

Naam geneesmiddel	Ofev <sup>®</sup> , zachte capsules
Naam actieve substantie	Nintedanib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF).</p> <p>Behandeling met Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de behandeling van IPF.</p> <p><u>Dosering</u></p> <p>De aanbevolen dosering Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) is tweemaal daags 150 mg met een tussenpoos van ongeveer 12 uur. Indien de patient de dosis van Ofev<sup>®</sup> 150 mg niet goed verdraagt, kan de dosis tijdelijk verlaagd worden tot 100 mg tweemaal per dag. Als de patiënten de dosis Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) van 100 mg tweemaal daags niet verdraagt, moet de behandeling met Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) onderbroken worden.</p> <p>Als een dosis Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) vergeten is, moet toediening hervat worden op het volgende geplande tijdstip. De individuele dagelijkse dosis van Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) mag niet verder dan de aanbevolen dosis worden verhoogd om een gemiste dosis goed te maken. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 300 mg mag niet worden overschreden.</p> <p>Patiënten kunnen de therapie met Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) voortzetten zolang klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt.</p> <p><u>Wijze van toediening</u></p> <p>Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) capsules moeten oraal worden ingenomen, bij voorkeur met voedsel, in hun geheel met water doorgeslikt, en mogen niet worden gekauwd of geplet.</p> <p><u>Dosisaanpassingen</u></p> <p>Indien symptomatische behandeling van eventuele bijwerkingen niet toereikend is, kan de dosering worden verlaagd of de behandeling tijdelijk onderbroken. Als de bijwerkingen voldoende afgenomen zijn kan de Ofev<sup>®</sup>-behandeling worden hervat met de volledige dosering (150 mg tweemaal daags) of met een lagere dosering (100 mg tweemaal daags). Patiënten die 100 mg tweemaal daags niet verdragen, dienen te stoppen met de behandeling.</p> <p>In het geval de behandeling moet worden onderbroken vanwege stijgingen van aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) &gt; 3 x bovenlimiet van normaal (ULN) kan de behandeling met Ofev worden hervat zodra de transaminasen tot uitgangswaarden gedaald zijn. De behandeling met Ofev dient te worden hervat met een aangepaste dosering (100 mg tweemaal daags), die vervolgens kan worden verhoogd tot de volledige dosering (150 mg tweemaal daags)</p>
Voorwaarden, termijnen en andere regels waaronder patiënten	<p><b><u>Doel van het Medisch Noodprogramma</u></b></p> <p>Het hoofddoel van het Medisch Noodprogramma is het ter beschikking stellen van het geneesmiddel Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) voor de periode tussen de vergunning van verkoop en de terugbetaling in België, aan patiënten met IPF,</p>

worden toegelaten	<p>die volgens de mening en klinisch oordeel van de arts baat hebben bij een behandeling met Ofev<sup>®</sup> (nintedanib).</p> <p><b><u>Toelatingsvoorwaarden en exclusiecriteria</u></b></p> <p>Een patiënt kan ingesloten worden in het Medisch Noodprogramma als hij/zij aan de volgende <b>toelatingsvoorwaarden</b> voldoet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Man of vrouw <math>\geq 40</math> jaar</li> <li>– IPF diagnose gebaseerd op de ATS/ERS/JRS/ALAT IPF 2011 richtlijnen</li> <li>– Milde tot matige IPF patiënten (DLCO <math>&gt;35\%</math> and FVC <math>\geq 50\%</math>) die niet in aanmerking komen voor een behandeling met pirfenidone, beoordeeld door de behandelende arts of die niet reageren op een behandeling met pirfenidone, bepaald door FVC waarden na een behandeling van 6 maanden.</li> <li>– Ernstige IPF patiënten (DLCO <math>\leq 35\%</math> en FVC <math>&lt; 50\%</math>)</li> <li>– Getekend 'Toestemmingsformulier' door de patiënt of de voogd voor het includeren van de patiënt in het Medisch Noodprogramma.</li> </ul> <p>De diagnose moet gesteld worden op basis van de voorgeschiedenis van de patiënt, een klinisch onderzoek en een HRCT scan, en indien nodig, een longbiopsie. Bij twijfel, moeten de resultaten van een broncho-alveolaire lavage onderzoek geïntegreerd worden in het besluit van de diagnose</p> <p>De diagnose moet worden gesteld door een multidisciplinair team, dit houdt op zijn minst de volgende specialisten met kennis in de behandeling van idiopathische longfibrose in: een longarts, een radioloog, een patholoog, een ervaren longtransplantatie arts, een reumatoloog of internist en een specialist van beroepsziekte. Deze diagnose wordt gesteld tijdens een vergadering met alle specialisten fysiek aanwezig, gedocumenteerd in het aanvraagformulier.</p> <p>De discussie binnen het multidisciplinair team omtrent de mogelijkheid tot een longtransplantatie, moet gedocumenteerd worden in het patiëntendossier.</p> <p><b>Exclusiecriteria</b></p> <p>Zoals vermeld in de bijsluiter, is Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) niet aangeraden bij patiënten met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– matige (Child Pugh B) of ernstige (Child Pugh C) leverinsufficiëntie vermits er geen gegevens beschikbaar zijn omtrent de veiligheid en werkzaamheid voor deze patiënten (sectie 4.2, 'speciale patiëntengroepen' in de bijsluiter van Ofev<sup>®</sup>)</li> </ul> <p>Zoals vermeld in de bijsluiter, moet Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ernstige nierinsufficiëntie (<math>&lt; 30</math> ml/min creatinineklaring) vermits de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van nintedanib niet onderzocht werden bij deze patiënten (sectie 4.2, 'speciale patiëntengroepen' in de bijsluiter van Ofev<sup>®</sup>)</li> <li>– een gekend risico op bloedingen, inclusief patiënten met erfelijke aanleg voor bloedingen of patiënten die een volledige dosis antistollingsbehandeling krijgen, ze werden niet geïnccludeerd in de INPULSIS studies. Daarom moeten deze patiënten alleen met Ofev<sup>®</sup> worden behandeld als de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (sectie 4.4, 'bloedingen' in de bijsluiter van Ofev<sup>®</sup>)</li> <li>– een hoger cardiovasculair risico, inclusief gekende coronaire hartziekten. Onderbreking van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die tekenen of symptomen van een acuut myocardischemie ontwikkelen (sectie 4.4, 'arteriële trombo-embolische</li> </ul>
-------------------	---

	<p>complicaties'rin de bijsluiter van Ofev<sup>®</sup>)  een eerdere abdominale ingreep kunnen, op grond van het werkingsmechanisme van nintedanib, een verhoogd risico op maag-darmperforaties hebben. Ofev<sup>®</sup> mag op zijn vroegst 4 weken na een buikoperatie worden gestart (sectie 4.4, 'Gastro-intestinale aandoeningen' in de bijsluiter van Ofev<sup>®</sup>)</p> <p>Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) is gecontraïndiceerd in de volgende situaties: overgevoeligheid voor nintedanib, pinda's of soja, of voor bij patiënten die tekenen van nintedanib.</p> <p>Patiënten die in aanmerking komen voor klinische studies in de indicatie worden ook uitgesloten, beoordeeld door de behandelende arts.</p> <p><b><u>Hoe een patiënt opnemen in het Medisch Noodprogramma?</u></b></p> <p>Een patiënt wordt opgenomen op schriftelijk verzoek van de arts aan de opdrachtgever van het Programma, SCS Boehringer-Ingelheim Comm. V. De volgende gegevens moeten verzameld en doorgestuurd worden naar de verantwoordelijke arts van het Programma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Initial Request Form (dit document bevat een afdoende motivatie en bevestiging dat aan de toelatingsvoorwaarden van het Programma is voldaan en een verklaring van de arts dat hij/zij zich bewust is persoonlijk de verantwoordelijkheid op zich te nemen)</li> <li>- Een kopie van een identiteitsbewijs van de patiënt (in voorkomend geval het identificatienummer van de Belgische sociale zekerheid) zoals vermeld het Koninklijk besluit van 25 april 2014 (Koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik), artikel 5.</li> <li>- Een kopie van het 'toestemmingsformulier van de patiënt'</li> </ul> <p>De patiënt kan worden opgenomen in het Programma na positief advies van de opdrachtgever.  Het verzoek en de bijlagen moeten door de opdrachtgever minstens tien jaar bewaard worden.  Als de patiënt stopt met het Programma, moet het document 'End of Treatment' ingevuld en doorgestuurd worden naar de opdrachtgever van het Programma.</p> <p><b><u>Verloop van het Programma</u></b></p> <p><i>Inlooperperiode</i>  Het Programma start nadat de patiënt beslist heeft om deel te nemen en het toestemmingsformulier ondertekend heeft.</p> <p><i>Behandeling</i>  Tijdens deze periode zal de patiënt één capsule Ofev<sup>®</sup> (nintedanib), tweemaal per dag innemen.</p> <p>De medische opvolging door de arts zal plaatsvinden zoals in de gewone medische praktijk.</p> <p><b><u>Speciale patiëntengroepen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De veiligheid en werkzaamheid van Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar is nog niet vastgesteld.</li> </ul>
--	---

- Bij oudere patiënten (≥ 65jaar) zijn geen algemene verschillen in veiligheid en werkzaamheid waargenomen.
- Minder dan 1% van een enkelvoudige dosis Ofev® (nintedanib) wordt uitgescheiden via de nieren. Bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierinsufficiëntie is aanpassing van de aanvangsdosis niet nodig. De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Ofev® (nintedanib) zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.
- Nintedanib wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de gal en de feces (>90%). Op basis van klinische gegevens is geen aanpassing van de aanvangsdosis noodzakelijk bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie. De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Ofev® (nintedanib) zijn niet onderzocht bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie, daarom wordt behandeling met Ofev® (nintedanib) bij deze patiënten niet aanbevolen.

### **Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor Ofev® (nintedanib), pinda's of soja, of voor (één van) de hulpstoffen.

### **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Op basis van de werking van nintedanib, met de inhibitie van PDGFR, FGFR en VEGFR, kunnen er bijwerkingen optreden, zoals hieronder beschreven.

#### **Gastro-intestinale aandoeningen**

Diarree was de meest gemelde gastro-intestinale bijwerking in de klinische studies. Bij de meeste van deze patiënten was de intensiteit van de diarree, mild tot matig, en trad dit op in de eerste 3 maanden van de behandeling. Diarree leidde bij 1 op 10 patiënten tot dosisverlaging en 4,4% van de patiënten moest de behandeling met nintedanib stopzetten.

Diarree dient bij de eerste tekenen te worden behandeld met voldoende vochtinname en anti-diarreemiddelen, bijv. loperamide. Onderbreking van de behandeling kan nodig zijn. De behandeling met Ofev® kan worden hervat met een lagere dosering (100 mg tweemaal daags) of met de volledige dosering (150 mg tweemaal daags). In het geval de diarree ondanks symptomatische behandeling aanhoudt, moet de behandeling met Ofev® worden gestaakt.

Misselijkheid en braken zijn veel gemelde gastro-intestinale bijwerkingen. Bij de meeste patiënten waren de misselijkheid en het braken licht tot matig ernstig van aard. Misselijkheid en braken was voor de patiënten in de INPULSIS-studies niet vaak (2.0% en 0.8%) een reden om te stoppen met nintedanib.

Als de klachten aanhouden, ondanks symptomatische behandeling (met inbegrip van anti-emetica), kan dosisverlaging of het onderbreken van de behandeling nodig zijn. De behandeling kan worden hervat met een lagere dosering (100 mg tweemaal daags) of met de volledige dosering (150 mg tweemaal daags). In het geval van ernstige en aanhoudende klachten moet de behandeling met Ofev® worden gestaakt.

#### **Leverfunctie**

De veiligheid en werkzaamheid van Ofev® zijn niet onderzocht bij patiënten met matig ernstige of ernstige leverinsufficiëntie. Daarom wordt behandeling met Ofev® niet aanbevolen bij deze patiënten. Levertransaminase- en bilirubinespiegels moeten worden bepaald vóór aanvang van de behandeling

met Ofev<sup>®</sup>, en daarna periodiek of wanneer klinisch aangewezen. Als de leverwaarden stijgen tot meer dan 3 x de aanvangswaarden dient de dosering te worden verlaagd of de behandeling met Ofev<sup>®</sup> tijdelijk te worden gestaakt. De patiënt dient daarna nauwlettend te worden gevolgd. Zodra de transaminasewaarden tot uitgangswaarden teruggekeerd zijn, kan de behandeling met Ofev<sup>®</sup> worden hervat met een volledige dosering (150 mg tweemaal daags) of met een aangepaste dosering (100 mg tweemaal daags), die vervolgens kan worden verhoogd tot de volledige dosering.. Als verhoogde leverfuncties gepaard gaan met klinische verschijnselen die wijzen op leverschade, bijv. geelzucht, dan moet de behandeling met Ofev<sup>®</sup> permanent worden gestaakt. Mogelijke andere oorzaken van de stijging van de leverenzymen moeten onderzocht worden.

#### Bloedingen

Blokkade van de VEGF-receptor kan een verhoogd risico op bloedingen met zich meebrengen. In de INPULSIS-studies was de frequentie van bloedingen in de Ofev<sup>®</sup>-arm licht verhoogd, het merendeel van de bloedingen betrof niet-ernstige bloedneuzen.

#### Arteriële trombo-embolische complicaties

Arteriële trombo-embolische complicaties werden niet vaak gemeld in de INPULSIS studies: bij 0,7% van de patiënten in de placebogroep en bij 2,5% van de patiënten in de nintedanib-groep. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico, onder wie patiënten met coronair vaatlijden. Onderbreking van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die klachten of verschijnselen krijgen die wijzen op acute myocardischemie.

#### Veneuze trombo-embolie

In de INPULSIS-studies werd geen verhoogd risico op veneuze trombo-embolie waargenomen bij patiënten behandeld met nintedanib.

#### Maag-darmperforaties

In de INPULSIS-studies werd geen verhoogd risico op maag-darmperforaties gezien bij patiënten behandeld met nintedanib. Op grond van het werkingsmechanisme van nintedanib kan een verhoogd risico op maag-darmperforaties worden verwacht.

Therapie met Ofev<sup>®</sup> moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een maag-darmperforatie ontwikkelen.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die eerder een buikoperatie hebben ondergaan. Ofev<sup>®</sup> mag op zijn vroegst 4 weken na een buikoperatie worden gestart.

#### Hypertensie

Het gebruik van Ofev<sup>®</sup> kan de bloeddruk doen stijgen. De bloeddruk moet periodiek worden gecontroleerd en indien klinisch geïndiceerd.

#### Complicaties bij wondgenezing

In de INPULSIS-studies werd geen verhoogde frequentie van verstoorde wondgenezing waargenomen. Op grond van het werkingsmechanisme kan bij nintedanib een verstoorde wondgenezing worden verwacht. Het effect van nintedanib op de wondgenezing is niet gericht onderzocht. Behandeling met

Ofev® mag daarom alleen worden gestart of – in geval van perioperatieve onderbreking – worden hervat als klinisch is vastgesteld dat voldoende wondheling heeft plaats gevonden.

#### Gelijktijdige toediening met pirfenidone

De gelijktijdige behandeling met nintedanib en pirfenidone is onderzocht in een klinische studie. Gezien de korte duur van het gelijktijdig gebruik en het geringe aantal patiënten kunnen geen conclusies worden getrokken over de baten/risico's van de gelijktijdige toediening met pirfenidone.

#### Effect op QT-interval

Er werd in het klinisch onderzoeksprogramma voor nintedanib geen verlengde QT-tijd waargenomen.

#### Allergische reacties

Van voedingsmiddelen op basis van soja is bekend dat ze allergische reacties kunnen veroorzaken. Patiënten met een bekende allergie voor pinda-eiwit hebben een verhoogd risico op ernstige reacties op soja-preparaten.

#### **Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Nintedanib is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdig toegediende krachtige P-gp-remmers (zoals ketoconazol, erytromycine of ciclosporine) kunnen de blootstelling aan nintedanib verhogen. In dergelijke gevallen dient de patiënt nauwgezet gecontroleerd te worden op verdraagbaarheid van nintedanib. De behandeling van bijwerkingen kan dosisverlaging, onderbreking of stoppen van de behandeling met Ofev® vereisen.

Krachtige P-gp-inductoren (zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid) kunnen de blootstelling aan nintedanib verlagen.

In die gevallen moet een alternatief en gelijktijdig te gebruiken geneesmiddel zonder of met minimale P-gp-inductie worden overwogen.

Slechts een klein deel van de biotransformatie van nintedanib verloopt via Cytochroom (CYP)-enzymen. De kans op geneesmiddelinteracties met nintedanib via het CYP-systeem wordt daarom gering geacht.

#### Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

De mogelijkheid van een interactie tussen nintedanib en hormonale anticonceptiva is niet onderzocht.

#### **Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden en behandeld worden met Ofev® (nintedanib), moeten worden geadviseerd niet zwanger te worden tijdens deze behandeling en een effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en tot minstens 3 maanden na de laatste dosis Ofev® (nintedanib).

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Ofev® (nintedanib) bij zwangere

	<p>vrouwen. Omdat Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) foetale schade kan veroorzaken, moet het niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische situatie behandeling vereist. Zwangerschapstesten moeten in elk geval vóór de behandeling met Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) worden uitgevoerd.</p> <p><b><u>Borstvoeding</u></b> Er is geen informatie over de uitscheiding van Ofev<sup>®</sup> (nintedanib)/metabolieten in de moedermelk. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Ofev<sup>®</sup> (nintedanib).</p> <p><b><u>Vruchtbaarheid</u></b> Het effect van dit geneesmiddel op vruchtbaarheid bij de mens werd niet onderzocht.</p> <p><b><u>Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen</u></b> Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.</p> <p><b><u>Overdosering</u></b> Er is geen specifiek antidotum of specifieke behandeling voor een overdosis van nintedanib.</p>
Looptijd	<p>De patiënten kunnen deelnemen aan het Medisch Noodprogramma van zodra het goedgekeurd is door de autoriteiten en het ethisch comité van UZ Leuven.</p> <p>Het Medisch Noodprogramma zal eindigen van zodra Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) terugbetaald is in België.</p>
Distributievoorwaarden	<p><b><u>Wat wordt er geleverd door de sponsor?</u></b> Ofev<sup>®</sup> (nintedanib), de medicatie toegediend in het kader van dit Medisch Noodprogramma, wordt geleverd door SCS BoehringerIngelheim Comm. V. Op de verpakking zal een sticker met 'Medical Need Programma' gekleefd worden.</p> <p><b><u>Hoe wordt de medicatie besteld en geleverd?</u></b> De behandelende arts is verantwoordelijk voor het doorsturen van het 'Initial Request Form'. Dit document bevat een afdoende motivatie en stavingstukken dat aan de toelatingsvoorwaarden van het Programma is voldaan en een verklaring van de arts dat hij/zij zich bewust is persoonlijk de verantwoordelijkheid op zich te nemen, alsook de aanvraag voor het opsturen van Ofev<sup>®</sup> (nintedanib). Op de 'Initial Request Form' zal de behandelende arts ook de contactgegevens van de ziekenhuisapotheek specificeren (naam, adres, emailadres, telefoon -en faxnummer).</p> <p>Er wordt standaard een behandeling voorzien van 1 of 3 maanden. Dit wil zeggen dat er initieel 1 doos van 100 mg Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) en 1 doos of 3 dozen van 150 mg Ofev<sup>®</sup> (nintedanib) wordt geleverd bij de behandelende arts. Eén doos bevat 60 capsules (6 aluminium blisterverpakkingen van elk 10 capsules).</p> <p>Tussen het doorsturen van het 'Initial Request Form' en het goedkeuren van</p>



	<p>het aanvraagformulier door de sponsor zit 2 tot 3 werkdagen. Na de goedkeuring duurt het nog ongeveer 5 werkdagen om de medicatie te leveren bij de ziekenhuisapotheek.</p> <p>Bijbestellen van medicatie kan gebeuren door het 'Re-supply Request Form' in te vullen en door te sturen naar de sponsor. Na de goedkeuring duurt het nog ongeveer 5 werkdagen om de medicatie te leveren bij de ziekenhuisapotheek.</p> <p><b><u>Hoe wordt Ofev® (nintedanib) bewaard?</u></b> Ofev® moet bewaard worden beneden 25°C en in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.</p> <p><b><u>Hoe wordt Ofev® (nintedanib) aan de patiënt gegeven?</u></b> De medicatie die geleverd wordt na het goedkeuren van het 'Initial Request Form' mag enkel voor de patiënt gebruikt worden waarvoor een aanvraag is ingediend. De medicatie moet gegeven worden zoals gespecificeerd in Annex III en volgens de instructies van de behandelende arts. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts om op te volgen of de patiënt therapietrouw is.</p>
Verantwoordelijke	<p>SCS Boehringer Ingelheim Comm. V. Medisch Directeur Vesalius Science Park, Arianelaan 16, 1200 Sint-Lambrechts-Woluwe Tel. Medinfo: 02/773.33.33 Email Medinfo: medinfo.belux@boehringer-ingelheim.com</p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>De patiënten moeten de niet gebruikte medicatie van het Medisch Noodprogramma terugbrengen naar het ziekenhuis of de arts in hun oorspronkelijke blisterverpakking.</p> <p>De niet-gebruikte medicatie die de patiënt heeft teruggebracht of de vervallen medicatie moet in het ziekenhuis vernietigd worden volgens de lokale procedure en dit zo snel mogelijk nadat de patiënt gestopt is met het Medisch Noodprogramma.</p>
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p><b><u>Bijwerkingen</u></b> <b><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</u></b> Nintedanib werd onderzocht in klinische studies bij 1529 patiënten met IPF. De veiligheidsgegevens die hieronder worden verstrekt zijn gebaseerd op twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken bij 1061 patiënten waarin de behandeling met nintedanib 150 mg tweemaal daags wordt vergeleken met placebo gedurende 52 weken (INPULSIS-1 en INPULSIS-2). De meest gemelde bijwerkingen bij het gebruik van nintedanib waren diarree, misselijkheid en braken, buikpijn, een verminderde eetlust, gewichtsverlies en stijging van leverenzymen.</p> <p><b><u>Tabel met bijwerkingen</u></b> De onderstaande tabel geeft een samenvatting van de bijwerkingen per MedDRAsysteem/orgaanklasse en frequentiecategorie. Tabel 1 geeft de frequentie weer van bijwerkingen die werden gemeld in de beide nintedanib-groepen samen (in totaal 638 patiënten) van de twee placebogecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken met een duur van 52 weken.</p>



De frequentie categorieën worden gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 1: Samenvatting van bijwerkingen per frequentie categorie**

Frequentie	Ze er vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )
<b>Systeem/orgaanklasse</b>			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtsverlies, Verminderde eetlust	
Bloedvataandoeningen			Hypertensie
Maagdarmselstaandoeningen	Diarree, Misselijkheid, Buikpijn	Braken	
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde leverenzymen	Verhoogd alanineaminotransferase (ALAT), Verhoogd aspartaataminotransferase (ASAT), Verhoogd Gammaglutamyltransferase (GGT)	Hyperbilirubinemie, Verhoogd alkalische fosfatase (AF) in het bloed

Diarree werd gemeld bij 62,4% van de met nintedanib behandelde patiënten; in 3,3% van de gevallen was sprake van ernstige diarree. Bij meer dan tweederde van de patiënten begon de diarree al tijdens de eerste drie maanden van de behandeling. Voor 4,4% van de patiënten was diarree de reden om te stoppen met de behandeling. In de overige gevallen kon de diarree behandeld worden met anti-diarreemiddelen, aanpassing van de dosering of onderbreking van de behandeling.

Stijging van leverenzymen werd gemeld bij 13,6% van de met nintedanib behandelde patiënten. De verhoging van de leverenzymen was reversibel en ging niet gepaard met klinisch manifeste leverziekte.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **Optie 1:**

Boehringer-Ingelheim, België

- pv\_local\_belgium@boehringer-ingelheim.com
- Tel: 02/773.33.11

Of

**Optie 2:**

Het nationale meldsysteem:  
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie  
EUROSTATION II  
Victor Hortaplein, 40/ 40  
B-1060 Brussel  
Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

Nom du médicament	Ofev <sup>®</sup> , capsules molles
Nom de la substance active	Nintédanib
Indication et conditions d'utilisation	<p>Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).</p> <p>Le traitement par Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements pour la fibrose pulmonaire idiopathique.</p> <p><u>Posologie</u></p> <p>La dose recommandée de Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) est de 150 mg deux fois par jour, administrée à environ 12 heures d'intervalle.</p> <p>Si le patient ne tolère pas bien la dose de 150 mg Ofev<sup>®</sup> (nintédanib), la dose peut être temporairement réduite à 100 mg deux fois par. Si un patient ne tolère pas 100 mg deux fois par jour, le traitement avec Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) doit être interrompu.</p> <p>Si une dose d'Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) est oubliée, l'administration doit être reprise à l'heure prévue de la prise suivante, à la dose recommandée. Les doses journalières d'Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) ne doivent pas être augmentées au-delà de la dose recommandée pour compenser les doses oubliées. La dose maximale journalière recommandée de 300 mg ne doit pas être dépassée.</p> <p>Les patients peuvent continuer le traitement par l'Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) aussi longtemps qu'un bénéfice clinique sera observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>Les capsules de Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) doivent être prises par voie orale, de préférence avec des aliments, et avalées entières avec de l'eau ; elles ne doivent pas être mâchées ou écrasées.</p> <p><u>Adaptation posologique</u></p> <p>En cas d'effets indésirables, en plus des traitements symptomatiques éventuels, la dose du nintédanib peut être réduite à 100 mg 2 fois par jour ou le traitement interrompu jusqu'à ce que l'(es) effet(s) indésirable(s) ai(en)t assez diminué pour permettre de continuer le traitement. Le traitement par Ofev<sup>®</sup> peut ensuite être repris à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour ou à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour. En cas d'intolérance à la dose de 100 mg deux fois par jour, le traitement par Ofev<sup>®</sup> doit être arrêté.</p> <p>En cas d'interruption due à une élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de l'alanine aminotransférase (ALAT) &gt; 3 x la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par Ofev<sup>®</sup> peut être réintroduit, une fois les transaminases revenues aux valeurs initiales et ce, à une dose réduite (100 mg deux fois par jour), pouvant par la suite être augmentée jusqu'à la dose maximale (150 mg deux fois par jour).</p>
Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le	<p><b><u>Objectif du Programme Médical d'Urgence</u></b></p> <p>L'objectif principal du Programme Médical d'Urgence est de permettre, pendant la période entre l'autorisation de mise sur le marché et le remboursement en Belgique, l'accès au médicament Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) à un groupe de patients souffrant d'une fibrose pulmonaire idiopathique, et qui, selon l'opinion et le</p>

programme	<p>jugement Clinique du médecin, pourraient tirer un bénéfice d'un traitement avec l'Ofev® (nintédanib).</p> <p><b><u>Les conditions d'admission et critères d'exclusion</u></b></p> <p><b>Les conditions d'admission</b> qui doivent être remplies pour inclure un patient dans le Programme Médical d' Urgence sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Homme ou femme, âge ≥ 40 ans</li> <li>– Fibrose pulmonaire idiopathique avec diagnostic sur base des directives de l'ATS/ERS/JRS/ALAT IPF 2011</li> <li>– Patients avec une fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée (DLCO &gt;35% et CVF ≥50%) qui ne sont pas éligibles à un traitement par pirféridone, selon l'avis du médecin traitant ou qui ne répondent pas à un traitement avec pirféridone, déterminée par des valeurs CVF après 6 mois de traitement .</li> <li>– Patients avec une fibrose pulmonaire idiopathique sévère (DLCO ≤35% et CVF &lt;50%)</li> <li>– Consentement éclairé écrit signé par le patient ou par la personne qui le représente avant l'admission dans le Program Médical d'Urgence.</li> </ul> <p>Le diagnostic doit être effectué sur base de l'historique du patient, un examen clinique et une analyse de HRCT, et si nécessaire, une biopsie pulmonaire. En cas de doute, les résultats d'une recherche de lavage broncho-alvéolaire doivent être intégrés dans la décision du diagnostic</p> <p>Le diagnostic doit être fait par une équipe multidisciplinaire, ce qui signifie au moins les spécialistes suivants ayant une expertise dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique: un médecin pulmonaire, un radiologiste, un pathologiste, un médecin de transplantation pulmonaire expérimenté, un rhumatologue ou un interniste et spécialiste des maladies professionnelles. Ce diagnostic est discuté au cours d'une réunion avec tous les spécialistes présents physiquement, et documenté dans le formulaire de demande.</p> <p>La discussion entre l'équipe multidisciplinaire, concernant la possibilité d'une transplantation pulmonaire doit être documentée dans le dossier du patient.</p> <p><b>Critères d'exclusion</b></p> <p>Comme mentionné dans la notice, Ofev® (nintédanib) n'est pas recommandé chez les patients présentant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) ou sévère (Child Pugh C). La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du nintédanib n'ont pas été étudiées chez ces patients (section 4.2, 'Populations particulières' dans la notice d'Ofev®)</li> </ul> <p>Comme mentionné dans la notice, Ofev® (nintédanib) doit être utilisé avec prudence chez les patients avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine &lt; 30 ml/min). La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du nintédanib n'ont pas été étudiées chez ces patients (section 4.2, 'Populations particulières' dans la notice d'Ofev®)</li> <li>– un risque connu de saignement, y compris les patients ayant une prédisposition héréditaire à saignement ou chez les patients recevant une dose complète du traitement anticoagulant n'ont pas été inclus dans les études d'INPULSIS. Par conséquent, ces patients doivent être traités avec Ofev® si les avantages attendues l'emportent sur les risques potentiels (section 4.4, 'Hémorragie' dans la notice d'Ofev®)</li> <li>– un risque cardiovasculaire élevé, y compris la maladie coronarienne connu. Interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui</li> </ul>
-----------	--

	<p>développent des signes ou des symptômes d'ischémie myocardique aiguë (section 4.4, 'événements thromboemboliques artériels' dans la notice d'Ofev®)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une chirurgie abdominale précédente, compte tenu du mécanisme d'action du nintédanib, ont un risque accru de perforation gastro-intestinale. Le traitement par Ofev ne sera débuté qu'après un minimum de 4 semaines après une chirurgie abdominale (section 4.4, 'Troubles gastro-intestinaux' dans la notice d'Ofev®)</li> </ul> <p>Ofev® (nintedanib) est contre-indiqué dans les conditions suivantes: Hypersensibilité à nintedanib, arachide ou au soja ou à l'un de l'excipient (s) de nintedanib.</p> <p>Les patients éligibles aux études cliniques dans cette indication sont également exclus.</p> <p><b><u>Comment inclure un patient dans le Programme Médical d'Urgence?</u></b></p> <p>Le patient est inclus sur demande écrite du médecin adressée au promoteur, SCS Boehringer-Ingelheim Comm.V .</p> <p>Les données suivantes doivent être rassemblées et envoyées au médecin responsable du Programme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Initial Request Form (ce document comprend une motivation adéquate et les éléments probants établissant que les conditions d'autorisation du Programme sont remplies et une déclaration du médecin dans laquelle il est conscient qu'il est personnellement responsable)</li> <li>- Une copie d'un document d'identité du patient (le cas échéant le numéro d'identification auprès de la sécurité sociale belge), comme mentionné dans l'arrêté royal du 25 Avril 2014 (Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire), article 5.</li> <li>- Une copie du 'Formulaire de Consentement Eclairé du Patient'</li> </ul> <p>Le patient peut être inclus dans le Programme, après l'avis positif du promoteur.</p> <p>La demande et les annexes doivent être conservées au moins dix ans par le promoteur.</p> <p>Si le patient arrête le Programme, le document 'End of Treatment' doit être complété et envoyé au promoteur.</p> <p><b><u>Déroulement du Programme</u></b></p> <p><i>Période de préparation</i></p> <p>Le Programme débutera après l'accord du patient (formulaire de consentement signé).</p> <p><i>Traitement</i></p> <p>Durant cette période, le patient recevra une capsule Ofev® (nintédanib), deux fois par jour.</p> <p>Le suivi médical se fera dans le cadre du suivi habituel de la maladie par le médecin.</p> <p><b><u>Populations particulières</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La sécurité et l'efficacité d'Ofev® (nintédanib) chez les enfants âgés de 0 à</li> </ul>
--	---

- 18 ans n'ont pas encore été établies.
- Aucune différence notable de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans).
  - Lors d'une administration unique, moins de 1 % de la quantité d'Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) est excrétée par les reins. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère.
  - Le nintédanib est éliminé essentiellement par excrétion biliaire/fécale (> 90 %). D'après les données cliniques, aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. La sécurité et l'efficacité du Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Par conséquent, le traitement par Ofev<sup>®</sup> n'est pas recommandé dans cette population de patients.

### **Contre-indications**

Hypersensibilité à l'Ofev<sup>®</sup> (nintédanib), à l'arachide ou au soja, ou à l'un des excipients.

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Basé sur le fonctionnement de nintédanib, avec l'inhibition de PDGFR, FGFR et VEGFR, des effets secondaires peuvent être constatés.

#### Troubles gastro-intestinaux

Dans les essais INPULSIS, la diarrhée était l'effet indésirable gastro-intestinal le plus fréquemment rapporté. Dans la majorité des cas, la diarrhée était rapportée d'intensité légère à modérée et apparaissait dans les 3 premiers mois de traitement. La diarrhée a entraîné une réduction de la dose chez 10,7 % des patients et l'arrêt du nintédanib chez 4,4 % des patients.

La diarrhée doit être traitée dès l'apparition des premiers signes par une réhydratation adaptée et des anti-diarrhéiques (par exemple : lopéramide); elle peut nécessiter l'interruption du traitement. Le traitement par Ofev<sup>®</sup> peut être repris à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour ou à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour. En cas de diarrhée sévère persistante malgré un traitement symptomatique, le traitement par Ofev<sup>®</sup> doit être arrêté.

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables gastro-intestinaux fréquemment rapportés. Dans la plupart des cas, les nausées et les vomissements ont été rapportés d'intensité légère à modérée. Les nausées et les vomissements ont entraîné l'arrêt du nintédanib chez 2,0 % et 0,8 % des patients.

Si les symptômes persistent malgré une prise en charge adaptée (incluant un traitement antiémétique), une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être nécessaires. Le traitement peut être repris à une dose réduite (100 mg deux fois par jour) ou à la dose maximale recommandée (150 mg deux fois par jour). En cas de symptômes sévères persistants, le traitement par Ofev<sup>®</sup> doit être arrêté.

#### Fonction hépatique

La sécurité et l'efficacité d'Ofev<sup>®</sup> n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Par conséquent, le traitement par Ofev<sup>®</sup> n'est pas recommandé chez ces patients. Les taux de

transaminases hépatiques et de bilirubine doivent être mesurés avant l'initiation du traitement par Ofev<sup>®</sup>, puis régulièrement ou en fonction de l'état clinique. En cas d'augmentation des transaminases > 3 x LSN, la dose devra être réduite ou le traitement par Ofev<sup>®</sup> interrompu.

Le patient doit être étroitement surveillé. Une fois les transaminases revenues à leur valeur initiale, le traitement par Ofev<sup>®</sup> peut être repris à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour ou à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour qui pourra être augmentée par la suite à la dose maximale recommandée. En cas d'association à des signes cliniques ou à des symptômes d'atteinte hépatique tels qu'un ictère, le traitement par Ofev<sup>®</sup> devra être définitivement arrêté. Les autres causes possibles de l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques doivent être explorées.

#### Hémorragie

L'inhibition du récepteur du VEGF peut être associée à une augmentation du risque hémorragique. Dans les essais INPULSIS conduits avec Ofev<sup>®</sup>, la fréquence de survenue de saignements était légèrement supérieure dans le groupe de patients traités par Ofev<sup>®</sup>, les saignements les plus fréquemment rapportés étaient une épistaxis sans gravité.

#### Événements thromboemboliques artériels

Les événements thromboemboliques artériels ont été rares: 0,7 % des patients dans le groupe placebo et 2,5 % des patients dans le groupe traité par nintédanib. La prudence est requise lors du traitement de patients présentant un risque cardiovasculaire accru, notamment une coronaropathie connue. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients développant des signes ou des symptômes d'ischémie myocardique aiguë.

#### Événements thromboemboliques veineux

Dans les essais INPULSIS, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de thrombose veineuse chez les patients traités par nintédanib.

#### Perforations gastro-intestinales

Dans les essais INPULSIS, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de perforation gastro-intestinale chez les patients traités par nintédanib. Néanmoins, compte tenu du mécanisme d'action du nintédanib, il existe un risque accru de perforation gastro-intestinale. En cas de perforation gastro-intestinale, le traitement par Ofev<sup>®</sup> (nintédanib) doit être arrêté définitivement.

La prudence est requise lors du traitement de patients ayant précédemment subi une intervention chirurgicale abdominale. Le traitement par Ofev<sup>®</sup> ne sera débuté qu'après un minimum de 4 semaines après une chirurgie abdominale.

#### Hypertension artérielle

L'administration d'Ofev<sup>®</sup> peut augmenter la pression artérielle. La pression artérielle systémique doit être mesurée à intervalles réguliers et en fonction de l'état clinique.

#### Troubles de la cicatrisation des plaies

Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence de troubles de la cicatrisation des plaies dans les essais INPULSIS. Néanmoins, compte tenu de son mécanisme d'action, le nintédanib peut altérer la cicatrisation des plaies. Aucune étude spécifique concernant l'effet du nintédanib sur la cicatrisation des



plaies n'est disponible. Par conséquent, l'initiation ou la reprise d'un traitement par Ofev® après une intervention chirurgicale ne doit être envisagée que lorsque la cicatrisation des plaies est jugée cliniquement satisfaisante.

#### Administration concomitante de pirféridone

Le traitement concomitant par nintédanib et pirféridone a été étudié dans une étude clinique. En raison de la courte durée de l'exposition concomitante aux 2 produits et du faible nombre de patients inclus, le rapport bénéfice/risque de l'administration concomitante de pirféridone n'a pas été établi.

#### Effet sur l'intervalle QT

Il n'a pas été mis en évidence d'allongement de l'intervalle QT avec nintédanib au cours des essais cliniques.

#### Réaction allergique

Les produits alimentaires à base de soja sont connus pour causer des réactions allergiques qui peuvent être des réactions anaphylactiques sévères chez les personnes allergiques au soja. Le risque de réactions allergiques sévères au soja est augmenté chez les patients présentant une allergie connue aux protéines d'arachide.

#### **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le nintédanib est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). Par conséquent, la prudence est requise en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp (par exemple: le kétoconazole, l'érythromycine ou la cyclosporine) en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au nintédanib. Dans ce cas, la tolérance des patients au nintédanib doit être étroitement surveillée.

La survenue d'effets indésirables peut nécessiter l'interruption du traitement par nintédanib une réduction de dose ou l'arrêt définitif du traitement par Ofev®. Les inducteurs puissants de la P-gp (par ex. la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis) peuvent diminuer l'exposition systémique au nintédanib. Il convient d'utiliser une alternative médicamenteuse avec un médicament dénué d'effet inducteur de la P-gp.

Le métabolisme du nintédanib ne fait intervenir les voies des enzymes du cytochrome (CYP) que dans une faible mesure. Le risque d'interactions médicamenteuses par effet sur la voie des CYP est donc considéré comme faible.

#### Contraceptifs hormonaux

Le risque d'interaction entre le nintédanib et les contraceptifs hormonaux n'a pas été étudié.

#### **Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer / Contraception

Les femmes susceptibles de procréer et qui sont traitées par Ofev®, doivent être mises au courant de ne pas tomber enceinte durant le traitement et d'utiliser un moyen contraceptif ceci pendant et au moins 3 mois après la dernière prise d'Ofev® (nintédanib).

##### Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Ofev® (nintédanib) chez la femme

	<p>enceinte. Étant donné que l'Ofev® (nintédanib) peut avoir des effets délétères sur le fœtus, Ofev® (nintédanib) ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique ne justifie le traitement. Au minimum, un test de grossesse devra être effectué avant de débiter le traitement par Ofev® (nintédanib).</p> <p><u>Allaitement</u> Il n'existe pas de données sur le passage d'Ofev® (nintédanib) et de ses métabolites dans le lait maternel. Il est recommandé de ne pas allaiter au cours du traitement par Ofev® (nintédanib).</p> <p><u>Fertilité</u> Il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Ofev® (nintédanib) sur la fertilité.</p> <p><b><u>Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</u></b> Ofev® (nintédanib) a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p> <p><b><u>Surdosage</u></b> Il n'existe pas d'antidote spécifique du nintédanib.</p>
Durée du programme médical d'urgence	<p>Les patients pourront être inclus dans le Programme médical d'urgence dès que le Programme sera autorisé par l'autorité Belge et le comité d'éthique de UZ Leuven.</p> <p>Le Programme Médical d'Urgence prendra fin dès qu'Ofev® (nintédanib) sera remboursé en Belgique.</p>
Conditions de distribution	<p><b><u>Quels médicaments sont délivrés par le Sponsor?</u></b> Ofev® (nintédanib) est fourni dans le cadre du Programme Médical d'Urgence par SCS Boehringer-Ingelheim Comm.V. Sur le packaging, un autocollant 'Programme Médical d'Urgence' sera collé.</p> <p><b><u>Comment le Ofev® (nintédanib) doit-il être commandé et sera-t-il livré?</u></b> Le médecin traitant est responsable de l'envoi du "Initial Request Form". Ce document comprend une motivation adéquate et les éléments probants établissant que les conditions d'autorisation du Programme sont remplies et une déclaration du médecin dans laquelle il est conscient qu'il est personnellement responsable. Il contient également la demande d'envoi d'Ofev® (nintédanib), ainsi que la date à laquelle le médicament devrait être disponible et les coordonnées de la pharmacie hospitalière (nom, adresse, adresse email, numéro de téléphone et de fax). Le médecin devra également confirmer être conscient de ses responsabilités dans le traitement de son patient.</p> <p>Les médicaments correspondant à un traitement de 1 ou 3 mois seront livrés. Ceci signifie qu'initialement, 1 boîte de 100 mg de Ofev® (nintédanib) et 1 ou 3 boîte(s) de 150 mg de Ofev® (nintédanib) seront fournies au médecin. Une boîte contient 60 comprimés (6 blister packs en aluminium de chacun 10 comprimés).</p> <p>Le délai entre l'envoi du 'Initial Request Form' et l'approbation du formulaire de demande par le Sponsor est de 2 à 3 jours ouvrables. Après l'approbation environ 5 jours ouvrables seront encore nécessaires pour délivrer les médicaments à la pharmacie de l'hôpital.</p>

	<p>Des commandes de médicaments supplémentaires peuvent être transmises au Sponsor à l'aide du 'Re-supply Request Form'. Après l'approbation environ 5 jours ouvrables seront encore nécessaires pour délivrer les médicaments à la pharmacie de l'hôpital.</p> <p><b><u>Comment le Ofev® (nintedanib) doit-il être conservé?</u></b> Ofev® doit être conservé à une température de maximum 25°C dans son emballage d'origine afin de le protéger contre l'humidité.</p> <p><b><u>Comment le Ofev® (nintedanib) est-il administré au patient?</u></b> Les médicaments qui seront livrés après approbation du "Initial Request Form" peuvent être administrés uniquement au patient pour lequel la demande a été faite. Les médicaments doivent être administrés en accord avec l'Annexe III et selon les instructions du médecin traitant. Il est de la responsabilité du médecin traitant de veiller à la compliance du traitement par le patient.</p>
Responsable	<p>SCS Boehringer Ingelheim Comm. V. Le Directeur Médical Vesalius Science Park, Avenue Ariane 16, 1200 Woluwe-Saint-Lambert Tel. Medinfo: 02/773.33.33 Email Medinfo: medinfo.belux@boehringer-ingelheim.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Les patients doivent restituer tous les médicaments de ce Programme Médical d'Urgence non utilisés dans leur emballage d'origine, à l'hôpital ou au médecin.</p> <p>Les médicaments rapportés par le patient ou les médicaments périmés doivent être détruits à l'hôpital selon la procédure en vigueur et ceci le plus rapidement possible après l'arrêt de la participation du patient au Programme Médical d'Urgence.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p><b><u>Effets indésirables</u></b> <b><u>Résumé du profil de tolérance</u></b> Le nintedanib a été étudié dans des essais cliniques sur 1 529 patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique. Les données de tolérance présentées ci-dessous sont issues des deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo menées chez un total de 1 061 patients ayant comparé le traitement par nintedanib 150 mg deux fois par jour au placebo pendant 52 semaines (INPULSIS-1 et INPULSIS-2). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation du nintedanib incluent la diarrhée, les nausées et les vomissements, les douleurs abdominales, la baisse d'appétit, la perte de poids et l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques.</p> <p><b><u>Tableau : résumant les effets indésirables</u></b> Le tableau ci-dessous résume les effets indésirables par classe de système d'organe MedDRA (SOC) et par catégorie de fréquence. Le tableau 1 ci-dessous résume les fréquences des effets indésirables (EI) rapportés dans les groupes de patients traités par nintedanib (638 patients) dans les deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo d'une durée de 52 semaines. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> ; <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1 000</math> ; <math>&lt;</math></p>

1/100), rare ( $\geq 1/10\ 000$  ;  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

**Tableau 1 : Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence**

Fréquence	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100$ ; $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ; $< 1/100$ )
Classe de systèmes d'organes			
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte de poids, Baisse d'appétit	
Affections vasculaires			Hypertension artérielle
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausées, Douleurs abdominales	Vomissements	
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), Augmentation de la gamma glutamyl transférase ( $\gamma$ GT)	Hyperbilirubinémie, Augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines.

La survenue d'une diarrhée a été rapportée chez 62,4 % des patients traités par nintédanib. L'événement a été considéré d'intensité sévère chez 3,3 % des patients traités par nintédanib. La diarrhée est apparue au cours des trois premiers mois de traitement chez plus des deux tiers des patients. La diarrhée a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 4,4 % des patients ; pour les autres un traitement anti diarrhéique a été instauré avec une réduction de la dose ou une interruption du traitement.

Des augmentations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez 13,6 % des patients traités par nintédanib. L'augmentation des enzymes hépatiques était réversible et n'était pas associée à des signes cliniques d'atteinte hépatique. Pour plus d'informations sur les populations particulières, les mesures recommandées et les adaptations posologiques en cas de diarrhée et d'augmentation du taux d'enzymes hépatiques.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

#### L'option 1 :

Boehringer-Ingelheim, Belgique

- pv\_local\_belgium@boehringer-ingelheim.com
- Tel: 02/773.33.11

Ou

#### L'option 2 :

L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

	<p>Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet: <a href="http://www.afmps.be">www.afmps.be</a> e-mail: <a href="mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be">adversedrugreactions@fagg-afmps.be</a></p>
--	---