Summarized Information

Informations résumées_Français

Samengevatte informatie_Nederlands

Summarized Information_English

Product Name	Olorofim
Active substance	Olorofim

Indication and conditions of use	**Indication:** Treatment of invasive fungal infections for patients lacking alternative treatment options. **Conditions of use:** Loading dose: 5 tablets (150 mg) to be taken twice at a 12-hour (±1 hour) interval, followed by the maintenance dose Maintenance dose: 3 tablets (90 mg) to be taken twice daily at 12-hour (±1 hour) intervals A detailed dosing manual will be provided to give guidance on dose adjustments for drug-drug interactions, safety management and lack of effectiveness

Conditions, delays and further rules for participation of patients	**Inclusion criteria** • The patient is not eligible for a clinical trial running with Olorofim and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program. • The patient is not eligible for treatment or cannot be treated satisfactorily with alternative therapy commercially available in Belgium AND reimbursed for the concerned condition, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. • Patient must be ≥12 years of age and also at least 40 kg body weight • Causative organism must be known or predicted to be susceptible to olorofim (susceptibility testing may be required e.g., for Fusarium spp.) • A combination of clinical/host features, radiology and mycology consistent with a diagnosis of Proven IFI or probable pulmonary invasive aspergillosis according to the EORTC/MSG Criteria 2019 • Evidence of limited treatment options (e.g., evidence for failure of prior therapy or intolerance to prior therapy) • The ability to obtain all necessary regulatory approvals for use of an unlicensed drug in the patient's home country and; • The ability to ship olorofim in a meaningful timeframe to be able to influence the patient's outcome. • Prescribing physician has confirmed they have completed relevant training. • Patients have been fully informed and have given voluntary written informed consent, or whose legally authorized representative(s) have been fully informed and have given voluntary written informed consent, if applicable, and in compliance with local regulations. Younger and/or lower body weight patients may be considered if they are able to take a 30mg tablet or have an enteral feeding tube in situ, and their body weight is considered sufficient to allow for dosing according to PopPK models. No additional inclusion criteria, beyond the F2G compassionate access requirements, will be applied. **Exclusion criteria** • Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipient • Patients with 'possible' IFI according to the EORTC/MSG criteria. • Patients with underlying pulmonary disease or lung transplant who have evidence for lung colonization with a mould but no corresponding radiological evidence for an invasive lung disease. • Patients receiving treatment, limited to supportive/palliative care, due to predicted short survival time. • Evidence of hepatic dysfunction with any of the following abnormal laboratory parameters at screening: o Total bilirubin ≥2 × upper limit of the normal range (ULN) o Alanine transaminase or aspartate transaminase ≥3 × ULN o Patients with known cirrhosis or chronic hepatic failure. • Patients receiving Human DHODH inhibitors and/or cannabis/cannabinoids, including tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) No additional exclusion criteria, beyond the F2G compassionate access requirements, will be applied.

	Prior to considering a patient for enrolment in this CUP, the following websites must be consulted for potential open clinical trials: www.clinicaltrials.gov and www.clinicaltrialsregister.eu. In case running clinical trials in the same indication are identified, and the patient population of the program with an unmet medical need is eligible for such trials, the existence of these trials must be clearly communicated to the treating physicians involved in the CUP as part of the CUP documentation and patients must be offered first the possibility to participate in the concerned trials. Amongst others, relevant sources are www.clinicaltrials.gov and www.clinicaltrialsregister.eu. Upon receipt of the motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of Olorofim, Clinigen will forward the request onto the responsible physician by email. The responsible physician will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enrol this patient. In case of positive advice, the responsible physician will send his/her agreement to Clinigen within 2 business days of the receipt of the request from Clinigen, who will make Olorofim available to the patient through the pharmacist to the treating physician. The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the prescribing physician is working within 2 to 5 working days after approval of an initial or renewal request.
Duration of the program	Patients are able to access Olorofim as soon as the compassionate use program is authorised. The program duration is estimated to be 3 years. Patients will participate in the program until he/she has stopped olorofim treatment, until date of death or loss to follow-up, until the end of the program (including early termination of the program if the development of olorofim is stopped due to safety reasons), or until Olorofim becomes licensed, commercially available and reimbursed, whichever occurs first. The program has to end at the latest at the moment the medicinal product is commercially available in Belgium for the indication of the program. At the moment the program ends patients who are included in the program should switch to the commercially available medicinal product. If the medicinal product is not commercially available in Belgium the applicant will continue to provide the medicinal product following the modalities of the closed program

Conditions of distribution	The set up and management of this program is outsourced to Clinigen Healthcare Ltd., F2G's service provider. Clinigen provides the portal "Clinigen Direct" to register any patient request for Olorofim treatment submitted by treating physicians. Clinigen will guide the treating physician through the process on how to access Olorofim. Access is granted via a request form that is available on the Clinigen 'Clinigen Direct' platform which also contains other essential documentation in relation to the compassionate use program. Upon receipt of the motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of Olorofim, Clinigen will forward the request onto the responsible physician by email. The responsible physician will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enrol this patient. In case of positive advice, the responsible physician will send his/her agreement to Clinigen within 2 business days of the receipt of the request from Clinigen, who will make Olorofim available to the patient through the pharmacist to the treating physician. The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the prescribing physician is working within 2 to 5 working days after approval of an initial or renewal request.
Responsible of the program	**F2G Global Contact Person:** Emma Harvey, Global Head of Medical Affairs F2G Ltd, Lankro Way, Eccles, Manchester M30 0LX United Kingdom Emma.Harvey@f2g.com **Contact details of Service Provider responsible for the management of the program:** Clinigen Group Customer Services Tel: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 medicineaccess@clinigengroup.com
Modalities for the disposal	Any unused medication needs to be returned to F2G 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 the compassionate use Program can only be used for that particular patient.

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	The treating physician should report at least any SUSAR to the responsible physician of this Compassionate Use Program. The SUSAR registered in this Compassionate Use Program will be mentioned in the Development Safety Update Report (DSUR) and in the last Investigator Brochure version if applicable. Line listings should include SUSAR occurring worldwide in clinical trials with Olorofim and in this Compassionate use program. The most clinically significant safety finding in healthy subjects and in patients is an olorofim-related signal for altered hepatic biochemistry, defined as an elevation of ALT to greater than 3x the upper limit of the normal range (ULN) where there was no other aetiology, which occurred in approximately 6% of healthy subjects receiving therapeutically relevant doses. In study patients, about 8% of patients have had altered hepatic biochemistry deemed possibly related to olorofim. When healthy volunteers received higher doses of olorofim (up to 480 mg/day), the frequency and magnitude of liver injury increased with increasing systemic exposure and consequently, the maintenance dose of olorofim should not exceed 300 mg/day. There have been no cases of acute liver failure and no cases of death as a result of hepatic adverse events with olorofim. There are no clinical data relating to possible effects of olorofim on the ability to drive or operate machinery, or impairment of mental ability, but because of the possible risk of dizziness, subjects receiving olorofim should be advised to be especially careful when driving or using machines.

Informations résumées_Français

Nom du médicament	Olorofim	
Nom de la substance active	Olorofim	

Indication et conditions d'utilisation	**Indication :** Traitement des infections fongiques invasives chez les patients ne disposant pas d'options de traitement alternatives. **Conditions d'utilisation :** Dose d'attaque : 5 comprimés (150 mg) à prendre deux fois à 12 heures (±1 heure) d'intervalle, suivis de la dose d'entretien. Dose de maintenance : 3 comprimés (90 mg) à prendre deux fois par jour à intervalles de 12 heures (±1 heure) Un manuel de dosage détaillé sera fourni pour donner des conseils concernant les ajustements de dose en cas d'interactions médicamenteuses, la gestion de la sécurité et le manque d'efficacité.

Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	**Critères d'inclusion** • Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique en cours avec Olorofim et/ou un essai clinique en cours dans l'indication envisagée de ce programme. • Le patient n'est pas éligible à un traitement ou ne peut être traité de manière satisfaisante par une thérapie alternative disponible commercialement en Belgique ET remboursée pour l'affection concernée, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité. • Le patient doit être âgé de ≥12 ans et peser au moins 40 kg • L'agent pathogène doit être connu ou prédit pour être sensible à olorofim (un antibiogramme peut être requis, p. ex. pour Fusarium spp.) • Une combinaison de caractéristiques cliniques / de l'hôte, d'examens de radiologie et de mycologie compatibles avec un diagnostic d'IFI prouvée ou d'aspergillose invasive pulmonaire probable conformément aux critères de l'EORTC/MSG de 2019 • Preuves d'options de traitement limitées (p. ex., preuves d'échec ou d'intolérance à un traitement antérieur) • La capacité d'obtenir toutes les approbations réglementaires nécessaires pour l'utilisation d'un médicament non autorisé dans le pays du patient ; et • La capacité d'expédier olorofim dans un délai raisonnable pour avoir un effet sur l'état du patient. • Le médecin prescripteur a confirmé qu'il a suivi la formation pertinente. • Les patients ont été pleinement informés et ont reçu un consentement éclairé volontaire écrit, ou leurs représentants légaux ont été pleinement informés et ont reçu un consentement éclairé volontaire écrit, le cas échéant, et conformément aux réglementations locales. Les patients plus jeunes et/ou de poids corporel inférieur peuvent être pris en compte s'ils sont capables de prendre un comprimé de 30 mg ou ont un tube d'alimentation entérale en place, et que leur poids corporel est considéré suffisant pour permettre un dosage conformément aux modèles PopPK. Aucun critère d'inclusion supplémentaire, au-delà des exigences d'accès compassionnel de F2G, ne sera appliqué. Avant d'envisager d'inclure un patient dans ce PNM, il est nécessaire de consulter les sites Web suivants pour les essais cliniques potentiels ouverts : www.clinicaltrials.gov et www.clinicaltrialsregister.eu. Si des essais cliniques en cours dans la même indication sont identifiés et que la population de patients du programme ayant une nécessité médicale non satisfaite est éligible pour de tels essais, l'existence de ces essais doit être clairement communiquée au médecins traitants impliqués dans le PUC dans le cadre de la documentation du PUC et les patients doivent d'abord être autorisés à participer aux essais e, question. Les sources pertinentes sont www.clinicaltrials.gov et www.clinicaltrialsregister.eu, entre autres. **Critères d'exclusion**

	• Hypersensibilité à la substance active pou à l'un des excipients • Patients avec IFI probable conformément aux critères d'EORTC/MSG. • Patients avec une pathologie pulmonaire sous-jacente ou une greffe de poumon présentant des preuves de colonisation pulmonaire par un champignon mais sans preuve radiologique correspondant à une pathologie pulmonaire invasive. • Patients recevant un traitement limité aux soins de soutien/palliatifs en raison d'une courte durée de survie estimée. • Preuve d'insuffisance hépatique avec une anomalie de l'un des paramètres de laboratoire suivants à la sélection : o Bilirubine totale ≥2 × limite supérieure de la normale (LSN) o Alanine transaminase ou aspartate transaminase ≥3 × LSN o Patients avec cirrhose ou insuffisance hépatique chronique connues. • Patients recevant des inhibiteurs de DHODH humains et/ou du cannabis/des cannabinoïdes, y compris le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) Aucun critère d'exclusion supplémentaire, au-delà des exigences d'accès compassionnel de F2G, ne sera appliqué. Dès réception de la demande motivée (respect de la définition du besoin médical non satisfait) par le médecin traitant pour un approvisionnement individuel d'Olorofim, Clinigen transmettra la demande au médecin responsable par e-mail. Le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant à inscrire ce patient. En cas d'avis positif, le médecin responsable enverra son accord à Clinigen dans les 2 jours ouvrés suivant la réception de la demande par Clinigen, qui mettra Olorofim à la disposition du patient par l'intermédiaire du pharmacien auprès du médecin traitant. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital où travaille le médecin prescripteur dans les 2 à 5 jours ouvrables suivant l'approbation d'une demande initiale ou de renouvellement.
Durée	Les patients sont en mesure d'accéder à Olorofim dès que le programme d'utilisation compassionnelle est autorisé. La durée estimée du programme est de 3 ans. Les patients participeront au programme jusqu'à ce qu'ils arrêtent le traitement par olorofim, jusqu'à la date de décès ou de non suivi du programme, jusqu'à la fin du programme (y compris l'arrêt précoce du programme si le développement d'olorofim est arrêté pour des raisons de sécurité), ou jusqu'à ce qu'Olorofim devienne autorisé, disponible dans le commerce et remboursé, selon la première éventualité. Le programme doit prendre fin au plus tard au moment où le médicament est commercialement disponible en Belgique pour l'indication du programme. Au moment où le programme prend fin, les patients qui sont inclus dans le programme doivent passer au médicament disponible sur le marché. Si le médicament n'est pas disponible commercialement en Belgique, le demandeur continuera à fournir le médicament selon les modalités du programme fermé.

Conditions de distribution	La mise en place et la gestion de ce programme est confiée à Clinigen Healthcare Ltd., le prestataire de services de F2G. Clinigen offre le portail « Clinigen Direct » pour enregistrer toute demande de patient pour le traitement par Olorofim par les médecins traitants. Clinigen guidera le médecin traitant à travers le processus d'accès à Olorofim. L'accès est octroyé via un formulaire de demande qui est disponible sur la plateforme « Clinigen Direct » de Clinigen qui comprend également d'autres documents essentiels en rapport avec le programme d'utilisation compassionnelle. Après réception de la demande motivée (respectant la définition de besoin médical non satisfait) par le médecin traitant pour une fourniture d'Olorofim pour un patient individuel, Clinigen transférera la demande au médecin responsable par e-mail. Le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion/d'exclusion et la motivation du médecin traitant concernant l'inclusion de ce patient. En cas d'avis favorable, le médecin responsable enverra son accord à Clinigen dans les 2 jours ouvrés suivant la réception de la demande par Clinigen, qui rendra Olorofim disponible au médecin traitant et ensuite au patient par le biais du pharmacien. Le médicament sera délivré à la pharmacie de l'hôpital où le médecin prescripteur travaille dans un délai de 2 à 5 jours ouvrés après l'approbation d'une demande initiale ou de renouvellement.
Responsable	**Personne de contact de F2G Global :** Emma Harvey, Responsable mondiale des affaires médicales F2G Ltd, Lankro Way, Eccles, Manchester M30 0LX Royaume-Uni Emma.Harvey@f2g.com **Coordonnées du prestataire de services responsable de la gestion du programme :** Services à la clientèle du groupe Clinigen Tél. : +32 2 200 86 79 Fax : +32 2 200 86 80 medicineaccess@clinigengroup.com
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	Tout médicament inutilisé doit être retourné à F2G ou détruit dans une installation appropriée dès que possible après que le patient arrête le programme d'utilisation compassionnelle. Le médicament délivré en réponse à une demande pour un patient individuel dans le cadre du programme d'utilisation compassionnelle ne peut être utilisé uniquement pour ce patient particulier.

Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	Le médecin traitant doit signaler au moins tout EIGIS au médecin responsable de ce programme d'utilisation compassionnelle. L'EIGIS enregistré dans le cadre de ce programme d'utilisation compassionnelle sera mentionné dans le rapport de mises à jour périodiques sur la pharmacovogilance (DSUR) et dans la dernière version de la brochure de l'investigateur, le cas échéant. Les listes doivent inclure les EIGIS survenant dans le monde entier dans les essais cliniques portant sur Olorofim et dans ce programme d'utilisation compassionnelle. La découverte relative à la sécurité la plus significative sur le plan clinique chez les sujets sains et les patients est un signal de biochimie hépatique altérée en rapport avec Olorofim, défini comme une élévation de l'ALT à plus de 3x la limite supérieure de la normale (LSN) en l'absence de toute autre étiologie, survenue chez environ 6 % des sujets sains recevant des doses thérapeutiquement pertinentes. Chez les patients de l'étude, environ 8 % des patients avaient eu une biochimie hépatique altérée jugée possiblement liée à olorofim. Lorsque des volontaires en bonne santé ont reçu des doses plus élevées d'olorofim (jusqu'à 480 mg/jour), la fréquence et l'amplitude de l'atteinte hépatique ont augmenté avec l'augmentation de l'exposition systémique et par conséquent, la dose d'entretien d'olorofim ne doit pas dépasser 300 mg/jour. Il n'y a eu aucun cas d'insuffisance hépatique aiguë et aucun cas de décès à la suite d'effets indésirables hépatiques avec olorofim. Il n'y a pas de données cliniques concernant les effets possibles d'olorofim sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines, ou une altération des capacités mentales, mais en raison du risque possible de vertiges, les sujets recevant olorofim doivent être avisés d'être particulièrement prudents lors de la conduite ou de l'utilisation de machines.

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Olorofim
Naam actieve substantie	Olorofim
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	**Indicatie:** Behandeling van invasieve schimmelinfecties voor patiënten die geen alternatieve behandelopties hebben. **Gebruiksvoorwaarden:** Oplaaddosis: tweemaal daags 5 tabletten (150 mg) met interval van 12 uur (±1 uur), gevolgd door een onderhoudsdosis Onderhoudsdosis: tweemaal daags 3 tabletten (90 mg) met interval van 12 uur (±1 uur) Een gedetailleerde doseringshandleiding wordt aangeboden als advies voor dosisaanpassingen bij geneesmiddelinteracties, veiligheidsbeheer en gebrek aan werkzaamheid
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	**<u>Toelatingscriteria</u>** • De patient komt niet in aanmerking voor een klinisch onderzoek met Olorofim en/of een klinisch onderzoek met de beoogde indicatie van dit programma. • De patient komt niet in aanmerking voor behandeling of kan niet voldoende worden behandeld met een andere therapie die commercieel beschikbaar is in België EN wordt terugbetaald voor de betreffende aandoening, in overeenstemming met klinische richtlijnen, vanwege problemen met de werkzaamheid en/of veiligheid. •

	• De patiënt moet ≥12 jaar oud zijn en ten minste 40 kg wegen. • Van het veroorzakende organisme moet bekend zijn of verwacht worden dat het gevoelig is voor olorofim (gevoeligheidstests kunnen nodig zijn, bijvoorbeeld voor Fusarium-soorten). • Een combinatie van klinische/gastkenmerken, radiologie en mycologie die overeenkomt met de diagnose van bewezen IFI of waarschijnlijke longinvasieve aspergillose volgens de EORTC/MSG-criteria 2019. • Bewijs van beperkte behandelingsmogelijkheden (bv. bewijs van falen van eerdere therapie of intolerantie voor eerdere therapie) • Het vermogen om alle noodzakelijke wettelijke goedkeuringen te verkrijgen voor het gebruik van een geneesmiddel zonder vergunning in het thuisland van de patiënt en; • Het vermogen om olorofim in een significant tijdsbestek te verzenden om het resultaat van de patiënt te kunnen beïnvloeden. • De voorschrijvende arts heeft bevestigd dat deze een relevante opleiding heeft gevolgd. • De patiënten zijn volledig geïnformeerd en hebben vrijwillig schriftelijk geïnformeerde toestemming gegeven, of hun wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger(s) zijn volledig geïnformeerd en hebben vrijwillig schriftelijk geïnformeerde toestemming gegeven, indien van toepassing, en in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften. Jongere patiënten en/of patiënten die minder wegen, kunnen in aanmerking komen als zij een tablet van 30 mg kunnen innemen of een enterale voedingssonde hebben, en hun lichaamsgewicht voldoende wordt geacht voor dosering volgens PopPK-modellen. Er zullen geen aanvullende inclusiecriteria, naast de toegangseisen voor F2G-compassie, worden toegepast. **<u>Exclusiecriteria:</u>** • Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen • Patiënten met "mogelijke" IFI volgens de EORTC/MSG-criteria. • Patiënten met een onderliggende longziekte of longtransplantatie die aanwijzingen hebben voor longkolonisatie met een schimmel, maar geen overeenkomstige radiologische aanwijzingen voor een invasieve longziekte. • Patiënten die behandeling krijgen, beperkt tot ondersteunende/palliatieve zorg, vanwege de voorspelde korte overlevingsduur. • Bewijs van leverdisfunctie met een van de volgende abnormale laboratoriumparameters bij de screening: o Totaal bilirubine ≥2 × de bovengrens van het normale bereik (ULN) o Alanine transaminase of aspartaat transaminase ≥3 × ULN o Patiënten met bekende cirrose of chronisch leverfalen. • Patiënten die humane DHODH-remmers en/of cannabis/cannabinoïden krijgen, waaronder tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD). Er zullen geen aanvullende uitsluitingscriteria, naast de toegangseisen voor F2G-compassie, worden toegepast.

	Alvorens een patiënt te overwegen voor deelname aan dit CUP, moeten de volgende websites worden geraadpleegd voor mogelijke open klinische onderzoeken: www.clinicaltrials.gov en www.clinicaltrialsregister.eu. In het geval lopende klinische onderzoeken voor dezelfde indicatie worden geïdentificeerd en de patiëntenpopulatie van het programma met een onvervulde medische behoefte in aanmerking komt voor dergelijke onderzoeken, moet het bestaan van deze onderzoeken duidelijk worden meegedeeld aan de behandelende artsen die betrokken zijn bij de CUP als onderdeel van de CUP-documentatie en patiënten moeten eerst de mogelijkheid worden geboden om deel te nemen aan de betreffende studies. Relevante bronnen zijn onder meer www.clinicaltrials.gov en www.clinicaltrialsregister.eu. Na ontvangst van het gemotiveerde verzoek (met inachtneming van de definitie van onvervulde medische behoefte) door de behandelend arts voor een individuele patiëntenlevering van Olorofim, zal Clinigen het verzoek per e-mail doorsturen naar de verantwoordelijke arts. De verantwoordelijke arts controleert de toelatings-/exclusiecriteria en motivatie van de verantwoordelijke arts om deze patient te registreren. In geval van een positief advies stuurt de verantwoordelijke arts zijn/haar akkoord binnen de 2 werkdagen na ontvangst van het verzoek van Clinigen naar Clinigen dat Olorofim voor de patient via de apotheker beschikbaar zal maken aan de behandelende arts. Het medicament wordt binnen de 2 tot 5 werkdagen na goedkeuring van het initiële of vervolgvoorschrift geleverd aan de ziekenhuisapotheek waar de voorschrijvende arts werkzaam is.
Looptijd	Patiënten krijgen toegang tot Olorofim zodra het programma voor compassioneel gebruik is goedgekeurd. De duur van het programma wordt geschat op 3 jaar. De patiënten zullen aan het programma deelnemen tot hij/zij de behandeling met olorofim heeft gestaakt, tot de datum van overlijden of afbreken van de vervolgcontrole, tot het einde van het programma (met inbegrip van vervroegde beëindiging van het programma indien de ontwikkeling van olorofim om veiligheidsredenen wordt stopgezet), of tot Olorofim een licentie krijgt, commercieel beschikbaar wordt en wordt vergoed, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Het programma moet beëindigd worden ten laatste op het moment dat het geneesmiddel commercieel beschikbaar wordt in België voor de indicatie in het programma. Op het moment dat het programma afloopt, moeten patiënten die opgenomen waren in het programma overschakelen op het commercieel beschikbare geneesmiddel. Als het geneesmiddel niet commercieel beschikbaar is in België, zal de aanvrager het geneesmiddel blijven verstrekken volgens de modaliteiten van het afgesloten programma.

Distributievoorwaarden	Het opzetten en beheren van dit programma is toegewezen aan Clinigen Healthcare Ltd., de dienstverlener van F2G. Clinigen stelt het portaal "Clinigen Direct" ter beschikking om elke aanvraag van patiënten voor een Olorofim-behandeling, ingediend door de behandelende artsen, te registreren. Clinigen zal de behandelende arts begeleiden bij de toegang tot Olorofim. Toegang wordt verleend via een aanvraagformulier dat beschikbaar is op het Clinigen "Clinigen Direct"-platform dat ook andere essentiële documentatie bevat met betrekking tot het programma voor compassioneel gebruik. Wanneer Clinigen de gemotiveerde aanvraag (met inachtneming van de definitie van onvervulde medische behoefte) van de behandelende arts voor een individuele patiëntenlevering van Olorofim ontvangt, zal zij de aanvraag per e-mail doorsturen naar de verantwoordelijke arts. De verantwoordelijke arts zal de inclusie- en exclusiecriteria en de motivatie van de behandelende arts controleren om deze patiënt in het programma op te nemen. Bij een positief advies stuurt de verantwoordelijke arts binnen de 2 werkdagen na ontvangst van het verzoek van Clinigen het akkoord naar Clinigen dat Olorofim via de apotheker aan de behandelend arts ter beschikking stelt. Het medicijn wordt binnen 2 tot 5 werkdagen na goedkeuring van een eerste of verlengingsaanvraag afgeleverd in de apotheek van het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is.
Verantwoordelijke	**F2G Global Contactpersoon:** Emma Harvey, Global Head of Medical Affairs F2G Ltd, Lankro Way, Eccles, Manchester M30 0LX Verenigd Koninkrijk Emma.Harvey@f2g.com **Contactgegevens van de dienstverlener die verantwoordelijk is voor het beheer van het programma:** Clinigen Group Klantenservice Tel: +32 2 200 86 79 Fax: +32 2 200 86 80 medicineaccess@clinigengroup.com
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk geretourneerd worden aan F2G of vernietigd worden in een passende faciliteit, na verwijdering van de patiënt uit het programma voor compassioneel gebruik. De geneesmiddelen die in het kader van het programma voor compassioneel gebruik voor een individuele patiëntenaanvraag worden geleverd, kunnen alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.

Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	De behandelend arts moet ten minste elke SUSAR melden aan de verantwoordelijke arts van dit programma voor compassioneel gebruik. De SUSAR die in dit programma voor compassioneel gebruik wordt geregistreerd, zal worden vermeld in het Development Safety Update Report (DSUR) en in de laatste versie van de Investigator Brochure, indien van toepassing. In de lijsten moet SUSAR worden opgenomen die wereldwijd voorkomt in klinische proeven met Olorofim en in dit programma voor compassioneel gebruik. De meest klinische betekenisvolle veiligheidsbevinding bij gezonde proefpersonen en patiënten is een olorofim-gerelateerd signaal voor veranderde leverbiochemie, gedefinieerd als een verhoging van ALT tot meer dan 3x de bovengrens van het normale bereik (ULN) zonder andere oorzaak, die optrad bij ongeveer 6% van de gezonde proefpersonen die therapeutisch relevante doses kregen. Bij ongeveer 8% van de patiënten in het onderzoek is de leverbiochemie veranderd, wat mogelijk verband houdt met olorofim. Wanneer gezonde vrijwilligers hogere doses olorofim kregen (tot 480 mg/dag), namen de frequentie en de omvang van de leverschade toe met toenemende systemische blootstelling en bijgevolg mag de onderhoudsdosis olorofim niet hoger zijn dan 300 mg/dag. Er zijn geen gevallen geweest van acuut leverfalen en geen gevallen van overlijden als gevolg van leverbijwerkingen met olorofim. Er zijn geen klinische gegevens over mogelijke effecten van olorofim op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen, of over aantasting van de geestelijke vermogens, maar vanwege het mogelijke risico van duizeligheid moeten proefpersonen die olorofim krijgen het advies krijgen extra voorzichtig te zijn bij het autorijden of het gebruik van machines.