History of hepatic disease, including but not limited to liver cirrhosis 9. Current diagnosis of nephrotic syndrome. 10. Unwilling to limit alcohol consumption to within moderate limits for the duration of the program, as follows: not more than 14 units per week for women and men (1 unit approximately corresponds to 80 mL of wine, 200 mL of beer, or 25 mL of 40 % alcohol).

	11. History of malignancy within the last 2 years prior to the date of consent requiring systemic treatment except for adequately treated basal cell carcinoma, squamous cell skin cancer, superficial bladder tumours, or in situ cervical cancer. Currently receiving systemic cancer treatment(s) or, in the physician's opinion, at risk of relapse for recent cancer. 12. Any concomitant medical or psychiatric condition or social situation or any other situation that, in the physician's judgment, would make it difficult to comply with protocol requirements or put the participant at additional safety risk. 13. Eligible for any current study of plozasiran. NOTE: All laboratory tests used as enrolment criteria will be assessed by local laboratory testing. All laboratory tests used as exclusion criteria may be repeated once and the repeat value may be used for exclusion purposes. Additionally, prior to considering a patient for enrolment in the CUP, the following websites must be consulted for relevant clinical trials: EudraCT Public website*, www.clinicaltrials.gov and euclinicaltrials.eu (CTIS). *: Until Feb 2025, then all ongoing EU clinical trials will be available in CTIS. Patients must have been clearly and completely informed by the Treating Physician and have signed the informed consent (if a child, to provide patient assent and parental consent) before treatment begins.
Duration of the program	The CUP in Belgium will start as soon as the program is authorised by the competent authority. Plozasiran will be provided by Arrowhead within the framework of this program, on an individual patient basis, following the criteria stated in this CUP protocol until the product is commercially available in Belgium for the approved indication, the program is terminated by an ethics committee or regulatory authority, or at the sole discretion of Arrowhead. Arrowhead retains the rights to discontinue development of plozasiran at any time. At the time the program ends patients who are included in the program must switch to the commercially available medicinal product. If and as long as the medicinal product is not commercially available in Belgium in the indication of the program, the applicant will continue to provide the medicinal product to these patients that were already included in the program, according to the modalities of the closed program unless the competent authority has decided otherwise for scientific reasons. Of note, the modalities of the program can be adapted upon request of the competent authorities at any time e.g. in case scientific data would necessitate such change. The applicant will notify FAMHP on any regulatory decision/outcomes with regard to the marketing authorisation status of the indication relevant to the CUP.

	Patients can access plozasiran as soon as the compassionate use program is authorised. Treatment under this program to continue until: 1. Withdrawal of consent. 2. Unacceptable toxicity that cannot be managed. 3. Pregnancy. 4. Patient lost to follow-up. 5. Product is commercially available in Belgium for FCS 6. Program termination by the sponsor. The treating physician will evaluate their patient according to local standard of care. The patient will be advised that they are free to withdraw from the program at any time for any reason or, if necessary, the treating physician, medically trained designee, or sponsor may withdraw the patient from the program, per the following criteria, to protect the patient's health: • Intolerable/unacceptable adverse experiences. • Major violation of or deviation from program protocol procedures. • Noncompliance of patient with protocol. • Patient is unwilling to proceed, or consent is withdrawn. • Withdrawal from the program if, in the treating physician or sponsor's judgment, it is in the patient's best interest. If a patient is withdrawn from the program due to significant AE or SAE, the treating physician, or medically trained designee, will evaluate the urgency of the event. If the situation warrants, the treating physician, or medically trained designee, will take appropriate diagnostic and therapeutic measures. If the situation is not an immediate emergency, the treating physician, or medically trained designee, at the treating facility will attempt to contact the medical monitor or medically qualified designee for consultation. No medical help, diagnosis, or advice will be withheld from the patient due to an inability to contact the medical monitor. The patient will be encouraged to remain available for follow-up medical monitoring. The sponsor will be notified as soon as possible if the patient withdraws.
Conditions of distribution	The Treating Physician will determine patient eligibility based on criteria outlined in Sections 10.1 and 10.2. The Treating Physician will inform the patients about the CUP with plozasiran, including the purpose of the program, the dosage and administration, the potential benefits and risks, data protection, adverse event reporting as well as other information collected within the scope of the program. Subsequently, the Treating Physician will obtain signed informed consent from the patient (if a child to provide assent and parental consent) or the legal representative. The Treating Physician must confirm a patient's eligibility by completing a Patient Access Form (PAF) on Clinigen's electronic access portal Clinigen Direct. Clinigen Direct will assign a unique identifier to each patient request. If a patient withdraws from participating in the program, then the patient's enrollment code cannot be re-used. Only those patients enrolled in this CUP may receive plozasiran. Plozasiran must be distributed and managed in accordance with the pharmacy manual.

	On receipt of the signed PAF and the Treating Physicians' declaration, Clinigen will notify the Responsible Physician. The Responsible Physician will verify the inclusion/exclusion criteria and the Treating Physician's motivation for enrolling this patient. In case of positive opinion, the Responsible Physician sends his/her agreement for enrollment via email to Clinigen who will make plozasiran available to the patient through the pharmacist. 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. The patient will receive his/her treatment within approximately 48 hours of a positive decision by the Responsible Physician. The Treating Physician will be responsible for the administration of plozasiran to the patient in a hospital/clinical setting. A PAF should be completed by the Treating Physician for re-supplies of plozasiran. Approval is not required by the Responsible Physician for re-supply requests. The Treating Physician must acknowledge having read and understood the training material made available as the Physician Information Package (PIP) on Clinigen's electronic access portal (Clinigen Direct). Plozasiran will be supplied by the sponsor and labelled with the drug name, batch number, expiration date (as applicable), and storage conditions. Program drug supplies will be stored at the clinical site. The drug must be stored in a secure area with access limited to the treating physician and authorised staff under physical conditions that are consistent with the drug-specific requirements as described in the pharmacy manual. Plozasiran will be prepared by qualified staff at the clinical site according to the pharmacy manual. Only eligible patients may receive program drug, in accordance with all applicable regulatory requirements. All program treatment will be administered at the treating site. The program drug will be dispensed by clinical site staff members on the day of dosing. The date, time, and duration of treatment administration will be recorded in the patients' ordinary medical records on dosing days.
Responsible of the program	**Responsible company** Arrowhead Pharmaceuticals, Inc., 177 East Colorado Boulevard, Suite 700 Pasadena, CA 91105 USA **Responsible physician** Dr Bart Van der Schueren IG endocronologie UZ Leuven Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium **Responsible person** Arrowhead Pharmaceuticals Expanded Access Team EAP@arrowheadpharma.com

	For questions related to the drug supply Clinigen Group Customer Services Phone: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 E-mail: medicineaccess@clinigengroup.com
Modalities for the disposal	Any program drug remaining in vials after dose administration should be disposed of in accordance with local regulations. All unused PFS must be returned to sponsor or, if approved by sponsor, disposed of in accordance with local regulations.
The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	No serious adverse reaction (SAR) has been assessed as expected by the Sponsor in either the AROAPOC3-2001 (SHASTA-2) study or AROAPOC3-2002 (MUIR) study (as of 05 September 2023). For the purpose of appropriate regulatory reporting and the identification of suspected unexpected serious adverse reactions (SUSAR) in the development safety update report (DSUR), all drug-related SAEs are considered unexpected and will undergo expedited reporting as SUSARs. As with clinical trials, previously observed events should be relied upon rather than what might be expected from the pharmacological properties of a medicinal product. In this way it can be determined whether or not a serious adverse reaction should be classified as a suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR). The treating physician and clinical facility staff are responsible for detecting, recording, and reporting events that meet the criteria and definition of various AEs. Adverse events will be recorded from time of signed informed consent through at least 90 days following the end of the program or the last dose of plozasiran, whichever is later. Only AEs that occur post-dose will be considered treatment emergent. All AEs must be recorded irrespective of whether they are considered drug related.

Informations résumées_Français

Nom du médicament	Injection de Plozasiran (également appelé ARO-APOC3)
Nom de la substance active	Plozasiran (également connu sous le nom d'ARO-APOC3)
Indication et conditions d'utilisation	Traitement des patients atteints du syndrome de chylomicronémie familiale (SCF) Le patient recevra 25 mg de plozasiran par injection SC au Jour 1 et tous les trois mois.
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	**Critères d'inclusion des patients** Critères d'inclusion obligatoires selon l'autorité sanitaire locale : 1. Le patient n'est pas éligible à un essai clinique mené avec le plozasiran ou un autre médicament expérimental (ME) dans l'indication du programme d'usage compassionnel (PUC). 2. Le patient n'est pas éligible au traitement ou ne peut pas être traité de manière adéquate selon les directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité d'emploi, avec une thérapie pharmaceutique alternative qui est disponible dans le commerce en Belgique et qui est remboursée pour l'indication du PUC. Critères d'inclusion obligatoires par l'autorité sanitaire locale : Pour être éligible à l'inscription, le patient doit répondre à tous les critères d'inclusion suivants : 3. Homme ou femme non enceinte (qui n'envisage pas de débuter une grossesse), non allaitante, âgés de ≥ 15 ans et pesant ≥ 35 kg. 4. Être capable et disposé à fournir un consentement éclairé écrit (s'il s'agit d'un enfant, à fournir l'assentiment du patient et le consentement parental) avant d'être inclus dans le programme. 5. TG à jeun ≥ 500 mg/dl (≥ 5,56 mmol/l) qui n'est pas suffisamment contrôlé par un traitement hypolipémiant standard. 6. Diagnostic établi du syndrome de fatigue chronique (SFC) sur la base d'antécédents documentés de taux de TG à jeun supérieurs à 1 000 mg/dl lors d'analyses répétées (au moins 3 fois auparavant) et au moins l'un des éléments suivants : a. Un test génétique de soutien. Les tests génétiques de soutien comprennent, mais sans s'y limiter, les tests du statut homozygote, hétérozygote composé ou double hétérozygote pour la perte de fonction ou d'autres mutations inactivantes dans les gènes affectant l'activité de la lipoprotéine lipase, notamment LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1, glycérol-3-phosphate déshydrogénase 1 (GPD1) ou LMF1 ; ou preuve d'une faible activité de LPL (< 2 0 % de la normale) ; ou b. Antécédents documentés d'épisodes récurrents de pancréatite aiguë, non causés par l'alcool ou la cholélithiase ; ou c. Antécédents documentés d'hospitalisations récurrentes pour douleurs abdominales sévères sans autre cause explicable ; ou d. Antécédents documentés de pancréatite infantile ; ou e. Antécédents familiaux de pancréatite induite par une hypertriglycéridémie.

	7. Être disposé(e) à suivre des conseils diététiques selon le jugement du médecin traitant en fonction de la norme de soins locale, compatible avec un apport ≤ 20 g de matières grasses par jour. 8. En cas de traitement en cours pour la prise en charge du diabète de type 2, le schéma posologique doit être stable. 9. Si le patient a des antécédents médicaux de MCVAS clinique ou présente un risque élevé de MCVAS sur 10 ans (par exemple, ≥ 7,5 % selon l'American Heart Association / Calculateur de risque de l'American College of Cardiology), le patient doit suivre un traitement hypolipémiant approprié conformément à la norme de soins locale (c'est-à-dire incluant une statine d'intensité modérée à élevée, comme indiqué) avant le recueil des taux de TG pour l'éligibilité. 10. Les patientes en capacité de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace en plus d'un préservatif masculin pendant le programme et pendant au moins 90 jours après la dernière dose du produit expérimental (PE). Les femmes en capacité de procréer prenant un contraceptif hormonal doivent être sous traitement stable pendant ≥ 2 cycles menstruels avant le Jour 1. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant le programme et pendant au moins 90 jours après la dernière dose du PE. REMARQUE : Toutes les analyses biologiques utilisées comme critères d'inclusion seront évaluées par des analyses biologiques locales. Toutes les analyses biologiques utilisées comme critères d'inclusion peuvent être répétées une fois et la valeur de répétition peut être utilisée à des fins d'inclusion. **Critères d'exclusion des patients** Un patient sera exclu du programme si l'un des critères suivants s'applique : 1. Diabète sucré avec l'un des symptômes suivants au Jour 1: f. Nouveau diagnostic, au cours des 24 dernières semaines. g. HbA1c ≥ 9,0 % au cours des 4 dernières semaines. h. Événements médicaux significatifs liés à un mauvais contrôle glycémique (tels qu'une acidocétose diabétique, un coma hyperglycémique hyperosmolaire non cétosique ou des hospitalisations) au cours des 24 dernières semaines. i. Modifications du schéma d'insuline basale de plus de ± 10 unités dans les 12 semaines si insulinodépendant. 2. Antécédents d'événements de syndrome coronarien aigu (infarctus du myocarde ou angor instable) ou d'interventions (revascularisation coronarienne, angioplastie ou pose d'endoprothèse) dans les 24 semaines précédant le Jour 1. 3. Antécédents d'interventions chirurgicales majeures dans les 12 semaines précédant le Jour 1 (y compris les chirurgies cardiaques et vasculaires, par exemple le pontage aortocoronarien). 4. L'une des valeurs biologiques suivantes avant le Jour 1: a. ALAT ou ASAT ≥ 2,5 × limite supérieure de la normale (LSN) avant le Jour 1. b. Bilirubine totale ≥ 1,5 × LSN (si le patient a un diagnostic et une documentation antérieurs du syndrome de Gilbert, alors la bilirubine totale doit être ≤ 3 mg/dl avant le Jour 1).

	c. Débit de filtration glomérulaire estimé < 44 ml/min/1,73 m^2 à la sélection, en utilisant l'équation de créatinine de la chronic kidney disease-epidemiology collaboration (CKD-EPI). d. Rapport protéinurie/créatininurie par test par bandelette supérieur à 3 g par jour. e. Anomalie cliniquement significative du temps de Quick, du temps de thromboplastine partielle ou de l'INR. 5. Insuffisance cardiaque de classe II, III ou IV de la New York Heart Association (NYHA) ou dernière fraction d'éjection connue < 30 %. 6. Antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'attaque ischémique transitoire ou de maladie artérielle périphérique dans les 24 semaines suivant la première dose. 7. Antécédents de diathèse hémorragique ou de coagulopathie. 8. Antécédents de maladie hépatique, y compris, mais sans s'y limiter, la cirrhose du foie 9. Diagnostic actuel du syndrome néphrotique. 10. Ne pas accepter de limiter sa consommation d'alcool à des limites modérées pendant toute la durée du programme, comme suit : pas plus de 14 unités par semaine pour les femmes et les hommes (1 unité correspond approximativement à 80 ml de vin, 200 ml de bière ou 25 ml d'alcool à 40 %). 11. Antécédents de malignité au cours des 2 dernières années précédant la date de consentement nécessitant un traitement systémique, à l'exception d'un carcinome basocellulaire, d'un cancer épidermoïde de la peau, de tumeurs superficielles de la vessie ou d'un cancer in situ du col de l'utérus correctement traités. Un ou plusieurs traitements systémiques en cours contre le cancer ou, de l'avis du médecin, risque de rechute en raison d'un cancer récent. 12. Toute affection médicale ou psychiatrique concomitante ou situation sociale ou toute autre situation qui, de l'avis du médecin, rendrait difficile le respect des exigences du protocole ou exposerait le participant à un risque de sécurité supplémentaire. 13. Admissible à toute étude en cours sur le plozasiran. REMARQUE : Toutes les analyses biologiques utilisées comme critères d'inclusion seront évaluées par des analyses biologiques locales. Toutes les analyses biologiques utilisées comme critères d'exclusion peuvent être répétées une fois et la valeur de répétition peut être utilisée à des fins d'exclusion. De plus, avant d'envisager l'inclusion d'un patient dans le PUC, les sites Web suivants doivent être consultés pour les essais cliniques pertinents : site Web public EudraCT*, www.clinicaltrials.gov and euclinicaltrials.eu (CTIS). * : Jusqu'en février 2025, tous les essais cliniques en cours dans l'UE seront disponibles dans le CTIS. Les patients doivent avoir été clairement et complètement informés par le médecin traitant et avoir signé le consentement éclairé (si le patient est mineur, il est nécessaire de fournir l'assentiment du patient et le consentement parental) avant le début du traitement.
Durée	Le PUC en Belgique commencera dès que le programme sera autorisé par l'autorité compétente. Le plozasiran sera fourni par Arrowhead dans le cadre de ce programme, sur une base individuelle, selon les critères énoncés dans le présent

	protocole de PUC jusqu'à ce que le produit soit disponible dans le commerce en Belgique pour l'indication approuvée, que le programme soit arrêté par un comité d'éthique ou une autorité réglementaire, ou à la discrétion d'Arrowhead. Arrowhead se réserve le droit d'arrêter le développement de plozasiran à tout moment. À la fin du programme, les patients qui y sont inclus doivent passer au médicament disponible dans le commerce. Si et aussi longtemps que le médicament n'est pas disponible dans le commerce en Belgique pour l'indication du programme, le demandeur continuera à fournir le médicament à ces patients qui étaient déjà inclus dans le programme, selon les modalités du programme clôturé, à moins que l'autorité compétente n'en ait décidé autrement pour des raisons scientifiques. Il convient de noter que les modalités du programme peuvent être adaptées à tout moment à la demande des autorités compétentes, par exemple dans le cas où des données scientifiques nécessiteraient une telle modification. Le demandeur informera l'AFMPS de toute décision/tout résultat réglementaire concernant le statut de l'autorisation de mise sur le marché pour l'indication pertinente pour le PUC. Les patients pourront accéder au plozasiran dès que le programme d'usage compassionnel sera autorisé. Le traitement dans le cadre de ce programme se poursuivra jusqu'à l'une des éventualités suivantes: 1. Retrait du consentement. 2. Toxicité inacceptable qui ne peut être prise en charge. 3. Grossesse. 4. Perte de vue au suivi. 5. Le produit est disponible dans le commerce en Belgique pour le SCF. Fin du programme par le promoteur. Le médecin traitant évaluera son patient selon la norme de soins locale. Le patient sera informé qu'il est libre de se retirer du programme à tout moment pour quelque raison que ce soit ou, si nécessaire, le médecin traitant, la personne médicalement qualifiée ou le promoteur peut retirer le patient du programme, selon les critères suivants, pour protéger la santé du patient : • Expériences défavorables intolérables/inacceptables. • Violation ou déviation majeure aux procédures du protocole du programme. • Non-respect du protocole par le patient. • Le patient ne souhaite pas continuer ou son consentement est retiré. • Retrait du programme si, de l'avis du médecin traitant ou du promoteur, cela est dans le meilleur intérêt du patient. Si un patient est retiré du programme en raison d'un EI ou d'un EIG important, le médecin traitant ou une personne désignée médicalement évaluera l'urgence de l'événement. Si la situation le justifie, le médecin traitant ou une personne désignée médicalement prendra les mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées. Si la situation ne constitue pas une urgence immédiate, le médecin traitant ou la personne médicalement qualifiée désignée dans l'établissement de traitement tentera de contacter le moniteur médical ou la personne médicalement

	qualifiée désignée pour consultation. Aucune aide médicale, aucun diagnostic ni aucun conseil ne sera refusé au patient en raison d'une impossibilité de contacter le moniteur médical. Le patient sera encouragé à rester disponible pour un suivi médical. Le promoteur sera informé dans les plus brefs délais si le patient se retire.
Conditions de distribution	Le médecin traitant déterminera l'admissibilité du patient en fonction des critères décrits aux sections 10.1 et 10.2. Le médecin traitant informera les patients sur le PUC avec le plozasiran, y compris l'objectif du programme, la posologie et l'administration, les bénéfices et les risques potentiels, la protection des données, la déclaration des événements indésirables ainsi que d'autres informations recueillies dans le cadre du programme. Par la suite, le médecin traitant obtiendra le consentement éclairé signé du patient (si le patient est mineur, son assentiment et le consentement parental doivent être obtenus) ou du représentant légal. Le médecin traitant doit confirmer l'admissibilité du patient en remplissant un formulaire d'accès du patient (FAP) sur le portail d'accès électronique de Clinigen Clinigen Direct. Clinigen Direct attribuera un identifiant unique à chaque demande de patient. Si un patient se retire du programme, son code d'inclusion ne peut pas être réutilisé. Seuls les patients inclus dans ce PUC peuvent recevoir du plozasiran. Le plozasiran doit être distribué et géré conformément au manuel de la pharmacie. Dès réception du FAP signé et de la déclaration du médecin traitant, Clinigen en informera le médecin responsable. Le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant pour l'inclusion de ce patient. En cas d'avis positif, le médecin responsable envoie son accord d'inclusion par e-mail à Clinigen qui mettra le plozasiran à la disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien. Le médecin responsable doit donner son approbation en temps opportun, de préférence dans les 3 jours ouvrables suivant la réception de la demande écrite du médecin traitant. Le patient recevra son traitement dans les 48 heures suivant une décision positive du médecin responsable. Le médecin traitant sera responsable de l'administration du plozasiran au patient dans un cadre hospitalier ou clinique. Un FAP doit être rempli par le médecin traitant pour le réapprovisionnement en plozasiran. L'approbation du médecin responsable n'est pas requise pour les demandes de réapprovisionnement. Le médecin traitant doit reconnaître avoir lu et compris le matériel de formation mis à disposition sous forme de trousse d'information pour les médecins (TIM) sur le portail d'accès électronique de Clinigen (Clinigen Direct). Le plozasiran sera fourni par le promoteur et étiqueté avec le nom du médicament, le numéro de lot, la date d'expiration (le cas échéant) et les conditions de stockage. Les fournitures de médicaments du programme seront stockées au centre clinique. Le médicament doit être stocké dans une zone sécurisée dont l'accès est limité au médecin traitant et au

	personnel autorisé, dans des conditions physiques conformes aux exigences spécifiques au médicament décrites dans le manuel de la pharmacie. Le plozasiran sera préparé par du personnel qualifié au centre clinique conformément au manuel de la pharmacie. Seuls les patients admissibles pourront recevoir le médicament du programme, conformément à toutes les exigences réglementaires applicables. Tous les traitements du programme seront administrés au site de traitement. Le médicament du programme sera distribué par les membres du personnel du centre clinique le jour de l'administration. La date, l'heure et la durée de l'administration du traitement seront consignées dans les dossiers médicaux ordinaires des patients les jours d'administration.
Responsable du program	**Entreprise responsable** Arrowhead Pharmaceuticals, Inc., 177 East Colorado Boulevard, Suite 700 Pasadena, CA 91105 États-Unis **Médecin responsable** Dr Bart Van der Schueren IG endocronologie UZ Leuven Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium **Personne responsable** Arrowhead Pharmaceuticals Équipe d'accès élargie EAP@arrowheadpharma.com **Pour des questions liées à l'approvisionnement en médicament :** Services clients Clinigen Group Téléphone: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 E-mail: medicineaccess@clinigengroup.com
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	Tout médicament restant dans les flacons après l'administration de la dose doit être éliminé conformément à la réglementation locale. Tous les seringues pré-remplies non utilisés doivent être retournés au promoteur ou, si cela est approuvé par le promoteur, éliminés conformément aux réglementations locales.
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables inattendus graves	Aucun effet indésirable grave (EIG) n'a été évalué comme attendu par le promoteur dans l'étude AROAPOC3-2001 (SHASTA-2) ou l'étude AROAPOC3-2002 (MUIR) (au 5 septembre 2023). Aux fins du signalement réglementaire approprié et de l'identification des effets indésirables graves inattendus suspectés (SUSAR) dans le rapport de mise à jour de la sécurité d'emploi du développement (DSUR), tous les EIG liés au médicament sont considérés comme inattendus et feront l'objet d'un signalement accéléré en tant que SUSAR. Comme dans les études cliniques, il convient de se fier aux événements observés précédemment plutôt qu'à ce que l'on pourrait attendre des propriétés pharmacologiques d'un médicament. De cette manière, il est

	possible de déterminer si un effet indésirable grave doit ou non être classé comme un effet indésirable grave inattendu suspecté (EIGIS). Le médecin traitant et le personnel de l'établissement clinique sont responsables de la détection, de la consignation et du signalement des événements qui répondent aux critères et à la définition de divers EI. Les événements indésirables seront consignés à partir du moment du consentement éclairé signé jusqu'à au moins 90 jours après la fin du programme ou la dernière dose de plozasiran, selon la dernière éventualité. Seuls les EI survenant après l'administration seront considérés comme liés au traitement. Tous les EI doivent être enregistrés, qu'ils soient considérés comme liés au médicament ou non.

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Plozasiran-injectie (ook wel ARO-APOC3 genoemd)
Naam actieve substantie	Plozasiran (ook bekend als ARO-APOC3)
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	Behandeling van patiënten met familiair chylomicronemie-syndroom (FSC) De patiënt krijgt op dag 1 en elke drie maanden 25 mg plozasiran toegediend via een subcutane injectie.
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	**Inclusiecriteria voor patiënten** Verplichte inclusiecriteria per lokale gezondheidsautoriteit: 1. De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie met plozasiran of een ander geneesmiddel voor onderzoek (IMP) in de CUP-indicatie. 2. De patiënt komt niet in aanmerking voor een behandeling of kan niet adequaat worden behandeld volgens de klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheids- en/of veiligheidsproblemen, met een alternatieve farmaceutische therapie die in België commercieel beschikbaar is en die wordt terugbetaald voor de CUP-indicatie. De patiënt moet aan alle onderstaande inclusiecriteria voldoen om in aanmerking te komen voor deelname: 3. Mannen of niet-zwangeren (die niet van plan zijn zwanger te worden), niet-lacterende vrouwen ≥ 15 jaar en ≥ 35 kg gewicht. 4. In staat en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven (als het een kind is, geef dan toestemming van de patiënt en ouderlijke toestemming) voorafgaand aan deelname aan het programma. 5. Vastende TG ≥ 500 mg/dL (≥ 5.56 mmol/L) die niet voldoende onder controle is met de standaard lipidenverlagende therapie. 6. Vastgestelde diagnose van FCS gebaseerd op een gedocumenteerde geschiedenis van nuchtere TG-spiegels hoger dan 1 000 mg/dL bij herhaald testen (bij ten minste 3 eerdere gelegenheden), en ten minste een van de volgende: a. Een ondersteunende genetische test. Ondersteunende genetische tests omvatten maar zijn niet beperkt tot homozygoot, samengesteld heterozygoot of dubbel heterozygoot voor verlies van functie of anderszins inactiverende mutaties in genen die de lipoproteïnelipaseactiviteit beïnvloeden, waaronder LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1, glycerol-3-fosfaatdehydrogenase 1 (GPD1) of LMF1; of bewijs van lage LPL-activiteit (< 2 0 % van normaal); of b. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van terugkerende episoden van acute pancreatitis, niet veroorzaakt door alcohol of cholelithiasis; of c. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van terugkerende ziekenhuisopnames voor ernstige buikpijn zonder andere verklaarbare oorzaak; of d. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van pancreatitis bij kinderen; of

	e. Familiaire voorgeschiedenis van pancreatitis door hypertriglyceridemie 7. Bereid om voedingsadvies te volgen volgens de richtlijnen van de behandelend arts op basis van de lokale zorgstandaard, in overeenstemming met een inname van ≤ 20 g vet per dag. 8. Bij gebruik van medicijnen voor de behandeling van diabetes type 2 moet het doseringsschema stabiel zijn. 9. Als de patiënt een medische voorgeschiedenis heeft van klinische ASCVD of een verhoogd 10-jaars ASCVD-risico heeft (bijv. ≥ 7,5 % volgens de risicocalculator van de American Heart Association / American College of Cardiology), moet de patiënt een geschikte lipidenverlagende therapie volgen volgens de lokale zorgstandaard (d.w.z. inclusief matige tot hoge intensiteit statie, zoals geïndiceerd) voordat de in aanmerking komende TG-waarden worden verzameld. 10. Patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten ermee instemmen een zeer effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken in aanvulling op een mannelijk condoom, tijdens het programma en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct (IP). Vrouwen in vruchtbare leeftijd die een hormonaal anticonceptiemiddel gebruiken, moeten de medicatie stabiel gebruiken gedurende ≥ 2 menstruatiecycli voorafgaand aan dag 1. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens het programma en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis IP. LET OP: Alle laboratoriumtests die als inschrijvingscriteria worden gebruikt, worden beoordeeld door lokale laboratoriumtests. Alle laboratoriumtests die gebruikt worden als inclusiecriteria mogen één keer herhaald worden en de herhaalde waarde mag gebruikt worden voor inclusiedoeleinden. **Uitsluitingscriteria voor patiënten** Een patiënt wordt uitgesloten van het programma als een van de volgende criteria van toepassing is: 1. Diabetes mellitus met een van de volgende aandoeningen op dag 1: f. Nieuw gediagnosticeerd in de afgelopen 24 weken. g. HbA1c ≥ 9,0 % in de afgelopen 4 weken. h. Betekenisvolle medische voorvallen met betrekking tot slechte glykemische controle (zoals diabetische ketoacidose, hyperosmolaire hyperglykemische nonketotische coma of ziekenhuisopnames) in de afgelopen 24 weken. i. Veranderingen in basale insulineschema van meer dan ± 10 eenheden binnen 12 weken indien insulineafhankelijk. 2. Voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom (myocardinfarct of instabiele angina) of procedures (coronaire revascularisatie, angioplastiek of stenting) binnen 24 weken na dag 1. 3. Voorgeschiedenis van grote operaties binnen 12 weken na dag 1 (waaronder hart- en vaatoperaties, bijvoorbeeld een coronaire bypassoperatie). 4. Eén van de volgende laboratoriumwaarden vóór dag 1: a. ALT of AST ≥ 2,5 × de bovengrens van normaal (ULN) vóór dag 1.

	b. Totaal bilirubine ≥ 1,5 × ULN (als de patiënt een eerdere diagnose en documentatie van het syndroom van Gilbert heeft, dan moet het totale bilirubine ≤ 3 mg/dL zijn vóór dag 1). c. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 44 mL/min/1.73 m^2 bij screening, met behulp van de creatinine-vergelijking van de Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). d. Verhouding eiwit in spot urine/ creatinine in spot urine groter dan 3 g per dag. e. Klinisch aanzienlijke afwijking in protrombinetijd, gedeeltelijke tromboplastinetijd of INR. 5. Hartfalen klasse II, III of IV van de New York Heart Association (NYHA) of de laatste bekende ejectiefractie van < 30 %. 6. Voorgeschiedenis van beroerte, voorbijgaande ischemische aanval of perifere slagaderziekte binnen 24 weken na de eerste dosis. 7. Voorgeschiedenis van bloedingsneiging of coagulopathie. 8. Geschiedenis van leverziekte, waaronder maar niet beperkt tot levercirrose 9. Huidige diagnose van nefrotisch syndroom. 10. Niet bereid zijn om het alcoholgebruik te beperken tot gematigde hoeveelheden voor de duur van het programma, als volgt: niet meer dan 14 eenheden per week voor vrouwen en mannen (1 eenheid komt ongeveer overeen met 80 ml wijn, 200 ml bier of 25 ml 40 % alcohol). 11. Voorgeschiedenis van maligniteit in de afgelopen 2 jaar voorafgaand aan de toestemmingsdatum die systemische behandeling vereist, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelhuidkanker, oppervlakkige blaastumoren of baarmoederhalskanker in situ. Momenteel systemische kankerbehandeling(en) ondergaan of, naar de mening van de arts, risico lopen op herval voor recente kanker. 12. Elke bijkomende medische of psychiatrische aandoening of sociale situatie of elke andere situatie die, naar het oordeel van de arts, het naleven van de protocolvereisten zou bemoeilijken of de deelnemer aan een bijkomend veiligheidsrisico zou blootstellen. 13. In aanmerking komend voor een lopend onderzoek naar aspirant. LET OP: Alle laboratoriumtests die als inschrijvingscriteria worden gebruikt, worden beoordeeld door lokale laboratoriumtests. Alle laboratoriumtesten die als uitsluitingscriterium worden gebruikt, kunnen één keer worden herhaald en de herhaalde waarde kan worden gebruikt voor uitsluitingsdoeleinden. Bovendien moeten, voordat een patiënt in aanmerking komt voor inschrijving in de CUP, de volgende websites worden geraadpleegd voor relevante klinische onderzoeken: EudraCT Publieke website*, www.clinicaltrials.gov en euclinicaltrials.eu (CTIS). *: Tot februari 2025 zullen alle lopende klinische studies in de EU beschikbaar zijn in CTIS. Patiënten moeten duidelijk en volledig zijn geïnformeerd door de behandelend arts en de geïnformeerde toestemming hebben ondertekend (als het een kind is, om toestemming van de patiënt en ouderlijke toestemming te geven) voordat de behandeling begint.
Looptijd	De CUP in België gaat van start zodra het programma is goedgekeurd door de bevoegde autoriteit.

	Plozasiran zal door Arrowhead worden verstrekt in het kader van dit programma, op individuele basis, volgens de criteria vermeld in dit CUP-protocol totdat het product in België commercieel beschikbaar is voor de goedgekeurde indicatie, het programma wordt beëindigd door een ethische commissie of regelgevende instantie, of naar goeddunken van Arrowhead. Arrowhead behoudt zich het recht voor om de ontwikkeling van plozasiran op elk moment stop te zetten. Op het moment dat het programma eindigt, moeten patiënten die in het programma zijn opgenomen, overstappen op het in de handel verkrijgbare geneesmiddel. Indien en zolang het geneesmiddel niet commercieel beschikbaar is in België op basis van de indicatie van het programma, zal de aanvrager het geneesmiddel blijven verstrekken aan deze patiënten die reeds in het programma waren opgenomen, volgens de modaliteiten van het gesloten programma, tenzij de bevoegde autoriteit om wetenschappelijke redenen anders heeft beslist. De modaliteiten van het programma kunnen op verzoek van de bevoegde autoriteiten te allen tijde worden aangepast, bijvoorbeeld indien wetenschappelijke gegevens een dergelijke wijziging noodzakelijk zouden maken. De aanvrager zal het FAGG op de hoogte brengen van elke regelgevende beslissing/resultaten met betrekking tot de status van de vergunning voor het in de handel brengen van de indicatie die relevant is voor de CUP. Patiënten krijgen toegang tot plozasiran zodra het programma voor 'compassionate use' is goedgekeurd. De behandeling onder dit programma wordt voortgezet tot: 1. Toestemming wordt ingetrokken. 2. Onacceptabele toxiciteit niet kan worden beheerd. 3. Zwangerschap. 4. De patiënt is uitgevallen voor vervolgonderzoek. 5. Het product is in de handel verkrijgbaar in België voor FCS 6. Het programma wordt beëindigd door de sponsor. De behandelend arts de patiënt beoordeelt volgens de lokale zorgstandaard. De patiënt wordt ervan op de hoogte gesteld dat hij/zij zich op elk moment en om welke reden dan ook uit het programma kan terugtrekken. Indien nodig kan de behandelend arts, de medisch opgeleide aangewezen persoon of de sponsor de patiënt uit het programma terugtrekken, op basis van de volgende criteria, om de gezondheid van de patiënt te beschermen: • Ondraaglijke/onaanvaardbare bijwerkingen. • Ernstige overtreding van of afwijking van programmaprotocolprocedures. • Patiënt houdt zich niet aan het protocol. • Patiënt wil niet verdergaan, of de toestemming wordt ingetrokken. • Terugtrekking uit het programma indien dit volgens het oordeel van de behandelend arts of sponsor in het belang van de patiënt is.

	Als een patiënt vanwege een ernstige AE of SAE uit het programma wordt teruggetrokken, beoordeelt de behandelend arts of de medisch opgeleide persoon die hem/haar heeft aangewezen, de urgentie van de gebeurtenis. Indien de situatie daarom vraagt, zal de behandelend arts of de medisch opgeleide persoon die hem/haar heeft aangewezen, passende diagnostische en therapeutische maatregelen nemen. Als er geen sprake is van een acute noodsituatie, zal de behandelend arts of de medisch opgeleide persoon in de behandelende instelling proberen contact op te nemen met de medische toezichthouder of de medisch gekwalificeerde persoon voor overleg. Er wordt geen medische hulp, diagnose of advies aan de patiënt onthouden vanwege het niet kunnen bereiken van de medische monitor. De patiënt wordt aangemoedigd om beschikbaar te blijven voor medisch vervolgonderzoek. Als de patiënt zich terugtrekt, wordt de sponsor zo snel mogelijk op de hoogte gesteld.
Distributievoorwaarden	De behandelend arts zal bepalen of de patiënt in aanmerking komt op basis van de criteria die worden beschreven in de paragrafen 10.1 en 10.2. De behandelend arts zal de patiënten informeren over de CUP met plozasiran, inclusief het doel van het programma, de dosering en toediening, de mogelijke voordelen en risico's, gegevensbescherming, rapportage van bijwerkingen en andere informatie die in het kader van het programma wordt verzameld. Vervolgens verkrijgt de behandelend arts ondertekende geïnformeerde toestemming van de patiënt (indien een kind instemming en ouderlijke toestemming geeft) of de wettelijke vertegenwoordiger. De behandelend arts moet bevestigen dat een patiënt in aanmerking komt door een Patient Access Form (PAF) in te vullen op het elektronische toegangsportaal van Clinigen, Clinigen Direct. Clinigen Direct wijst een unieke identificatiecode toe aan elk verzoek van de patiënt. Als een patiënt zich terugtrekt uit deelname aan het programma, kan de inschrijvingscode van de patiënt niet opnieuw worden gebruikt. Alleen die patiënten die deelnemen aan deze CUP mogen plozasiran krijgen. Plozasiran moet worden gedistribueerd en beheerd in overeenstemming met de handleiding van de apotheek. Na ontvangst van de ondertekende PAF en de verklaring van de behandelend arts, zal Clinigen de verantwoordelijke arts hiervan op de hoogte stellen. De verantwoordelijke arts controleert de in-/uitsluitingscriteria en de motivatie van de behandelend arts om deze patiënt in te schrijven. In geval van een positief advies stuurt de verantwoordelijke arts zijn/haar toestemming voor inschrijving per e-mail naar Clinigen, die plozasiran via de apotheker ter beschikking stelt van de patiënt. De verantwoordelijke arts dient zijn toestemming tijdig te geven, bij voorkeur binnen 3 werkdagen na ontvangst van het schriftelijke verzoek van de behandelend arts. De patiënt krijgt zijn/haar behandeling binnen ongeveer 48 uur na een positieve beslissing van de verantwoordelijke arts. De behandelend arts is verantwoordelijk voor de toediening van plozasiran aan de patiënt in een ziekenhuis/klinische omgeving. Een PAF moet door de behandelend arts worden ingevuld voor herbevoorrading van plozasiran. Goedkeuring van de verantwoordelijke arts is niet vereist voor verzoeken om herbevoorrading.

	De behandelend arts moet bevestigen dat hij het opleidingsmateriaal dat als het Physician Information Package (PIP) op het elektronische toegangsportaal van Clinigen (Clinigen Direct) ter beschikking wordt gesteld, heeft gelezen en begrepen. Plozasiran wordt geleverd door de sponsor en voorzien van een etiket met de naam van het geneesmiddel, het batchnummer, de vervaldatum (indien van toepassing) en de bewaarcondities. De voorraden van het programmamedicijn worden opgeslagen op de klinische locatie. Het geneesmiddel moet worden bewaard in een beveiligde ruimte, waarvan de toegang beperkt is tot de behandelend arts en bevoegd personeel, onder fysieke omstandigheden die voldoen aan de geneesmiddelspecifieke vereisten zoals beschreven in de apotheekhandleiding. Plozasiran wordt door gekwalificeerd personeel op de klinische locatie bereid volgens de apotheekhandleiding. Alleen in aanmerking komende patiënten mogen het programmamedicijn ontvangen, in overeenstemming met alle toepasselijke wettelijke vereisten. Alle programmabehandelingen worden uitgevoerd op de behandellocatie. Het programmamedicijn wordt op de dag van toediening verstrekt door medewerkers van de klinische locatie. De datum, tijd en duur van de behandeling worden op de toedieningsdagen in het medisch dossier van de patiënt vastgelegd.
Verantwoordelijke van het programma	**Verantwoordelijk bedrijf** Arrowhead Farmaceutica, Inc., 177 East Colorado Boulevard, Suite 700 Pasadena, CA 91105 VS **Verantwoordelijke arts** Dr Bart Van der Schueren IG endocronologie UZ Leuven Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium **Verantwoordelijke** Arrowhead Pharmaceuticals Uitgebreid toegangsteam EAP@arrowheadpharma.com **Voor vragen over de levering van medicijnen** Clinigen Group Klantenservice Telefoon: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 E-mailadres: medicineaccess@clinigengroup.com
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Eventuele restanten van het programmamedicijn in de injectieflacons na toediening van de dosis dienen te worden vernietigd overeenkomstig de plaatselijke voorschriften. Alle ongebruikte PIS moeten worden

	geretourneerd aan de sponsor of, indien goedgekeurd door de sponsor, worden vernietigd in overeenstemming met de lokale regelgeving.
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen	Er zijn geen ernstige bijwerkingen (SAR) vastgesteld zoals verwacht door de sponsor in de AROAPOC3-2001 (SHASTA-2)-studie of de AROAPOC3-2002 (MUIR)-studie (stand 5 september 2023). In het kader van de juiste wettelijke rapportage en de identificatie van vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen (suspected unexpected serious adverse reactions - SUSAR's) in het DSUR-rapport (Development Safety Update Report), worden alle geneesmiddelgerelateerde SAE's beschouwd als onverwacht en worden ze versneld gerapporteerd als SUSAR's. Net als bij klinische onderzoeken moet men vertrouwen op eerder waargenomen gebeurtenissen en niet op wat men op basis van de farmacologische eigenschappen van een geneesmiddel mag verwachten. Op deze manier kan worden bepaald of een ernstige bijwerking moet worden geclassificeerd als een vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerking (SUSAR). De behandelend arts en het personeel van de klinische instelling zijn verantwoordelijk voor het detecteren, registreren en rapporteren van gebeurtenissen die voldoen aan de criteria en definities van verschillende AE's. Bijwerkingen worden geregistreerd vanaf het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming tot ten minste 90 dagen na afloop van het programma of de laatste dosis plozasiran, afhankelijk van wat later is. Alleen bijwerkingen die na toediening optreden, worden als behandelingsgerelateerd beschouwd. Alle bijwerkingen moeten worden geregistreerd, ongeacht of ze als geneesmiddelgerelateerd worden beschouwd.